

## Pankreas Kanseri Tanısında Tümör Belirleyiciler ve Önemi

Uz.Dr. Hasan ÖZKAN\*  
Prof.Dr. Negüz SÜMER\*

Pankreas kanseri tanısı için kullanılan yöntemler invaziv ve pahalıdır. Bu nedenle invaziv olmayan, ucuz ve çabuk sonuç veren tümör belirleyiciler ile ilgili çalışmalar yoğun bir şekilde yapılmaktadır. Araştırmacılar tümöre ve organa özgü tümör belirleyicileri bulmak için yoğun çaba sarfetmektedirler.

Pankreas kanseri Chung'a göre tanı ve tedaviye adeta meydan okur. Çünkü prognozu son derece kötü olup tanıdan sonra 1 yıllık sağkalım %10'dur (1,2). Bu nedenle tüm çalışmalar erken tanı üzerinde yoğunlaşmıştır. Tümör belirleyiciler, US, CT, ERCP ve ince iğne aspirasyon biyopsisi gibi tanı yöntemlerindeki gelişmeler sayesinde pankreas kanseri tanısı bugün geçen son on yıla göre 6 ila 8 hafta daha erken yapılabilmektedir (3).

1963 yılında Abelev'in AFP'yi, 1965'de Gold ve Freedman'ın CEA'yi, 1979'da ise Koprovski'nin CA 19-9'u bildirmesi ile başlayan tümör belirleyici çalışmaları bu ve benzeri belirleyicilerin klinikte kullanılmasını sağlamıştır (Tablo 1) (1, 4-9). Tüm kanser türlerine spesifik olmamalarına rağmen tanıya yardımcı ve takipte faydalı olmaktadır. Öncelikle tümör belirleyicilerden kanser taramasında ve erken evre tanıda çok şeyler beklenilmesine karşın istenen özelliklere ve duyarlılığa sahip hiç bir tümör belirleyici henüz bulunamamıştır (10).

### İdeal Bir Tümör Belirleyicide Aranacak Nitelikler

1. Tümör hücreleri tarafından salgılanan maddeler vücut sıvılarından izole edilebilmeli.
2. Sadece tümör tarafından üretilmeli, normal dokuda ve benign hastalıklarda üretilmemeli.
3. Ait olduğu doku veya organa özgü olmalı, yanlış pozitif veya negatif sonuç vermemelidir.
4. Aynı tip tümürlü hastada aynı özgül tümör belirleyici bulunmalı.
5. Tümör oluşumunun erken evresinde ortaya çıkarak küratif tedaviye yardımcı olmalıdır.

6. Kan ve idrar düzeyi tümör büyüklüğü ve gelişmesiyle orantılı olarak yükselmelidir.

Kanser ve tümör belirleyicileri arasındaki bu karşılıklı ilişkinin gözönünde tutulması halinde; belirleyici tümörün başlangıcında normal düzeyde, tümör büyüdükçe gittikçe yükselen, tedavi ve remisyonda düşen ve eğer nüks veya metastaz görülürse tekrar artan seviyeler gösteren bir grafik çizilmelidir. Böyle bir ideal belirleyici hem erken tanı hem de takipte kliniğe yardımcı olacaktır (11).

### Tümör Belirleyicilerin Günümüzdeki Durumu

Primer kanser tarama sisteminin amacı premalign lezyonları ve karsinomları küratif cerrahi uygulanabilir safhada yakalamaktır. Her ne kadar bazı klasik tümör belirleyicileri klinikte kullanım sahası buldu ise de, hiçbiri de semptomsuz dönemdeki teşhis ve tarama için yeterli değildir. Bununla birlikte somatik hücre genetiği ve moleküler biyolojik yaklaşımlardan ümit verici gelişmeler ortaya çıkmaya başlamıştır (10).

