

# KOLOREKTAL KARSİNOMDA CA 19-9'UN PATOLOJİK FAKTÖRLERLE İLİŞKİSİ: KARSİNOEMBRYONİK ANTİJEN İLE KARŞILAŞTIRMA

Dr. Nüvit DURAKER

**ÖZET:** Bu çalışmada kolorektal karsinomda ameliyat öncesi serum CA 19-9'un patolojik faktörlerle ve tümörün evresiyle ilişkisi araştırıldı ve karsinoembryonik antijen (CEA) ile karşılaştırıldı. Kolorektal karsinomda yaygın olarak kullanılan CEA'nin klinik uygulamadaki önemine ilişkin tartışmalar sürmekte, daha elverişli tümör işaretleyicilerinin araştırılması sürdürülmektedir. Bunlardan biri kolon karsinomu hücresinin karbonhidrat yapısındaki yüzeyi antijeni olan CA 19-9'dur. Ameliyattan birkaç saat önce alınan periferik venöz kanda iki-yanlı immünoradyometrik yöntemle CA 19-9 ve CEA ölçümü yapıldı. CA 19-9 için 37 U/ml, CEA için 5 ng/ml düzeyleri eşik değer olarak alındı ve bunların üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. 123 olguda CA 19-9'un duyarlılığı %29.2, CEA'nin %49.6 idi. CA 19-9 pozitifliği 4 cm'den küçük ve invazyon derinliği müskülaris propriayı aşmamış tümörlerde anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla  $p=0.025$ ,  $p=0.046$ ). Karaciğer metastazı varlığını kestirmede her iki işaretleyici için sözü edilen eşik değerler yetersiz kalırken; CA 19-9'u 150 U/ml, CEA'yi 20 ng/ml'den yüksek olan gruplarda karaciğer metastazı anlamlı olarak daha fazla oranda idi (sırasıyla  $p<0.001$  ve  $p<0.01$ ). Tümörün evresi ilerledikçe CA 19-9 ve CEA pozitifliği anlamlı olarak yükselmekte idi. Kübral ve inkübral olguları ayırt etmede CA 19-9 her iki eşik değer için de öneme sahipken CEA yalnızca 20 ng/ml'de öneme sahipti. Sonuç olarak, kolorektal karsinomda CEA gibi CA 19-9'un da tanı değeri yoktur. Ameliyat öncesi karaciğer metastazı olup olmadığını kestirmede, potansiyel olarak kübral olguları inkübral olanlardan ayırt etmede her iki işaretleyici de yararlı olabilir. Ancak CA 19-9 CEA'den daha anlamlıdır.

**ANAHTAR KELİMELE:** Kolorektal kanser, CA 19-9, CEA

**SUMMARY:** THE RELATIONSHIP BETWEEN CA 19-9 AND PATHOLOGIC FACTORS IN COLORECTAL CARCINOMA: COMPARISON WITH CARCINOEMBRYONIC ANTIGEN: The relation of preoperative serum CA 19-9 with pathologic factors, and stage of the tumor was studied and compared with carcinoembryonic antigen (CEA) in 123 patients with colorectal carcinoma. Besides the ongoing arguments about the clinical usefulness of tumor marker CEA in colorectal carcinoma, researches are continuing in order to find out more convenient tumor markers. One of them is CA 19-9, a carbohydrate type surface antigen of colon carcinoma cell. CA 19-9 and CEA values were measured from peripheral venous blood sample which was obtained a few hours before the operation by two-site immunoradiometric assay. CA 19-9 positivity (>37U/ml) and CEA positivity (>5 ng/ml) were 29.2% and 49.6% respectively. CA 19-9 positivity was significantly lower in tumors smaller than 4 cm and cancers not exceeding the muscularis propria (respectively  $p=0.025$ ,  $p=0.046$ ). In the prediction of liver metastasis the above mentioned cutoff levels for both tumor markers were insufficient. When the cutoff values of 150 U/ml for CA 19-9 and 20 ng/ml for CEA were used, positive rates were significantly correlated with presence of liver metastasis (respectively  $p<0.001$ ,  $p<0.01$ ). CA 19-9 and CEA levels increased significantly with progressive tumor stages. To discriminate curable and incurable tumors CA 19-9 was important for both cutoff values, whereas CEA was important only for the cutoff level of 20 ng/ml. In conclusion, CA 19-9, like CEA, is not useful in the diagnosis of colorectal carcinoma. Preoperatively to predict liver metastasis and discriminate potentially curable and incurable tumors, both markers may be useful, but CA 19-9 is more significant than CEA.

