

นิพนธ์ต้นฉบับ**ระดับของ Carcinoembryonic Antigen (CEA) และ CA 19-9
ในผู้ป่วยโรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร****ทัศนีย์ สุวรรณยอด*****บทคัดย่อ**

วัตถุประสงค์ เพื่อศึกษาระดับ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก โรงพยาบาลเลิดสิน ระหว่าง 1 เมษายน พ.ศ. 2540 ถึง 29 ตุลาคม พ.ศ. 2542 และความสัมพันธ์ของการกระจายของระดับ CEA กับ CA 19-9

ความสำคัญ CEA เป็นไกลโคโปรตีนที่พบได้ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ เต้านม ทางเดินอาหาร ตับ ปอด รังไข่ ตับอ่อนและต่อมลูกหมาก และ CA 19-9 เป็นคาร์โบไฮเดรตแอนติเจนของหมู่เลือด Lewis ซึ่งพบได้ในมะเร็งทางเดินอาหาร อาทิ Cholangiocarcinoma ตับอ่อน และ ลำไส้ใหญ่ เป็นต้น

วัสดุและวิธีการ ได้ตรวจวัดระดับ CEA และ CA 19-9 โดยวิธีของ IMMULITE CEA และ GI-MA, DPC ซึ่งอาศัยหลักการ Immunometric assay โดยมี Solid phase เป็น Polystyrene bead เกาะด้วย Monoclonal antibody ต่อ CEA หรือ CA 19-9 ตามลำดับ และวัดปฏิกิริยาสุดท้ายด้วย Luminometer ในซีรัมผู้ป่วยที่ส่งมาตรวจ CEA และหรือ CA 19-9 ณ ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก

ผลการทดลอง พบว่า 53.57% ของผู้ป่วย มีระดับปกติทั้ง CEA และ CA 19-9; 16.17% ของผู้ป่วยมีระดับสูงทั้ง CEA และ CA 19-9; 17.84% ของผู้ป่วยมีระดับ CEA ปกติ แต่ CA 19-9 สูงกว่าปกติ และ 12.48% ของผู้ป่วยมีระดับ CEA สูงกว่าปกติ แต่ CA 19-9 ปกติ

สรุป การทดสอบ CEA และ CA 19-9 โดยวิธี IMMULITE immunometry เป็นวิธีที่ไม่ยุ่งยาก เหมาะสำหรับการใช้ในงานประจำวัน วารสารเทคนิคการแพทย์เชียงใหม่ 2543; 33: 6-12.

คำรหัส : CEA, CA 19-9

*ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิก โรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร

Abstract: Carcinoembryonic Antigen (CEA) and CA 19-9 Levels in Patients Attended at Lerd-Sin Hospital, Bangkok

Suwannayod T*

Objectives: To study the CEA and CA 19-9 levels in serum samples from clinical chemistry laboratory at Lerd-sin Hospital during 1 April 1997 and 29 October 1999 and the correlation of CEA and CA 19-9 distributions.

Rationale: CEA is a glycoprotein found in patients with CA colon, breast, GI tract, liver, lung, ovary, pancreas and prostate gland. CA 19-9 is a carbohydrate antigen of Lewis blood group found in patients with CA of GI tract system, *i.e.* , Cholangiocarcinoma, pancreas and large bowel, *etc.*

Materials and Methods: CEA and CA 19-9 levels were determined using IMMULITE CEA and GI-MA, DPC methods. In principle, they are immunometric assays using polystyrene bead attached with monoclonal antibody to CEA or CA 19-9 respectively as solid phase. Final reaction products were measured on luminometer. The studied samples were sera which were sent to clinical chemistry laboratory for CEA and/or CA 19-9 determinations.

Results: 53.57% of the patients had normal levels of both CEA and CA 19-9; 16.17% of them had high levels of both CEA and CA 19-9; 17.84% had normal CEA but high CA 19-9 levels; and 12.48% of them had high CEA but normal CA 19-9 levels.

