Review Article

สารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

Tumor marker for colorectal cancer

โสภณ จุติอมรเลิศ
ภัทรพิมพ์ สรรพวีรวงศ์

Sopon Jutiamornlert
Patrapim Sunpaweravong

หน่วยมะเร็งวิทยา ภาควิชาอายุรศาสตร์ คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยสงขลานครินทร์ อ.หาดใหญ่ จ.สงขลา 90110

Unit of Medical Oncology, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Prince of Songkla University, Hat Yai, Songkhla, 90110, Thailand
E-mail: sopon92001@hotmail.com
Songkla Med J 2010;28(2):97-102

บทคัดย่อ:

มีการนำ Carcinoembryonic antigen (CEA) และ Cancer antigen 19-9 (CA19-9) มาใช้เป็นสารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักมากที่สุด เพื่อใช้ประเมินผลการรักษา ติดตามการกลับเป็นซ้ำของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก เป็นประโยชน์ในการวางแผนการรักษาที่เหมาะสม

คำสำคัญ: ตัวบ่งชี้, ทวารหนัก, มะเร็ง, ลำไส้ใหญ่

รับต้นฉบับวันที่ 30 ธันวาคม 2551 รับลงตีพิมพ์วันที่ 23 มีนาคม 2552

Abstract:

Carcinoembryonic antigen (CEA) and Cancer antigen 19-9 (CA19-9) are the two most common tumor markers for colorectal cancer that are currently utilized clinically for investigation. Simultaneous use of the two markers is useful in evaluating the therapeutic effect and monitoring the recurrence of advanced colorectal cancer.

Key words: cancer, colorectal, marker, tumor

บทนำ

ปัจจุบันประเทศไทยมีผู้ป่วยมะเร็งเพิ่มมากขึ้น โดยเฉพาะมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก การใช้สารบ่งชี้โรคมะเร็ง (tumor marker) ช่วยให้การวางแผนในการรักษาได้ผลดียิ่งขึ้น จึงมีการใช้สารบ่งชี้โรคมะเร็งกันอย่างแพร่หลาย โดยเฉพาะ carcinoembryonic antigen หรือ CEA ในผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก การทราบถึงข้อบ่งชี้ของการส่งตรวจสารดังกล่าว ตลอดจนการติดตามและประเมินผลจะช่วยให้เกิดประสิทธิผลต่อการรักษามากยิ่งขึ้น

ตัวบ่งชี้ทางชีวเคมีของโรคมะเร็ง (tumor marers)

สารบ่งชี้โรคมะเร็งเป็นสารโปรตีนที่ไม่พบในภาวะปกติ หรืออาจเป็นสารที่มีในภาวะปกติแต่มีในปริมาณที่ไม่สูง เมื่อตรวจพบสารเหล่านี้หรือพบว่าสารเหล่านี้มีปริมาณสูงมากจนผิดปกติจะช่วยบ่งชี้หรือบ่งถึงความสัมพันธ์กับโรคมะเร็ง จึงได้มีการนำมาใช้ทางคลินิกเพื่อช่วยวินิจฉัยโรคมะเร็ง ปัจจุบันยังไม่มีสารบ่งชี้ตัวใดที่จะจำเพาะมากที่สุดและสามารถใช้ในการตรวจพบมะเร็งในระยะแรกเริ่มได้ ยกเว้นในโรคมะเร็งบางชนิดซึ่งมีสารบ่งชี้โรคมะเร็งเฉพาะ

กับอวัยวะนั้นๆ เช่น มะเร็งต่อมลูกหมาก เป็นต้น ผลการตรวจของสารบ่งชี้โรคมะเร็งในเลือดจะต้องดูค่าอ้างอิง (cut off reference) ของชนิดน้ำยาที่ใช้ในการทดสอบ

ตัวบ่งชี้ที่จำเพาะต่อโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (specific markers of colorectal cancer)

The American Society of Clinical Oncology (ASCO) ปี พ.ศ. 2549 ได้มีการเผยแพร่คู่มือการใช้สารบ่งชี้สำหรับโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักไว้[1] ดังนี้ (ตารางที่ 1)

- Carcinoembryonic antigen (CEA)
- Cancer antigen 19-9 (CA 19-9)
- DNA ploidy or Flow cytometric proliferationanalysis
- Protein 53 (P53)
- Ras
- Thymidylate synthase (TS), Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) and Thymidine phosphorylase (TP)
- Microsatellite instability (MSI)/hMSH2 or hMLH1
- 18q-/deleted colon cancer (DCC)