**KEY WORDS:** Colorectal cancer, CA 19-9, CEA

## GİRİŞ

Kolorektal karsinomda en çok araştırılmış ve en yaygın kullanılan tümör işaretleyici karsinoembryonik entijendir (CEA). Duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olduğundan tanıda yeri olmadığına uzlaşmakla birlikte, ameliyat öncesi düzeyinin prognozla ilişkisi, ameliyat sonrası seri ölçümlerle nüksün erken saptanması gibi konularda tartışmalar sürmektedir (1,2,3). Bu nedenle klinik uygulamada daha elverişli işaretleyicilerin araştırılması sürdürülmektedir. Bunlardan biri kolon karsinomu hücresinin karbonhidrat yapısındaki yüzey antijeni olan CA 19-9 olup, kendisine karşı moleküler hibridasyon tekniği ile geliştirilen monoklonal antikor tarafından tanınmaktadır (4).

Bu çalışmada kolorektal karsinomlu hastalarda ameliyat öncesi serum CA 19-9'un patolojik faktörlerle ve tümörün evresiyle ilişkisi araştırıldı ve klasik işaretleyici olarak kabul edilen CEA ile karşılaştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1993-Temmuz 1997 arasında, ameliyat öncesi serum CA 19-9 ve CEA düzeyleri ölçülen kolorektal adenokarsinomlu 123 hasta (66 erkek, 57 kadın; yaş ortalaması 57.7 yıl, dağılımı 17-87 yıl) prospektif çalışmaya alındı. Ameliyat-

tan birkaç saat önce alınan periferik venöz kanlar santrifüj edilerek serumları ayrıldı. CA 19-9 ve CEA ölçümleri aynı firmanın (Byke Sangtec Diagnostica GmbH & Co. KG, Dietzenbach, Deutschland) IRMA-mat CA 19-9 (eşik değer 37 U/ml) ve IRMA-coat CEA (eşik değer 5 ng/ml) kitleri kullanılarak iki-yanlı immünoradyometrik yöntemle yapıldı. Eşik değerlerin üzerindeki düzeyler pozitif olarak kabul edildi.

Tümör büyüklüğü, histolojik diferansiasyon derecesi, barsak duvarı invazyonu, bölgesel lenf nodu metastazı rezektabl olan 102 olguda patolojik incelemeyle belirlendi. Karaciğer ve periton metastazı ameliyat bulgusu olarak (bazen histolojik doğrulamayla birlikte) kaydedildi. Tümörün evresi Dukes-Kirklin sınıflandırmasına göre (5) belirlendi. Anrezektabl 21 olgudan uzak metastaz saptanmayan 13'ünde evrelendirme yapılmadı.

İstatistiksel değerlendirmeler  $\chi$ -kare ve Fisher'in Kesin Olasılık Testi ile yapıldı.  $P<0.05$  değerleri anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

123 olgunun 36'sında (%29.2) CA 19-9, 61'inde (%49.6) CEA pozitif idi. Tablo 1'de tümör işaretleyicilerinin serum düzeyleri ile patolojik faktörler arasındaki ilişki verilmektedir. Tümörün yerleşimi ve histolojik diferansiasyon derecesi ile her iki işaretleyici arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Tümör büyüklüğü ve barsak duvarında invazyon derinliği ile CEA ara-