Conclusion: IMMULITE immunometric determination for CEA and CA 19-9 is a convenient method and easy to perform in routine laboratory. Bull Chiang Mai Assoc Med Sci 2000; 33: 6-12.

Key words : CEA, CA 19-9

* Clinical Chemistry Laboratory Section, Lerd-sin Hospital, Bangkok

บทนำ

Carcinoembryonic antigen (CEA) เป็นกลุ่มของไกลโคโปรตีนหลายชนิดรวมกัน CEA อาจมีบทบาทในเรื่อง Intercellular recognition การควบคุมการตอบสนองทางด้านภูมิคุ้มกัน และการกระจายของมะเร็งในส่วน Colorectum การเพิ่มขึ้นของ CEA พบได้ในทั้งในภาวะมะเร็ง และ

ไม่ใช่มะเร็งของทางเดินอาหาร, โรคตับ การอักเสบ โรคติดเชื้อ และการได้รับบาดเจ็บ (Trauma) เนื้อตาย (Infarction) โรคของหลอดเลือดลาลาเจน (Collagen vascular) โรคไต และการสูบบุหรี่ ค่าปกติในซีรัมน้อยกว่า 5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร แต่ถ้าสูงเกินกว่า 5 เท่า จะบ่งชี้ถึงการมีภาวะมะเร็ง แต่บางรายค่า CEA อาจยังเหลื่อมล้ำกันอยู่ระหว่างมะเร็งกับไม่

ใช้มะเร็ง CEA สามารถนำมาใช้ในการตรวจติดตามการรักษาผู้ป่วยด้วยเคมีบำบัด หรือการผ่าตัด เปรียบเทียบระหว่างก่อนและหลังการรักษา¹⁻³

CA 19-9 เป็น Monosialoganglioside ซึ่งสารเมือกนี้หลั่งมาจากมะเร็งของลำไส้ส่วนปลาย และตับอ่อน แหล่งของ CA-19-9 อยู่ในตับอ่อน ท่อน้ำดี กระเพาะอาหาร ลำไส้ Endometrium และต่อมน้ำลาย ในคนปกติ CA 19-9 จะมีระดับต่ำเฉลี่ย 37 U/mL ระดับที่สูงขึ้น พบได้ในการอักเสบอย่างอ่อนของท่อน้ำดี (Hepatobiliary tract) สามารถตรวจพบ CA 19-9 ในกลุ่มผู้ป่วยมะเร็งตับอ่อนได้บ่อยกว่ามะเร็งของทางเดินอาหาร รวมถึงมะเร็งลำไส้ส่วนปลาย นอกจากนี้ ยังพบได้ในท่อน้ำดี มะเร็งรังไข่ชนิด Ovarian mucinous cystadenocarcinoma และ Uterine adenocarcinoma⁴⁻⁷ รายงานนี้เพื่อศึกษาระดับ CEA และ CA 19-9 ในตัวอย่างผู้ป่วยที่ส่งมาตรวจที่ห้องปฏิบัติการเคมีคลินิกของโรงพยาบาลเลิดสิน และหาความสัมพันธ์ของการกระจายของระดับ CEA กับ CA 19-9

วัสดุและวิธีการ

ตัวอย่าง ตรวจซีรัมของผู้ป่วยที่มารับการตรวจทางห้องปฏิบัติการโรงพยาบาลเลิดสิน กรุงเทพมหานคร ระหว่างวันที่ 1 เมษายน พ.ศ. 2540 ถึง 29 ตุลาคม พ.ศ. 2542 จำนวน 230 ราย