Carcinoembryonic antigen

Gold และ Freedman[2] เป็นผู้ที่ทำให้วงการแพทย์

ตารางที่ 1 แสดงสารบ่งชี้ในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่[22]

สารบ่งชี้	การตรวจเพื่อคัดกรอง	การระบุระยะโรค/การวางแผนการรักษา	การตรวจเพื่อติดตามการแพร่กระจายหลังผ่าตัด	การรักษาเมื่อตรวจพบ
CEA	ไม่	ใช้เพื่อการสนับสนุนในการวางแผนการรักษาหรือบอกระยะของโรค ไม่ใช้เพื่อตัดสินใจในการให้ยาเคมีบำบัดเสริมหลังผ่าตัด	ทุก 3 เดือนต่อเนื่องอย่างน้อย 3 ปีหลังได้รับการวินิจฉัยว่าเป็นมะเร็ง ในผู้ป่วยมะเร็งระยะ 2 หรือ 3	ทุก 1-3 เดือนระหว่างให้การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจาย
CA 19-9	ไม่	ไม่	ใช้ได้ในผู้ป่วยบางรายที่มีการตรวจแล้วพบค่าสูงก่อนการรักษา	ทุก 1-3 เดือนระหว่างให้การรักษาในผู้ป่วยมะเร็งแพร่กระจาย (เฉพาะในผู้ป่วยที่มีการตรวจแล้วพบค่าสูงก่อนการรักษา)
DNA ploidy	ไม่เหมาะสม	ไม่	ไม่เหมาะสม	ไม่เหมาะสม
P53	ไม่	ไม่	ไม่	ไม่
Ras	ไม่	ไม่	ไม่	ไม่
TS, TP, DPD	ไม่	ไม่	ไม่	ไม่
MSI	ไม่เหมาะสม	ไม่	ไม่เหมาะสม	ไม่
18q-LOH/DCC	ไม่เหมาะสม	ไม่	ไม่เหมาะสม	ไม่

รู้จักกับ CEA ซึ่งเป็นสารบ่งชี้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ใช้บ่อยที่สุด CEA มีอยู่ในลำไส้ใหญ่ของทารกในครรภ์ (fetal colon) และมะเร็งลำไส้ใหญ่ชนิดอะดิโนคาร์ซิโนมา (colon adenocarcinoma) แต่พบในลำไส้ใหญ่ของผู้ใหญ่ที่มีสุขภาพดีในปริมาณน้อย จึงเรียกว่า Carcinoembryonic antigen[3,4]

CEA เป็นไกลโคโปรตีน (glycoprotein) มีขนาด 180-200 กิโลดาลตัน[4] มีบทบาทในเรื่องของการเกาะติด (adhesion) และยับยั้งการเกิดกระบวนการสลายเซลล์ (apoptosis) มีค่าครึ่งชีวิต 3 วัน ระดับปกติจะต่ำกว่า 5 ไมโครกรัมต่อลิตร[5] ในคนที่ไม่สูบบุหรี่มีค่าต่ำกว่า 2.5 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร และในคนที่สูบบุหรี่จะต่ำกว่า 5.0 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร

หลักเกณฑ์การตรวจ CEA และการประเมินผล

1. การหาระยะของโรคก่อนการผ่าตัด (preoperative for staging) เนื่องจาก CEA ไม่ได้มีความจำเพาะมากนัก ส่วนใหญ่แล้วจะทำการตรวจเมื่อทราบอยู่แล้วว่าผู้ป่วยเป็นมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก โดยอาศัยผลทางพยาธิวิทยาในการระบุรอยโรค ซึ่งการที่ CEA มีค่าสูงจะบ่งบอกว่ารอยโรคมักอยู่ใกล้หลอดเลือด ใช้เพื่อช่วยในการวางแผนการรักษา เช่น การให้ยาเคมีบำบัดเสริม (adjuvant chemotherapy) ในกรณีที่ CEA สูง เพื่อช่วยลดขนาดก้อนเนื้องอกลง ส่งผลให้การผ่าตัดมีประสิทธิภาพ และมีภาวะแทรกซ้อนน้อย

2. หลังการผ่าตัด (postoperative) ใช้ในการติดตามผลว่าผ่าตัดก้อนเนื้องอกได้หมดหรือไม่ โดยเปรียบเทียบระดับ CEA ก่อนและหลังการผ่าตัด ถ้าค่าลดลงแสดงว่าการผ่าตัดได้ผลดี ซึ่งระดับ CEA จะลดลงภายใน 6-8 สัปดาห์[6]