**TABLO 1. KOLOREKTAL KANSERDE CA19-9 VE CEA İLE PATOLOJİK FAKTÖRLER ARASINDAKİ İLİŞKİ**

| Faktör              | Toplam<br>olgu | CA 19-9> 37<br>n | U/ml<br>(%) | p     | CEA>5ng/ml<br>n | (%)    | p     |
|---------------------|----------------|------------------|-------------|-------|-----------------|--------|-------|
| Yerleşim            |                |                  |             |       |                 |        |       |
| Sağ Kolon           | 17             | 8                | (47)        | AS    | 9               | (52.9) | AS    |
| Sol Kolon           | 30             | 8                | (26.6)      |       | 14              | (46.6) |       |
| Rektum              | 76             | 20               | (26.3)      |       | 38              | (50)   |       |
| Tümör büyüklüğü     |                |                  |             |       |                 |        |       |
| <4 cm               | 17             | 3                | (17.6)      | a     | 7               | (41.1) | AS    |
| 4-8 cm              | 75             | 18               | (24)        |       | 36              | (48)   |       |
| >8 cm               | 10             | 5                | (50)        |       | 6               | (60)   |       |
| Diferansiyasyon     |                |                  |             |       |                 |        |       |
| İyi                 | 27             | 7                | (25.9)      | AS    | 10              | (37)   | AS    |
| Orta                | 58             | 17               | (29.3)      |       | 32              | (55.1) |       |
| Az                  | 5              | 0                | (0)         |       | 2               | (40)   |       |
| Müsinöz             | 12             | 2                | (16.6)      |       | 5               | (41.6) |       |
| Seroza invazyonu    |                |                  |             |       |                 |        |       |
| Yok                 | 26             | 3                | (11.5)      | 0.046 | 11              | (42.3) | AS    |
| Var                 | 76             | 23               | (30.2)      |       | 38              | (50)   |       |
| Lenf nodu metastazı |                |                  |             |       |                 |        |       |
| Yok                 | 51             | 11               | (21.5)      | AS    | 19              | (37.2) | <0.05 |
| Var                 | 51             | 15               | (29.4)      |       | 30              | (58.8) |       |

AS: Anlamsız

a: <4 cm karşı > 8 cm, p=0.025

sında bir ilişki yokken; CA 19-9 pozitifliği 4 cm'den küçük tümörlerde 8 cm'den büyük olanlara kıyasla ve invazyonu mükülaris propriyayı aşmamış karsinomlarda aşmış olanlara kıyasla anlamlı olarak düşüktü (sırasıyla p=0.025, p=0.046). Bölgesel lenf nodu metastazı ile CA 19-9 arasında bir ilişki yokken, lenf nodu tutulumu olan grupta CEA pozitifliği lenf nodu metastazı olmayan gruba göre anlamlı olarak yüksek idi (p<0.05).

Karaciğer metastazı olup olmadığını ayırt etmede iki işaretleyici için de sözü edilen eşik değerler yetersiz kaldı (Tab-

5 ng/ml üzerindeki olgu oranı %35.4 iken Evre D'de %68.4 idi; aradaki fark anlamlı bulundu (Tablo 4). 5 ng/ml eşik değeri için kûrabl ve inkûrabl olguların CEA pozitifliği arasında anlamlı bir fark yoktu. 20 ng/ml eşik değeri için CEA pozitifliği inkûrabl olgularda kûrabl olanlara kıyasla anlamlı olarak yüksekti (p<0.01).

## TARTIŞMA

Bu çalışmada kolorektal karsinomda tümörün yerleşimi

ile CA 19-9 ve CEA arasında bir ilişki saptanmadı. Başka araştırmalarda da CA 19-9 (6,7,8) ve CEA (6) ile böyle bir ilişki gözlenmemiştir. Filella ve ark. (9), CEA duyarlılığını Dukes B evresindeki sağ kolon tümörlerinde sol kolon tümörlerine göre daha yüksek bulmuşlar; sol kolonda daha çok görülen tümörün ülserli büyüme tipinin barsak duvarını daha fazla infiltrate ederek CEA'nın kan dolaşımına girişini kolaylaştırdığını öne sürmüşlerdir.

