

Tumor Markers (CEA, and AFP) in Breast and
Gastrointestinal Tract Cancers

A Thesis submitted

By

Haydar Abd al-Kader Al-Jawadi

To the Council of the College of Medicine

University of Mosul

In Partial Fulfillment of the Requirements for the Degree of

Master of Science

In

Clinical Biochemistry

Supervised by

Prof. Akram Jarjees Al-Pachachee

Msc. , FRCPath.

Abstract

Breast, colorectal, and gastric cancers are among the most frequently diagnosed cancer in the world. Advances in preclinical methods have resulted in dramatic changes in determining the survival of patients. Evaluation of serum levels of tumor markers is one of these methods.

Tumor markers are substances that can often be detected in higher-than-normal amounts in blood, urine or body tissues of some patients with certain type of cancer.

The samples were collected from two groups: the first group consisted of 30 healthy volunteers (14 female and 16 male) aged between 20 and 70 years (45.47 ± 10.87). The second group consisted of 83 patients proved histologically to have cancer, this group is subdivided into 3 subgroups: 42 patients with breast cancer who were presented after mastectomy, aged between 26 and 70 years (47.31 ± 10.64), 25 patients with CRC who were presented preoperatively, aged between 25 and 70 years (49.6 ± 12.77) (13 females, 12 males), and 16 patients with gastric cancer, who were presented preoperatively too, aged between 45-70 years (61.75 ± 9.32) (9 females, 7 males).

The patients were selected from referral clinic in the Hospital of Oncology and Nuclear Medicine in Mosul Medical City, and from surgical wards in Al-Jamhuri Hospital in Mosul Medical City during the period from 1st of September 2005 to the 25th of April 2006.

The patients with breast cancer were classified according to presence or absence of metastasis into: patients without metastasis (16 cases), patients with regional lymph node involvement (10 cases), and patients with distant metastasis (16 cases).

Histologically, they were classified as patients with ductal carcinoma (30 cases), lobular carcinoma (9 cases), and patients with mucoid cell type (3 cases), which was excluded from the study.

The patients with CRC were classified according to the Dukes stage into: Dukes B tumor (10 cases), Dukes C (9 cases), and Dukes D (6 cases). No patients with Dukes A have been reported.

Histologically, they were classified into patients with well differentiated adenocarcinoma (16 cases) and patients with poorly differentiated adenocarcinoma (9 cases).

The patients with gastric cancer were classified according to the presence or absence of metastasis into: patients without metastasis (4 cases), patients with regional lymph nodes involvement (4 cases), patients with distant metastasis (5 cases) and lastly patients with recurrence after previous operation (3 cases).

Histologically, they were classified into: patients with well differentiated adenocarcinoma (10 cases), and those with poorly differentiated adenocarcinoma (6 cases).

The biochemical parameters measured were serum CEA and AFP. Both markers were measured by using IRMA technique and the results were counted by gamma counter.

The different statistical test used were unpaired T-test, Chi square, and ANOVA test. In addition standard statistical methods were used to determine the mean, SD, numbers and percent.

Significant differences were detected at $P < 0.001$ and $P < 0.05$ for the serum levels of CEA as mean \pm SD between control and patients with colorectal, gastric cancer and breast cancer respectively.

However, a significant difference was detected at $P < 0.01$ for serum level of AFP as mean \pm SD between control and patients with gastric cancer only.

In breast cancer patients, the sensitivity of CEA in all studied subjects was 64.29%, while that for AFP was 11.91%, Sensitivities increased up to 84.61% for CEA and to 19.23% for AFP, when calculated for patients with metastasis only.

A significant difference was detected at $P < 0.01$ for serum level of CEA as mean \pm SD between patients without metastasis and those with metastasis, with higher value of CEA level detected in patients with regional lymph nodes involvement.

Different histological types of breast cancer did not produce significantly different serum CEA and AFP levels.

In patients with CRC, the sensitivity of CEA and AFP in all studied subjects were 68% and 4% respectively. The sensitivity for CEA according to Dukes stages concluded that the more advanced the disease stage was, the greater the sensitivity obtained, being 40% for Dukes B, 77.8% for Dukes C, and 100% for Dukes D.

Significant difference was detected at $P < 0.01$ for CEA serum level as mean \pm SD between the three Dukes stages. The mean level \pm SD of CEA as ng per ml was 5.21 ± 8.4 , 18.9 ± 7.7 , and 39.3 ± 13.3 for Dukes B, C, and D stages respectively.

The results showed that serum concentration of CEA tends to be higher in patients with well differentiated adenocarcinoma, compared with those with poorly differentiated adenocarcinoma, this difference was statistically significant at ($P < 0.001$).