3. เพื่อดูการตอบสนองหลังการรักษาด้วยยา ระดับ CEA จะลดลงเมื่อการรักษาได้ผล โดยควรติดตามระดับ CEA ทุก 3 เดือน ติดต่อกันอย่างน้อย 3 ปี

4. ผู้ป่วยที่ได้รับยา Oxaliplatin จะมีระดับ CEA ลดลงช้า ระดับ CEA จะลดลงหลังการรักษา 4-6 สัปดาห์

5. ไม่แนะนำให้ตรวจคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักด้วย CEA

6. การตรวจ CEA มีความไว และความจำเพาะต่อมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักร้อยละ 45 และ 88 ตามลำดับ[6]

7. ถ้าผู้ป่วยมีระดับ CEA ก่อนการผ่าตัดมากกว่า 5 มก.ต่อมล. บ่งชี้ถึงการพยากรณ์โรคไม่ดี เนื่องจากมักพบว่าเนื้องอกอยู่ใกล้หลอดเลือด และมักจะกระจายไปตามที่ต่างๆ แล้ว เช่น ตับ ปอด กระดูก หรือแสดงว่าก้อนเนื้องอกมีขนาดใหญ่ ควรที่จะให้ยาเคมีบำบัดเสริม[7]

8. ถ้าผู้ป่วยมีระดับ CEA น้อยกว่า 30 มก.ต่อมล. จะมีค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตประมาณ 34.8 เดือน[6]

9. ถ้าผู้ป่วยมีระดับ CEA มากกว่า 30 มก.ต่อมล. ค่ามัธยฐานของอัตราการรอดชีวิตประมาณ 22 เดือน[6]

10. ระดับ CEA สูงได้ในผู้ป่วยที่ไม่มีโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก แต่มีโรคกระเพาะอาหารอักเสบ (gastritis) แผลในกระเพาะอาหาร (peptic ulcer disease: PUD) โรคติ่งเนื้อในลำไส้ใหญ่อักเสบ (diverticulitis) โรคตับ (liver disease) โรคปอดอุดกั้นเรื้อรัง (chronic obstructive pulmonary disease: COPD) โรคเบาหวาน หรือมีการอักเสบที่ใดที่หนึ่งทั้งแบบเฉียบพลันและเรื้อรัง

Cancer antigen 19-9 (CA 19-9)

เป็นไกลโคโปรตีนชนิดมิวซิน (mucin) ซึ่งจับกับ monoclonal antibody ชนิด 1116-NS 19-9 (mAb 1116 NS 19-9)[8] ขนาด 210 กิโลดาลตัน เป็นสารเกาะติดภายในเซลล์ (intracellular adhesion) พบในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักได้ร้อยละ 30 ค่าปกติ 0-37 ยูนิตต่อลิตร ค่าครึ่งชีวิต 1 วัน[5] ร้อยละ 5-10 ของคนทั่วไปจะไม่มีเอนไซม์ที่ใช้ในกระบวนการสร้าง CA 19-9 ดังนั้นถ้าจะใช้เป็นสารบ่งชี้ในมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักก็จะมีโอกาสผิดพลาดร้อยละ 5-10 เช่นกัน[9,10]

การใช้ CA 19-9 ในการตรวจติดตามผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักควรมีการประเมินทุก 1-3 เดือน

ระดับของ CA 19-9 ที่เพิ่มขึ้นจะเหมือนกับ CEA นั่นคือ บ่งชี้ว่ามีการลุกลามของโรค ไม่ใช้การตรวจระดับ CA 19-9 ในการคัดกรองระยะของโรค[1]

DNA ploidy

การตรวจ DNA ploidy หรือจำนวนชุดของโครโมโซมในสายพันธุกรรม เรียกอีกอย่างว่าการวิเคราะห์จำนวนชุดโครโมโซมของสายพันธุกรรมด้วยเทคนิคโฟลไซโตเมทริค (flow cytometric proliferation analysis) (เพื่อดูอัตราส่วนของเซลล์มะเร็งระยะสังเคราะห์ดีเอ็นเอ) เป็นการวัดปริมาณสารพันธุกรรม (DNA content) ที่อยู่ในเซลล์มะเร็ง ใช้ในการพยากรณ์ของมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะเริ่มแรก ถ้าระดับ DNA ploidy สูง ผู้ป่วยจะมีระยะเวลาในการรอดชีวิตหลังผ่าตัดลดลงอย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.05$)[1,11]