Çalışmada tümör büyüklüğü ile CEA arasında ilişki saptanmazken, CA 19-9 pozitifliği 8 cm'den büyük tümörlerde 4 cm'den küçüklere kıyasla anlamlı olarak yüksekti. Tabuchi ve ark. (6) CA 19-9 ve CEA, Ueda ve ark. (8) CA 19-9 ile tümör büyüklüğü arasında bir ilişki gözlememişlerdir. Moertel ve ark. (10) tümör yükünün barsak duvarıyla sınırlı olduğu Dukes Evre A ve B'de

**TABLO 2. KARACİĞER VE PERİTON METASTAZI İLE CA19-9 VE CEA ARASINDAKİ İLİŞKİ**

|            | Toplam<br>olgu | Karaciğer metastazlı<br>n | (%)    | p      | Periton metastazlı<br>n | (%)    | p     |
|------------|----------------|---------------------------|--------|--------|-------------------------|--------|-------|
| CA 19-9    |                |                           |        |        |                         |        |       |
| ≤ 37 U/ml  | 87             | 6                         | (6.9)  | AS     | 2                       | (2.3)  | AS    |
| > 37 U/ml  | 36             | 7                         | (19.4) |        | 4                       | (11.1) |       |
| CA 19-9    |                |                           |        |        |                         |        |       |
| ≤ 150 U/ml | 105            | 6                         | (5.7)  | <0.001 | 2                       | (1.9)  | 0.004 |
| > 150 U/ml | 18             | 7                         | (38.8) |        | 4                       | (22.2) |       |
| CEA        |                |                           |        |        |                         |        |       |
| ≤ 5 ng/ml  | 62             | 4                         | (6.4)  | AS     | 2                       | (3.2)  | AS    |
| > 5 ng/ml  | 61             | 9                         | (14.7) |        | 4                       | (6.5)  |       |
| CEA        |                |                           |        |        |                         |        |       |
| ≤ 20 ng/ml | 104            | 7                         | (6.7)  | <0.01  | 3                       | (2.9)  | AS    |
| > 20 ng/ml | 19             | 6                         | (31.5) |        | 3                       | (15.8) |       |

AS: Anlamsız

**TABLO 3. İKİ EŞİK DEĞERDE CA 19-9 İLE EVRE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

| Dukes-Kirklin Evre | Toplam olgu | CA 19-9 >37 U/ml n (%) | CA 19-9 >150 U/ml n (%) |
|--------------------|-------------|------------------------|-------------------------|
| B1                 | 22          | 1 (4.5)                | 0 (0)                   |
| B2                 | 26          | 8 (30.7)               | 1 (3.8)                 |
| B                  | 48          | 9 (18.7) a             | 1 (2.1) c               |
| C1                 | 4           | 2 (50.0)               | 0 (0)                   |
| C2                 | 39          | 10 (25.6)              | 5 (12.8)                |
| C                  | 43          | 12 (27.9)              | 5 (11.6) d              |
| D                  | 19          | 10 (52.6) b            | 9 (47.3) e              |
| Anrezektabl        | 13          | 5 (38.4)               | 3 (23.0)                |

a: B karşı D, p&lt;0.02

b: B+C karşı D+Anrezektabl, p&lt;0.05

c: B karşı D, p=0.00002

d: C karşı D, p&lt;0.01

e: B+C karşı D+Anrezektabl, p&lt;0.001

tümör büyüklüğü arttıkça CEA pozitifliğinin anlamlı olarak yükseldiğini saptamışlardır.

Serideki az sayıda az diferansiye tümörde CA 19-9 pozitifliği görülmemesine karşın, gerek CA 19-9 gerekse CEA ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Tabuchi ve ark. (6) CEA ile diferansiyasyon derecesi arasında bir ilişki bulamazken, CA 19-9 pozitifliğini az diferansiye tümörlerde yüksek bulmuşlardır. Ueda ve ark. (8) ise CA 19-9 ile histolojik diferansiyasyon derecesi arasında bir ilişki gözlememişlerdir. Denk ve ark. (11) az diferansiye tümör hücrelerinin CEA üretebilme yeteneklerini kaydebileceklerini öne sürmüşlerdir. Moertel ve ark. (10) da bu görüşü destekler bir sonuca ulaşmışlardır. Serilerinin tümü için CEA ile anaplazi derecesi arasında bir ilişki görmemişler, bunu erken evre tümörlerde yüksek derecede anaplazinin seyrek görülmesine bağlamışlar; lenf nodu metastazlı ve anrezektabl olgu grubunu incelediklerinde anaplazi derecesi arttıkça CEA düzeyinin anlamlı olarak düştüğünü gözlemişlerdir. Wang ve ark. (3) ise CEA ile diferansiyasyon derecesi arasında bir ilişki saptamamışlardır.