วิธีการ

1. การทดสอบ CEA⁸

หลักการ Polystyrene bead ซึ่งเป็น Solid phase เกาะติดด้วย Monoclonal antibody ที่จำเพาะต่อ CEA ทำปฏิกิริยากับ CEA ในซีรัมของผู้ป่วย ก่อให้เกิดปฏิกิริยา และวัดด้วย Chemi-

luminescent immunometric assay

วิธีการ ผสมซีรัมของผู้ป่วย ให้ทำปฏิกิริยากับ Monoclonal antibody ต่อ CEA ที่เกาะอยู่กับ Bead ตามวิธีของบริษัท DPC (IMMULITE[®] CEA, IMMULITE Automate Analyzer, DPC, USA) เป็นเวลา 30 นาที ที่ 37 °C จากนั้น ดูด Unbound serum ออก และเติม Alkaline phosphatase-labeled polyclonal anti-CEA antibody ทำปฏิกิริยาต่อไปอีก 30 นาที ต่อจากนั้น ดูดเอนไซม์ที่เหลือออก และเติม Chemiluminescent substrate (Phosphate ester ของ Adamantyl dioxetane) ทำปฏิกิริยากับ Alkaline phosphatase จะให้สารที่ไม่คงตัวและจะเปล่งแสงออกมา วัดด้วย Luminometer ต่อไป

2. การทดสอบ CA 19-9⁸

หลักการและวิธีการ ทำเช่นเดียวกับการทดสอบ CEA แต่ Monoclonal antibody นั้นจำเพาะต่อ CA 19-9 (IMMULITE[®] GI-MA) ตามวิธีของบริษัท DPC, USA

ผลการศึกษา

การกระจายของ CEA ในผู้ป่วยที่มาตรวจ ณ โรงพยาบาลเลิดสิน พบได้ดังนี้ 70% ของผู้ป่วยมีค่า CEA น้อยกว่าหรือเท่ากับ 5 ng/mL และผู้ที่มีค่ามากกว่าปกติเป็น 1, 2, 3, 4 และ ≥ 5 เท่าของระดับปกติ พบ 11.74%, 3.5%, 5.2%, 0.9% และ 8.3% ตามลำดับ (รูปที่ 1)

เมื่อศึกษาการกระจายของ CA 19-9 พบว่า 66% ของผู้ป่วยมีค่า CA 19-9 เป็นปกติ (≤ 36 U/mL) และมีความมากกว่าปกติ 1, 2, 3, 4 และ ≥ 5 เท่า เป็น 9.3%, 4.9%, 1.3%, 4.4% และ 13.3% ตามลำดับ (รูปที่ 2)

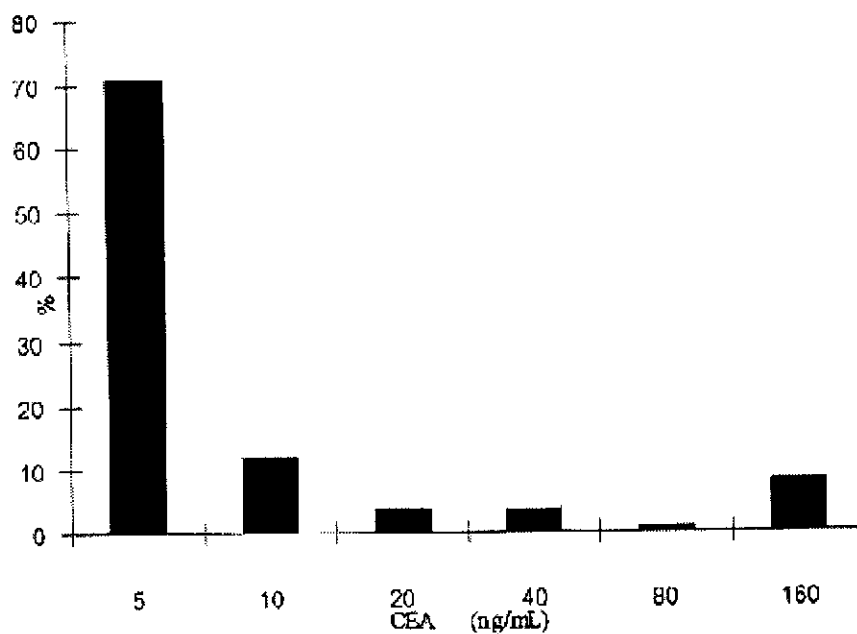


Figure 1 Distribution of CEA in patients attended at Lerd-sin Hospital, Bangkok (n = 230)