P53 (protein 53)

P53 หรือ TP53 (tumor protein 53) เป็นโปรตีนที่มีมวลโมเลกุล 53 กิโลดาลตัน เกิดจากการคัดสำเนาของยีน TP53 ทำหน้าที่ในการควบคุมวงจรของเซลล์ คล้ายกับเป็นหน่วยรักษาความปลอดภัยของจีโนม (genome) โดยเป็นตัวยับยั้งการเกิดเนื้องอกหรือมะเร็ง (tumor suppressor protein)[12]

มีการรายงาน P53 ครั้งแรกโดย Baker และคณะ[13] ในปี พ.ศ. 2532 พบ P53 ร้อยละ 40-50 ของผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก ส่วนใหญ่พบในผู้ป่วยที่มีก้อนมะเร็งที่ลำไส้ใหญ่ส่วนปลายและทวารหนัก เนื่องจาก P53 ไม่มีความจำเพาะจึงไม่ใช้ P53 ในการตรวจคัดกรอง การกำหนดระยะของโรค หรือการติดตามผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก[14] ระยะเวลาในการรอดชีวิตของผู้ป่วยที่มี P53 เป็นบวกหรือลบไม่แตกต่างกัน แต่การใช้สูตรยาเคมีบำบัดพื้นฐานในการรักษาในผู้ป่วยที่มี P53 เป็นลบสามารถเพิ่มระยะเวลารอดชีวิตได้[15]

Ras

Kirsten ras (Ki-ras) gene หรือยีน K-ras ทำหน้าที่ควบคุมการเจริญและการจำแนกลักษณะเฉพาะของเซลล์ โดยกระบวนการภายนอกเซลล์ ในปี พ.ศ. 2541 มีกลุ่มที่ทำการศึกษาเรื่อง K-ras ในโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก (K-ras in Colorectal Cancer Collaborative Group: RASCAL study 1998) เพื่อประเมินความสัมพันธ์ระหว่างการกลายพันธุ์ของ K-ras กับผลการรักษาของผู้ป่วย พบว่าการเปลี่ยนลำดับจากกลัยซีน (glycine) เป็นวาลีน (valine) ในโคดอนที่ 12 (Codon 12) ของ K-ras ไม่ได้เป็นปัจจัยที่ทำให้เกิดการเสียชีวิต[16] ข้อมูลจากการศึกษาทางคลินิกในปัจจุบันพบว่า K-ras มีความสัมพันธ์กับการตอบสนองต่อยาแอนติบอดี้กลุ่ม anti-epidermal growth factor receptor (anti-EGFR) ในผู้ป่วยโรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักระยะแพร่กระจาย

Thymidylate synthase (TS)

เอนไซม์ธัยมิดัยเลทซินเธส เป็นเอนไซม์ที่เป็นเป้าหมายและบอกถึงการพยากรณ์ผลการรักษาของ 5-FU (5-fluorouracil) เนื่องจาก 5-FU จะยับยั้งเอนไซม์ธัยมิดัยเลทซินเธสในกระบวนการสร้างสายพันธุกรรม ถ้าตรวจพบว่าผู้ป่วยมีระดับเอนไซม์ชนิดนี้สูง ยา 5-FU จะออกฤทธิ์ได้ดีขึ้น ระยะเวลารอดชีวิตจะนานขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.03$)[17]

Thymidine phosphorylase (TP)

เอนไซม์ธัยมิดีน ฟอสโฟรัยเลส เป็น platelet derived endothelial cell growth factor ทำหน้าที่ในการกระตุ้นการเจริญของเซลล์บุผนังด้านในของหลอดเลือด ซึ่งเกี่ยวข้องกับกระบวนการสร้างหลอดเลือดของก้อนมะเร็ง รวมทั้งเปลี่ยน 5-FU ให้อยู่ในรูปที่ออกฤทธิ์ได้ (tumor angiogenesis 5FU drug activation pathway) โดยพบว่าถ้ามีเอนไซม์ธัยมิดีน ฟอสโฟรัยเลส ระยะเวลารอดชีวิตจะเพิ่มสูงขึ้นอย่างมีนัยสำคัญ ($p = 0.04$)[17]

Dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD)