Çalışmada barsak duvarında müskülaris propriyada sınırlı tümörlerde CA 19-9 pozitifliği anlamlı olarak düştü. CEA ile invazyon derinliği arasında ise bir ilişki yoktu. Tabuc-

hi ve ark. (6) barsak duvarında invazyon derinliği arttıkça her iki işaretleyicinin de pozitiflik oranının anlamlı olarak yükseldiğini belirlemişlerdir. Ueda ve ark. (8) da CA 19-9 pozitif olgularda seroza pozitifliğini CA 19-9 negatif olan gruptan anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır.

Bu çalışmada bölgesel lenf nodu metastazı ile CA 19-9 düzeyleri arasında ilişki saptanmazken, lenf nodu metastazı olmayan olgularda CEA anlamlı olarak düştü. Lenf nodu metastazı olan olgularda Ueda ve ark. (8) CA 19-9'u, Moertel ve ark. (10) CEA'i anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır. Tabuchi ve ark. (6) ise lenf nodu metastazı ile CA 19-9 ve CEA arasında bir ilişki gözlememişlerdir.

Bu çalışmada karaciğer metastazı olup olmadığını ayırt etmede iki işaret-

leyicinin de rutin uygulamada kullanılan eşik değerleri yetersiz kaldı. Bu değerlerin dörder katı olan CA 19-9 için 150 U/ml, CEA için 20 ng/ml düzeyleri eşik değer olarak alındığında tümör işaretleyici pozitif gruplarda karaciğer metastazı oranı anlamlı olarak fazlaydı. Anlamlılık düzeyi CA 19-9 için daha yüksekti. Cerrahi girişim yaklaşımına yön verecek olan karaciğer metastazlarını ameliyat öncesinde saptamak her zaman mümkün olamamaktadır (12). Bu nedenle karaciğer metastazı olup olmadığını kestirmede CA 19-9 ve CEA'in yüksek eşik değerlerini kullanma önemli bir rol oynayabilir. Başka çalışmalarda da (6,8) her iki işaretleyicide karaciğer metastazını kestirmede yararlı bulunmuştur.

Çalışmada CEA düşük ve yüksek eşik değerlerde periton metastazı varlığını değerlendirmede yetersiz kalırken, CA 19-9'u 150 U/ml üzerinde olan olgularda periton metastazı oranı anlamlı olarak daha fazlaydı. Ueda ve ark. (8), 37 U/ml değeri için CA 19-9 pozitif hastalarda peritoneal yayılımın daha fazla olduğunu saptamışlar, Tabuchi ve ark. (6) ise periton metastazı ile CA 19-9 ve CEA arasında bir ilişki bulamışlardır.

Çalışmadaki Dukes-Kirklin Evre B tümörlerde CA 19-9 ve CEA'in duyarlıklarının düşük oluşu her iki işaretleyicinin de erken tanıda değerinin olmadığını göstermektedir. Oysa tümör evresi ilerledikçe, yani tümör yükü arttıkça CA 19-9 ve CEA pozitifliği anlamlı olarak artmaktaydı. Değişik çalışmalarda evre ile CA 19-9 (Tablo 5) ve CEA (Tablo 6) arasında benzer ilişkiler saptanmıştır. İleri evre tümörlerde her iki işaretleyicinin de erken evre tümörlere kıyasla oldukça yüksek

**TABLO 4. İKİ EŞİK DEĞERDE CEA İLE EVRE ARASINDAKİ İLİŞKİ**

| Dukes-Kirklin Evre | Toplam olgu | CEA >5 ng/ml n (%) | CEA >20 ng/ml n (%) |
|--------------------|-------------|--------------------|---------------------|
| B1                 | 22          | 9 (40.9)           | 1 (4.5)             |
| B2                 | 26          | 8 (30.7)           | 0 (0)               |
| B                  | 48          | 17 (35.4) a,b      | 1 (2.1) c, d        |
| C1                 | 4           | 2 (50.0)           | 0 (0)               |
| C2                 | 39          | 24 (61.5)          | 7 (17.9)            |
| C                  | 43          | 26 (60.4)          | 7 (16.2)            |
| D                  | 19          | 13 (68.4)          | 8 (42.1) e          |
| Anrezektabl        | 13          | 5 (38.4)           | 3 (23.0)            |