In patients with gastric cancer, the sensitivity of CEA and AFP in all studied subjects were 81.25% and 43.75% respectively. These sensitivities increased to 100% and 58.3% when calculated in patients with metastasis only.

The mean value of serum CEA and AFP levels was shown to be higher in patients with metastasis than those without metastasis, this level

is independent on the site of metastasis. However, these differences in CEA level showed no significant difference between different groups with metastasis, while that for AFP showed a significant difference at $P < 0.05$ between them, with a higher level of AFP being detected in patients with liver metastasis.

In comparing the results of CEA and AFP in different histological types of gastric cancer, the results show that patients with undifferentiated tumor did not have significant lower serum level of CEA and AFP than those with more differentiated tumor.

مؤشرات الأورام (المستضد السرطاني الجنيني والبروتين

الجنيني الألفي) في سرطان الثدي والجهاز الهضمي

رسالة تقدم بها

حيدر عبد القادر الجوادي

إلى مجلس كلية الطب في جامعة الموصل

وهي جزء من متطلبات نيل شهادة الماجستير علوم في الكيمياء الحياتية

السريية

بإشراف الأستاذ

د. أكرم جرجيس الباجةجي

الخلاصة

يعتبر سرطان الثدي وسرطان الجهاز الهضمي من اكثر انواع الاورام الشائعة في العالم . ان التقدم الحاصل في الطرق القبل السريرية نتج عن تغييرات كبيرة في تحديد نسبة بقاء المرضى احياء نتيجة المرض ويعتبر قياس مؤشرات الاورام واحدة من هذه الطرق .
مؤشرات الاورام هي مواد يمكن ان تكتشف في اغلب الاحيان بأعلى من الكميات الطبيعية في الدم ، انسجة الجسم او البول في بعض المرضى المصابين ببعض انواع السرطان .

تهدف هذه الدراسة لايجاد التغييرات الحاصلة في مستوى مؤشرات الاورام (المستضد الجنيني السرطاني ، البروتين الجنيني الالفي) ، في مختلف مراحل المرض والدرجات النسيجية لمرضى سرطان الثدي وسرطان المعدة وسرطان القولون والمستقيم .

تم جمع عينات الدم من مجموعتين ، الاولى تتكون من ٣٠ شخص من الاصحاء (١٦ ذكر ، ١٤ أنثى) تراوحت اعمارهم بين ٢٠-٧٠ سنة (بمعدل 45.47 ± 10.87) والثانية تتكون من ٨٣ مريض تأكدت اصابتهم بالسرطان حسب الفحوص النسيجية والفحوصات الاخرى وقد تم تقسيم المرضى في هذه المجموعة الى ثلاثة مجاميع ثانوية بحسب نوع السرطان وهذه المجاميع هي الاولى تتكون من ٤٢ مريضة مصابة بسرطان الثدي الذين قدموا بعد ازالة الثدي تراوحت اعمارهم بين ٢٦-٧٠ سنة (بمعدل 47.31 ± 10.64) ، الثانية تتكون من ٢٥ مريض مصاب بسرطان القولون والمستقيم الذين قدموا قبل اجراء التداخل الجراحي (١٣ انثى ، ١٢ ذكر) تراوحت اعمارهم بين ٢٥-٧٠ سنة (بمعدل 49.6 ± 12.77)، الثالثة تتكون من ١٦ مريض (٩ اناث و ٧ ذكور) مصابين بسرطان المعدة تراوحت اعمارهم بين ٤٥-٧٠ سنة (بمعدل 61.75 ± 9.32) وقد قدموا قبل التداخل الجراحي ايضا .

تم اختيار المرضى من عيادة الاورام الاستشارية في مستشفى الاورام والطب النووي في مدينة الموصل الطبية ، ومن الردهات الجراحية في المستشفى الجمهوري في مدينة الموصل ، للفترة من ١/ايلول/٢٠٠٥ لغاية ٢٥/نيسان/٢٠٠٦ .

تم تصنيف المرضى في كل المجموعات الى عدة اصناف حسب نوع الورم النسيجي، وحسب مرحلة المرض ، وبحسب وجود او عدم وجود انتقال المرض .

تضمنت فحوص الدم قياس مؤشرات الاورام (المستضد الجنيني السرطاني ، والبروتين الجنيني الالفي) في مصل الدم للاصحاء (المجموعة القياسية) والمرضى بالاضافة الى بعض الفحوصات التي تم جمعها من التقارير الطبية للمرضى والتي استخدمت في المقارنة بين مجاميع

المرضى المختلفة والتي تضمنت قياس تركيز الهيموغلوبين ، عدد كريات الدم البيض ، عدد الصفيحات الدموية .