Naguib และคณะ[18] ค้นพบ DPD ในปี พ.ศ. 2528

DPD เป็นเอนไซม์ที่จำกัดอัตราการสลายของ 5-FU (rate-limiting enzyme in 5-FU catabolism) ทำให้เปลี่ยน 5-FU ไปอยู่ในรูปที่ไม่ออกฤทธิ์ ผู้ป่วยที่มี DPD น้อยจะเกิดพิษต่อ 5-FU มากขึ้น

โดยทั่วไปการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักที่เกี่ยวข้องกับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม แบ่งได้เป็น 2 ชนิด คือ

1. เกิดจากการมีภาวะไม่เสถียรของโครโมโซม (chromosomal instability) พบประมาณร้อยละ 85[19] ลักษณะเด่นชัดคือมักปรากฏรอยโรคที่ด้านซ้ายของลำไส้ใหญ่ การพยากรณ์โรคไม่ดีนัก มีการกลายพันธุ์ของยีน P53 การรักษาโดยการให้ยาเคมีบำบัดร่วมกับ 5-FU ในผู้ป่วยกลุ่มนี้ได้ผลดี[20]

2. เกิดจากการมีภาวะไม่เสถียรของดีเอ็นเอที่แสดงลำดับนิวคลีโอไทด์ซ้ำๆ (microsatellite instability: MSI) การเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่ที่ได้รับการถ่ายทอดทางพันธุกรรม โดยยีน MSI ซึ่งยีนชนิดนี้จะมีนิวคลีโอไทด์ (nucleotides) ซ้ำๆ ทีละประมาณ 1-5 นิวคลีโอไทด์ มีหน่วยซ้ำของเบส 2-7 คู่เบส การกลายพันธุ์โดยเกิดการเลื่อนตำแหน่งเบสของดีเอ็นเอไปจากเดิม (frameshift mutations) ในตำแหน่งเฉพาะ พบการเกิดมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักประมาณร้อยละ 15[19] ปรากฏรอยโรคที่ด้านขวาของลำไส้ใหญ่ การพยากรณ์โรคดี การให้ยาเคมีบำบัดเสริมร่วมกับ 5-FU ไม่ก่อให้เกิดประโยชน์ในผู้ป่วยกลุ่มนี้[20]

MLH1, MSH2, MSH6

เป็นโปรตีนที่ทำหน้าที่ในการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอที่มีการจับไม่ตรงคู่เบส (mismatch repair: MMR protein)[19] มีส่วนเกี่ยวข้องกับการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอ (DNA-repair) และการทำลายสายดีเอ็นเอ (DNA damage) โดยปกติ MSH6 กับ MSH2 จะจับกัน และทำหน้าที่เสมือนตัวคอยสอดส่องสายดีเอ็นเอ โดยถ้าพบว่ามีความผิดปกติเล็กน้อย จะรวมตัวกับ MLH1 และใช้พลังงาน adenosine triphosphate (ATP) ทำให้เกิดการซ่อมแซมสายดีเอ็นเอ แต่ถ้าพบความผิดปกติในสายดีเอ็นเอจำนวนมาก ซึ่งจะพบได้ในกรณีของเซลล์มะเร็ง MSH6 กับ MSH2 จะจับกับ MLH1 โดยไม่ใช้พลังงาน ATP ทำให้เกิดวงจรเซลล์หยุดชะงัก (cell cycle arrest) นำไปสู่การเกิดการซ่อมแซมส่วนที่มีการเสียหายและการสลายเซลล์ (apoptosis) ของเซลล์มะเร็งขึ้น ดังนั้นเมื่อตรวจพบว่าผู้ป่วยมี MSH6 และ MSH2 ให้ผลบวกจึงมีการพยากรณ์โรคที่ดี[21]

Chromosome 18q-LOH/DCC (18q-loss of heterozygosity)

โครโมโซมที่ 18 ในส่วนของแขนยาวต่ำแหน่งที่ 21 จะมีตัวรับนิวตริน 1 (Neutrin-1 receptor) ซึ่งมีหน้าที่ในการเกิดกระบวนการสลายเซลล์ การเกาะติด และยับยั้งเซลล์มะเร็ง ($p = 0.0054$) ในเซลล์มะเร็งแขนของโครโมโซมคู่ที่ 18 หายไป 1 ข้างจะทำให้เกิด loss of heterozygosity ทำให้ไม่สามารถที่จะกระตุ้นให้เกิดกระบวนการสลายของเซลล์ได้ ดังนั้นเซลล์มะเร็งจะเพิ่มจำนวนสูงขึ้นเรื่อยๆ จากการศึกษาพบว่า มีความสัมพันธ์กับการแพร่กระจายไปที่ตับ ซึ่งในอนาคตสามารถใช้เป็นสารบ่งชี้ในส่วนของโรคมะเร็งที่มีการถ่ายทอดทางพันธุกรรม[1]