a: B karşı C, p&lt;0.05

b: B karşı D, p&lt;0.05

c: B karşı C, p=0.02

d: B karşı D, p=0.00008

e: B+C karşı D+Anrezektabl, p&lt;0.01

**TABLO 5. KOLOREKTAL KANSERDE DEĞİŞİK EVRELERDE CA 19-9 POZİTİFLİĞİ (>37 U/ml) YÜZDE ORANI**

| Kaynak          | Toplam Olgu | Sınıflandırma | A   | B    | C    | D    |
|-----------------|-------------|---------------|-----|------|------|------|
| Tabuchi (6)     | 51          | Dukes         | -   | 25   | 33   | 90   |
| Filella (7)     | 293         | Astler-Coller | -   | 17   | 34   | 58   |
| Guadagni (13)   | 200         | Dukes         | 6.5 | 15.3 | 26.7 | 54   |
| Ueda (8)        | 184         | Dukes         | 8.8 | 20.5 | 26.8 | 51.2 |
| Von Kleist (12) | 119         | Dukes         | 8.3 | 18.2 | 41   | 55.2 |
| Bu çalışma      | 110         | Dukes-Kirklin | -   | 18.7 | 27.9 | 52.6 |

**TABLO 6. KOLOREKTAL KANSERDE DEĞİŞİK EVRELERDE  
CEA POZİTİFLİĞİ (>5 ng/ml) YÜZDE ORANI**

| Kaynak         | Toplam<br>olgu | Sınıflandırma | A    | Evre<br>B | C    | D    |
|----------------|----------------|---------------|------|-----------|------|------|
| Wanebo (14)    | 203            | Dukes         | 4    | 25        | 44   | 65   |
| Goslin (15)    | 145            | Dukes-Kirklin | 0    | 15.5      | 45.6 | 66.6 |
| Gupta (16)     | 281            | Dukes         | 5.4  | 12.3      | 21.3 | 74.7 |
| Tabuchi (6)    | 83             | Dukes         | 14.3 | 22        | 20.9 | 81.8 |
| Guadagni (13)  | 200            | Dukes         | 29   | 22        | 41.7 | 78   |
| Güllüoğlu (17) | 105            | Dukes         | 0    | 37.2      | 59.9 | 94.1 |
| Wang (3)       | 318            | Dukes         | 0    | 32        | 48   | 79   |
| Bu çalışma     | 110            | Dukes-Kirklin | -    | 35.4      | 60.4 | 68.4 |

oranda pozitif olduğu belirlenmiş; bu işaretleyicilerin ameliyat öncesi düzeylerinin hastalığın evresi hakkında fikir verebileceği belirtilmiştir. Bu çalışmada inkübrabl tümörlerde (Evre D + anrezektabl tümör) CA 19-9 pozitifliği, hem 37 U/ml hem 150 U/ml eşik değerler için, potansiyel olarak kübrabl tümörlerden (Evre B+C) anlamlı oranda daha yüksekti. CEA ise 5 ng/ml eşik değerinde bu iki grup tümörü değerlendirmede yetersiz kalırken, 20 ng/ml eşik değeri kübrabl ve inkübrabl tümörlerin belirlenmesinde değerli bir veri olarak görünmektedir. Bazı çalışmalarda (10,18) kübratif rezeksiyon geçiren hastalarda CEA pozitifliğinin palyatif tedavi uygulananlardan anlamlı olarak düşük olduğu gösterilmiştir.

Sonuç olarak, kolorektal karsinomda CEA gibi CA 19-9'unda da tanı değeri yoktur. Ameliyat öncesinde karaciğer metastazı olup olmadığını kestirmede, potansiyel olarak kübrabl olguları inkübrabl olanlardan ayırt etmede her iki tümör işaretleyici de yararlı olabilir. Ancak CA 19-9 CEA'den daha anlamlıdır.