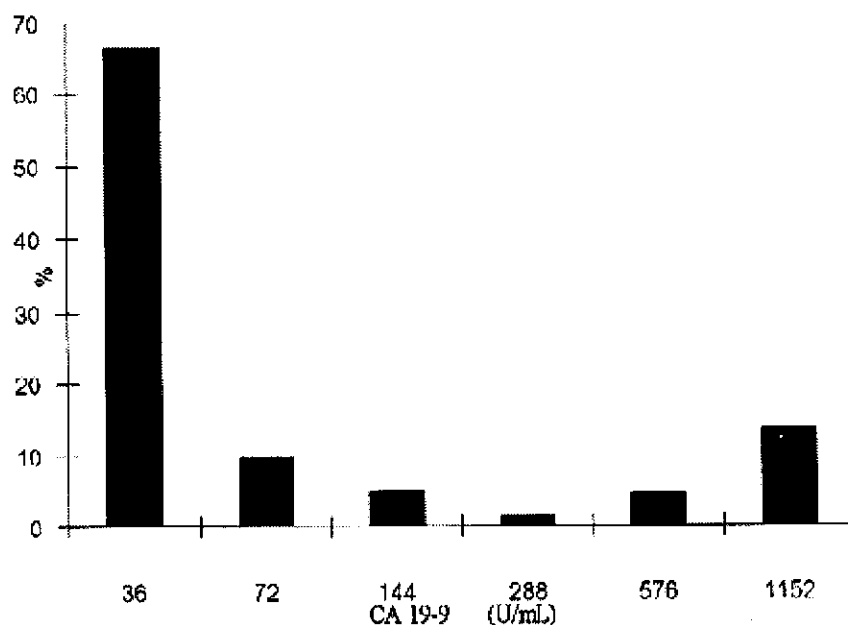


Figure 2 Distribution of CA 19-9 in patients attended at Lerd-sin Hospital, Bangkok (n = 224)

ความสัมพันธ์ของ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วยที่มี CEA ปกติ และ CA 19-9 ปกติ มี 53.5%; CEA ≥ 1 เท่าของปกติ และ CA 19-9 ≥ 1 เท่าของปกติ พบ 16.1%; CEA ≥ 1 เท่าของปกติ แต่ CA

19-9 ปกติ พบ 12.4% และในขณะที่ CEA ปกติ แต่พบ CA 19-9 ≥ 1 เท่าของปกติ พบ 17.8% ตามตารางที่ 1

Table 1 Percent distribution of CEA (ng./mL) and CA 19-9 (U/mL) in patients attended at Lerd-sin Hospital, Bangkok (n = 224)

CEA CA 19-9	≤5	10	20	40	80	≥160
≤ 36	53.57	5.80		3.12	0.89	2.67
72	5.80	1.39	0.44	0.89		
144	4.01	0.89	0.89			
288			0.89			0.44
576	2.23	0.89	0.44	0.44		0.44
≥ 1152	5.80	1.39	0.89	1.39		4.46

จำนวนผู้ป่วยมะเร็งต่างๆ ที่พบ CEA และ CA 19-9 แสดงในตารางที่ 2 ผู้ป่วย Cholangio-carcinoma 3 ราย ให้ผลบวกทั้ง CEA และ CA 19-9 ผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่ 9 ราย ให้ผลบวกทั้ง CEA และ CA 19-9 อยู่ 4 ราย แต่ในผู้ป่วย CA

liver 5 ราย ให้ผลบวกเฉพาะ CA 19-9 อยู่ 4 ราย ในผู้ป่วย cirrhosis 3 ราย มี 2 รายที่ให้ผลบวกทั้ง CEA และ CA 19-9 แต่ในผู้ป่วย Ovarian myoma 6 ราย ให้ผลลบทั้ง CEA และ CA 19-9 4 ราย