สรุป

ปัจจุบันนิยมส่งตรวจ CEA ซึ่งเป็นสารบ่งชี้โรคมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก เพื่อใช้ในการติดตามผลการรักษา ระดับ CEA สัมพันธ์กับขนาดของก้อนเนื้องอกในผู้ป่วยที่ระดับ CEA ปกติ แต่มีระดับ CA19-9 ผิดปกติ ก็จะใช้ CA19-9 ในการติดตามการรักษาและการลุกลามของโรค หรือการกลับเป็นซ้ำ ในปัจจุบันไม่แนะนำให้ใช้สารบ่งชี้มะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนักใด ๆ ในการตรวจเพื่อคัดกรองผู้ป่วยมะเร็งลำไส้ใหญ่และทวารหนัก

เอกสารอ้างอิง

1. Locker GY, Hamilton S, Harris J, et al. ASCO 2006 Update of recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Clin Oncol 2006;24:1-15.

2. Gold P, Freedman SO. Demonstration of tumor-specific antigens in human colonic carcinoma ta by immunological tolerance and absorbtion techniques. J Exp Med 1965;121:435-9.
3. Mitchell EP. Role of carcinoembryonic antigen in the management of advanced colorectal cancer. Semin Oncol 1998;25(5 Suppl 11):S12-20.
4. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? Clin Chem 2001;47:624-30.
5. Duffy MJ, McGing P. Guidelines for the use of tumour markers. 3rd ed. [monograph on the Internet]. Dublin: Association of Clinical Biochemistry in Ireland (ACBI); 2005 [cited 2009 Nov 13]. Available from: http://www.acbi.ie/acbi-tmk.html.
6. Macdonald JS. Carcinoembryonic antigen screening: pros and cons. Semin Oncol 1999;26:556-60.
7. Pritzker KPH. Cancer biomarkers: easier said than done. Clinical Chemistry 2002;48:1147-50.
8. Arends JW, Wiggers T, Schutte B, et al. Monoclonal antibody (1116 NS 19-9) defined monosialoganglioside (GICA) in colorectal carcinoma in relation to stage, histopathology and DNA flow cytometry. Int J Cancer 1983;32:289-93.
9. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers. Ann Clin Biochem 1998;35:364.
10. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, et al. A new strategy for the application of CA19-9 in the differentiation of pancreaticobiliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. Am J Gastroenterol 1999;94:1941-6.
11. Tonouchi H, Matsumoto K, Kinoshita T, et al. Prognostic value of DNA ploidy patterns of colorectal adenocarcinoma: univariate and multivariate analysis. Dig Surg 1998;15:687-92.
12. Read AP, Strachan T. Cancer genetics. Human molecular genetics 2. New York: Wiley; 1999.
13. Baker SJ, Fearon ER, Nigro JM, et al. Chromosome 17 deletions and p53 gene mutations in colorectal carcinomas. Science 1989;244:217–21.
14. Rodrigues NR, Rowan A, Smith MEF, et al. P53 mutations in colorectal cancer. Proc Natl Acad Sci 1990;87:7555-9.
15. Iacopetta B. TP53 mutation in colorectal cancer. Hum Mutat 2003;21:271-6.
16. Allen WL, Johnston PG. Role of genomic markers in colorectal cancer treatment. J Clin Oncol 2005; 23:4545-52.
17. van Triest B, Pinedo HM, Blaauwgeers JLG, et al. Prognostic role of thymidylate synthase, thymidine phosphorylase/platelet-derived endothelial cell growth factor, and proliferation markers in colorectal cancer. Clin Cancer Res 2000;6:1063–72.
18. Naguib FNM, el Kouni MH, Cha S. Enzymes of uracil catabolism in normal and neoplastic human tissues. Cancer Res 1985;45:5405–12.
19. De la Chapelle A. Microsatellite Instability. N Engl J Med 2003;349:209-10.
20. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. N Engl J Med 2003; 349:247-57.
21. Scherer SJ, Avdievich E, Edelmann W. Functional consequences of DNA mismatch repair missense mutations in murine models and their impact on cancer predisposition. Biochem Soc Trans 2005;33: 689-93.
22. ASCO. 2006 Update of ASCO recommendations for the use of tumor markers in gastrointestinal cancer. J Oncol Pract 2006;2:314-6.