## KAYNAKLAR

1. Wanebo HJ. Are carcinoembryonic antigen levels of value in the curative management of colorectal cancer? *Surgery* 1981; 89: 290-295.
2. Fletcher RH. Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 1986; 104: 66-73.
3. Wang JY, Tang R, Chiang JM. Value of carcinoembryonic antigen in the management of colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1994; 34: 272-277.
4. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn M, Herlyn D, Fuhler P. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somatic*

- Cell Mol Genet 1979; 5: 957-971.
5. Steele GD, Mayer RJ. Adenocarcinoma of the colon and rectum. In: Zuidema GD, editor. *Shackelford's Surgery of the Alimentary Tract*. Philadelphia: WB Saunders 1996; 4: 124-139.
6. Tabuchi Y, Deguchi H, Saitoh Y. Carcinoembryonic antigen and carbohydrate antigen 19-9 levels of peripheral and draining venous blood in colorectal cancer patients: Correlation with histopathologic and immunohistochemical variables. *Cancer* 1988; 62: 1605-1613.
7. Filella X, Molina R, Grau JJ, Pique JM, Garcia-Valdecasas JC, Astudillo E, Biete A, Bords JM, Novell A, Campo E, Ballesta AM. Prognostic value of CA 19.9 levels in colorectal cancer. *Ann Surg* 1992; 216: 55-59.
8. Ueda T, Shimada E, Urakawa T. The clinicopathologic features of serum CA 19-9 positive colorectal cancers. *Jpn J Surg* 1994; 24: 518-525.
9. Filella X, Molina R, Pique JM, Grau JJ, Garcia-Valdecasas JC, Biete A, Novell F, Astudillo E, Bords JM, Campo E, De Lacy A, Daniel M, Ballesta AM. CEA as a prognostic factor in colorectal cancer. *Anticancer Res* 1994; 14: 705-708.
10. Moertel CG, O'Fallon JR, Go VLW, O'Connell MJ, Thynne GS. The preoperative carcinoembryonic antigen test in the diagnosis, staging and prognosis of colorectal cancer. *Cancer* 1986; 58: 603-610.
11. Denk H, Tappeiner G, Eckerstorfer R, Molzner HJ. CEA in gastrointestinal and extragastrointestinal tumors and its relation to tumor cell differentiation. *Int J Cancer* 1972; 10: 262-272.
12. Von Kleist S, Hesse Y, Kananeeh H. Comparative evaluation of four tumor markers, CA 242, CA 19/9, TPA, and CEA in carcinomas of the colon. *Anticancer Res* 1996; 16: 2325-2332.
13. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, Mannella E, Tedesco M, Cavaliere F, Grassi A, Abbotto MR, Greiner JW, Schlom J. TAG-72 (CA72-4 assay) as a complementary serum tumor antigen to carcinoembryonic antigen in monitoring patients with colorectal cancer. *Cancer* 1993; 72: 2098-2106.
14. Wanebo HJ, Rao B, Pinsky CM, Hoffman RG, Stearns M, Schwartz MK, Oettgen HF. Preoperative carcinoembryonic antigen level as a prognostic indicator in colorectal cancer. *N Engl J Med* 1978; 299: 448-451.
15. Goslin R, Steele G, Macintyre J, Mayer R, Sugarbaker P, Cleghorn K, Wilson R, Zamcheck N. The use preoperative plasma CEA levels for the stratification of patients after curative resection of colorectal cancers. *Ann Surg* 1980; 192: 747-751.
16. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, Tubbs R, Bukowski R, Deodhar SD. Measurement of a monoclonal-antibody-defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases: Comparison with carcinoembryonic antigen. *Cancer* 1985; 56: 277-283.
17. Güllüoğlu BM, Günel Ö, Yeğen C, Aktan Ö, İnceoğlu R, Kalaycı C, Yalın R. Kolorektal kanserlerde karsinoembriyonik antijenin önemi. *Kolon Rektum Hast Derg* 1993; 3: 117-120.
18. Lewi H, Blumgart LH, Carter DC, Gillis CR, Hole D, Ratcliffe JG, Wood CB, McArdle CS. Pre-operative carcino-embryonic antigen and survival in patients with colorectal cancer. *Br J Surg* 1984; 1: 206-208.