Table 2 Number of patients having CEA and CA 19-9 with known diagnosis

Diagnosis	n	CEA / A 19-9			
		+/+	+/-	-/+	-/-
CholangioCA	3	3			
CA colon	9	4	2	3*	
CA prostate	1		1		
CA pancreas	3	1		2	
CA lung	1			1	
CA liver	5		1	4	
CA bladder	1			1	
CA esophagus	2			1	1
Cirrhosis	3	2	1		
Hepatitis	1	1			
Ovarian myoma	6	1	1		4

*หลังผ่าตัด 1 ราย

วิจารณ์

CEA เป็นโปรตีนที่ปกติพบใน Embryonic endodermal epithelium แต่ระดับจะสูงขึ้นในมะเร็งโดยเฉพาะ Primary colorectal carcinoma และมะเร็งอื่น เช่น มะเร็งของเต้านม ท่อทางเดินอาหาร ตับ ปอด รังไข่ ตับอ่อน และต่อมลูกหมาก จึงนิยมใช้การวัดระดับ CEA เพื่อติดตามผลการรักษาในผู้ป่วยมะเร็ง 1-4 เดือน หลังจากผ่าตัดก่อนมะเร็งออกหรือหลังจากใช้เคมีบำบัด การรักษาที่ได้ผล ระดับ CEA จะลดลง ในรายงานนี้มีผู้ป่วย 1 ราย หลังจากผ่าตัด CA colon แล้วระดับของ CEA ลดลงมาเป็นระดับปกติ แต่ CA 19-9 ยังคงให้ผลบวกอยู่ CA 19-9 เป็นแอนติเจนที่ดัดแปลงมาจากแอนติเจนของหนูเลือด Lewis(a) การเพิ่มขึ้นของ CA 19-9 พบได้ทั้งในผู้ป่วยที่เป็นมะเร็งและมีไขมันมะเร็ง หากหลังผ่าตัดแล้ว CEA ยังคงสูงอยู่ แสดงว่ายังมีเนื้อมะเร็งอยู่ ซึ่งอาจจะทำให้กลายเป็นมะเร็งก้อนโตได้อีก การตรวจ CEA และ CA 19-9 ในผู้ป่วย Ovarian myoma 4 ใน 6 ราย ให้ผลลบทั้ง CEA และ CA 19-9 ทั้งนี้ในผู้ป่วย Myoma น่าจะตรวจหา CA 125 จึงจะเหมาะสมกว่า เพราะใช้เป็น Tumor marker สำหรับตรวจ ติดตามผู้ป่วย ovarian myoma ได้ดีกว่า

จากรายงานนี้ การพบผู้ป่วยที่ CEA สูง แต่ CA 19-9 ปกติ อาจจะเกี่ยวกับประวัติการสูบบุหรี่หรืออาจเป็นโรคตับ เช่นเดียวกับที่พบ CEA ปกติ แต่ CA 19-9 สูง ผู้ป่วยอาจจะไม่มีก้อนมะเร็งเลยก็ได้

Hou และคณะ⁹ ได้ศึกษา CEA ในผู้ป่วยมะเร็งเต้านม พบว่าจะให้ผลความไวในการตรวจที่ต่ำกว่า CA 27.29 อย่างไรก็ตามเมื่อนำ CEA และ CA 19-9 มาใช้เป็นตัวบ่งชี้ (Marker) ของมะเร็งทางเดินอาหาร Lopes และคณะ¹⁰ ก็ยืนยันว่ามีผลดีกว่า