استخدمت طريقة الروز المناعي الاشعاعي في قياس مستوى مؤشرات الاورام في مصل الدم .

وبعد حساب نتائج الفحوصات تم استخدام معايير احصائية مختلفة مثل ، فحص T غير المزوج ، مربع كاي ، وفحص انوفا ، بالإضافة لبعض المعايير الاخرى والتي تضمنت قياس الوسيط ، الانحراف المعياري ، العدد والنسب .

لوحظ وجود فروقات احصائية معتدة باقل من ٠.٠٠١ في مستوى المستضد السرطاني الجنيني بين المجموعة القياسية والمرضى المصابين بسرطان القولون والمعدة وبأقل من ٠.٠٥ بين المجموعة القياسية والمرضى المصابين بسرطان الثدي .

اما بالنسبة لمستوى البروتين الجنيني الالفي فقد لوحظ وجود فرق معنوي معتد باقل من ٠.٠١ بين المجموعة القياسية والمرضى المصابين بسرطان المعدة .

اما بالنسبة لمرضى سرطان الثدي كانت الحساسية لفحص المستضد السرطاني الجنيني في كل المرضى الداخليين في الدراسة ٦٤.٢٩ % بينما كانت ١١.٩١ % لفحص البروتين الجنيني الالفي ، وقد ارتفعت هذه الحساسية لتصبح ٨٤.٦١ % لفحص المستضد السرطاني الجنيني و ٢٣.١٩ % لفحص البروتين الجنيني الالفي ، عندما تم قياسها للمرضى المعتلين بانتشار المرض فقط . لوحظ وجود فروقات احصائية معتدة باقل من ٠.٠١ لمستوى مصل الدم للمستضد السرطاني الجنيني بين المرضى المعتلين بانتشار المرض وبين الغير معتلين بانتشار المرض .

الانواع النسيجية المختلفة للورم في سرطان الثدي ليست ذات تأثير احصائي معنوي في مستوى مؤشرات الاورام .

اما المرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم فقد كانت الحساسية للمستضد السرطاني الجنيني ٦٢ % بينما كانت ٤ % للبروتين الجنيني الالفي ، وقد تم احتساب الحساسية للمستضد السرطاني الجنيني بحسب مرحلة ديوك لمرضى سرطان القولون وكانت النتائج ٤٠ % لمرحلة ديوك (ب) ، ٧٧.٨ % لمرحلة ديوك (س) ، بينما كانت ١٠٠ % لمرحلة ديوك (د) ، هذا وقد لوحظ وجود فرق معنوي معتد بأقل من ٠.٠١ لمستوى المستضد السرطاني الجنيني بين مراحل ديوك المختلفة .

اوضحت النتائج عن وجود فرق معنوي معتد بأقل من ٠.٠٠١ لمستوى المستضد السرطاني الجنيني بين انواع السرطان النسيجية في سرطان القولون .

كذلك المرضى المصابين بسرطان المعدة كانت الحساسية للمستضد السرطاني الجنيني ٨١.٢٥% وللبروتين الجنيني الالفي ٤٣.٧٥% نسبة لجميع مرضى الدراسة ، وقد ارتفعت هذه الحساسية لتصبح ١٠٠% و ٥٨.٣% على التوالي بالنسبة للمرضى المعتلين بانتشار المرض ، كذلك لوحظ وجود فرق معنوي معتد بأقل من ٠.٠٥ لمستوى البروتين الجنيني الالفي بين المرضى المعتلين بانتشار المرض وغير المعتلين بانتشار المرض ، لوحظ ايضا ان اعلى مستوى وجد في المرضى المعتلين بانتشار المرض في الكبد .
لا يوجد فرق معنوي لكل المعايير بين مختلف الانواع النسيجية للورم في سرطان المعدة .

ان من اهم الاستنتاجات التي خلصت اليها هذه الدراسة هي :

١. ان الحساسية لكشف السرطان المبكر بعلامات الورم منخفض ، وتكون هذه الحساسية اعلى في المرض المتقدم وتتعلق بموقع التكرار او انتقال المرض .
٢. ان مستوى المستضد السرطاني الجنيني لمصل الدم لمرحلة ما قبل الجراحة للمرضى المصابين بسرطان القولون والمستقيم يقرران بشكل رئيسي بمرحلة المرض ويتفاضل الورم النسيجي .
٣. ليس هناك ارتباط بين النوع النسيجي للورم ومستوى المستضد السرطاني الجنيني والبروتين الجنيني الالفي في المرضى المصابين بسرطان الثدي والمعدة .
٤. هناك ارتباط قوي بين مستوى المصل العالي للبروتين الجنيني الالفي وبين انتقال المرض الى الكبد في المرضى المصابين بسرطان المعدة .