การใช้ CA 72-4 และหากใช้ตัวบ่งชี้หลายชนิดร่วมกัน ก็จะทำให้ผลดีกว่าการใช้ตัวบ่งชี้ชนิดเดียว ซึ่งสอดคล้องกับ Yamao และคณะ¹¹ ที่รายงานว่า CEA และ CA 19-9 สามารถนำมาใช้ในการติดตามผลการรักษาผู้ป่วยมะเร็งทางเดินอาหารด้วยเคมีบำบัดได้ Maestranji และคณะ¹² ชี้ให้เห็นว่า CA 19-9 มีการสร้างขึ้นที่ Biliary epithelial cell หากผู้ป่วยมี Creatinine clearance ลดต่ำลงเนื่องจาก Cholestasis ก็จะทำให้ CA 19-9 มีระดับเพิ่มสูงขึ้นได้ ทั้ง CEA และ CA 19-9 มีความสัมพันธ์กันในเชิงบวก สอดคล้องกับรายงานของ McLaughlin¹³ ซึ่งชี้ให้เห็นว่า ผู้ป่วย Pancreatic CA มีระดับ CA 19-9 เพิ่มขึ้น แต่ระดับ CEA ไม่สูงขึ้น ฉะนั้นรายงานการศึกษาครั้งนี้แสดงให้เห็นว่า การแปลผล Tumor marker ควรจะกระทำด้วยความระมัดระวัง

เอกสารอ้างอิง

1. Beard DB, Haskell CM. Carcinoembryonic antigen in breast cancer. *Am J Med* 1986; 80: 241-5.
2. Jessup JM, Thomas P. Carcinoembryonic antigen : function in metastasis by human colorectal carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 1989; 8: 263-80.
3. Nisselbaum JS, Smith CA, Schwartz D, Schwartz MK. Comparison of Roche RIA, Roche EIA, Hybritech EIA, and Abbott EIA methods for measuring carcinoembryonic antigen. *Clin Chem* 1988; 34: 761-4.
4. Magnani JL, Steplewski Z, Koprowski H, Ginsburg V. Identification of the gastrointestinal and pancreatic cancer-asso-

- ciated antigen detected by monoclonal antibody 19-9 in the sera of patients as a mucin. *Cancer Res* 1983; 43: 5489-92.
5. Frebourg T, Bercoff E, Manchon N, *et al.* The evaluation of CA 19-9 antigen level in the early detection of pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 62: 2287.
 6. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 350-5.
 7. Molina LM, Diez M, Cava MT, *et al.* Tumor markers in pancreatic cancer : a comparative clinical study between CEA, CA 19-9 and CA 50. *Int J Biol Markers* 1990; 5: 127-32.
 8. Babson AL. The IMMULITE Automated Immunoassay System. *J Clin Immunoassay* 1991; 14: 83-8.
 9. Hou MF, Chen YL, Tseng TF, *et al.* Evaluation of serum CA 27.29, CA 15-3 and CEA in patients with breast cancer. *Kao Hsiung I Hsueh Ko Hsueh Tsa Chih* 1999; 15: 520-8.
 10. LopezJB, Royan GP, Lakhwani MN, Mahadaven M, Timor J. CA 72-4 compared with CEA and CA 19-9 as a marker of some gastrointestinal malignancies. *Int J Biol Markers* 1999; 14: 172-7.
 11. Yamao T, Kai S, Kazami A, *et al.* Tumor markers CEA, CA 19-9 and CA 125 in monitoring of response to systemic chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Jpn J Clin Oncol* 1999; 29: 11, 550-5.
 12. Maestranzi S, Przemioslo R, Mitchell H, Sherwood RA. The effect of benign and malignant liver disease on the tumor markers CA 19-9 and CEA. *Ann Clin Biochem* 1998; 35: 99-103.
 13. McLaughlin R, Ohanlon D, Kerin M, Kenny P, Grimes H, Givern HF. Are elevated levels of the tumor marker CA 19-9 of any clinical significance? - an evaluation. *Ir J Med Sci* 1999; 168: 124-6.