1975 yılından itibaren monoklonal antikor üretiminde kullanılan hibridoma tekniği immünoloji ve onkoloji alanına önemli katkılarda bulunmuştur. Monoklonal antikorlar somatik hücre hibridizasyonu tekniğiyle hazırlanır ve homojen tek antijeni tanırlar. Malign hücrelerin

Tablo 1. Bildirim sırasına göre bazı tümör belirleyiciler

Tümör Belirleyici	Yılı	Bulan Araştırmacı
AFP	1963	Abelev
CEA	1965	Gold
CA19-9	1979	Koprowski
CA50	1983	Lindholm
DU-PAN-2	1984	Metzgar
YPan-1	1984	Ho
CAR-3	1985	Prat
SPan-1	1987	Chung

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

membranında yer alan glikoprotein ve glikolipid tabiatındaki antijenler bu yardımcı monoklonal antikorlarla tanınır ve tümör belirleyici olarak kullanılırlar (10,12). Monoklonal antikorların gastrointestinal kanserlerdeki potansiyel kullanım alanları 4 ana grupta incelenebilir. Bunlar; invitro serodiyagnostik testler, immünohistopatoloji, immün tarama ve immün tedavidir. Biz bu yazımızda pankreas kanseri tanısında kullanılan bazı tümör belirleyicilerini duyarlılık sırasına göre kısaca inceleyeceğiz (Tablo 2).

**Tablo 2.** Pankreas kanseri tanısında tümör belirleyici duyarlılık sırası

Belirleyici	Duyarlılık	Özgüllük	Cutoff	Kaynak
SPan-1	%81.3	%75.6	>30 U/ml	13
CA 19-9	%79	%98.5	>37 U/ml	14
CA 50	%71	%71	>17U/ml	15
İRE	%70	%82	>400 U/ml	16
DU-PAN-2	%66	%92	>400 U/ml	17
CA 12-5	%49	%72	>26 U/ml	18
CAR-3	%39	%84	>19.95 U/ml	19
CEA	%38	%83	>5 ng/ml	20

### SPan-1

İlk kez 1985'de Chung ve arkadaşları tarafından SW 1990 kodlu insan pankreas kanseri hücre dizisiyle farelerin aşılınması sonucu SPan-1 adını verdikleri monoklonal antikorları ürettiler (1,21). SPan-1 yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir. Pankreas kanserli hastaların serumlarında yüksek seviyede, diğer gastrointestinal kanserli hastalarda orta seviyede, normal bireylerde ise düşük SPan-1 seviyelerinin bulunduğunu bildirdiler.

Chung ve arkadaşları RIA yöntemiyle büyük bir vaka serisinde SPan-1 antijen seviyesini ölçtüler. Normal kişilerde SPan-1 seviyesi 5 ila 275 U/ml arasında değişiyordu. Ortalama 58.8 U/ml idi. Kontrol grubundaki tüm seviyeler 400 Ü/ml'den daha azdı. Pankreas kanserli hastaların %93'ünde, karaciğer-safra yolu kanserli hastaların %59'unda, mide kanserlilerin %23'ünde ve kolon kanserlilerin %13'ünde serum SPan-1 seviyeleri 400 U/ml'den daha fazla bulundu. Cutoff değeri bu yöntem ile 400 U/ml kabul edildi. SPan-1'in pankreas kanseri için duyarlılığını %94, CA 19-9 için %85 ve DU-PAN-2 için %38 buldular. Yine evre I pankreas kanserinde Span-1'in pozitifliğini %50, CA 19-9'u %0, DU-PAN-2'yi ise %25 buldular (1).

İki yıl sonra 1989 yılında Japon Dainabot firması sandöviç radyoimmunoassay yöntemi ile ölçülen ticari SPan-1 «RİABEAD kit'ini üretti. Kiriya ve arkadaşları 1990'da bu kiti kullanarak 64 pankreas kanserli, 90 pankreas dışı kanserli, 254 malign olmayan hastalığı olan ve 55 sağlıklı kontrol grubunda araştırma yaptılar. Sağlıklı kontrol grubunda SPan-1 seviyesi 6.0+7.9 U/ml olarak bulundu. Kadın erkek ve yaşa göre herhangi bir

farklılık yoktu. Sağlıklı kontrollerde ortalama+2 SD 21.8 U/ml idi. Bu yöntem ile cutoff seviyesi 30 U/ml kabul edildi. Pankreas kanseri için SPan-1'in duyarlılığını %81.3, özgüllüğünü %75.6 oranında buldular. Aynı çalışma grubunda CA19-9, DU-PAN-2 ve CEA'nin duyarlılığı ise sırasıyla %73.4, %66.7 ve %42.9 bulundu (13). Yine SPan-1 seviyeleri pankreas kanserli hastalarda diğer maligniteler, malign olmayan pankreatik hastalıklar ve malign olmayan diğer hastalıklar tespit edilenlerden belirgin olarak daha yüksekti (13).

Takeda ve arkadaşları pankreas kanserli hastalarda SPan-1 seviyelerini diğer çalışmalarda da olduğu gibi yüksek buldular. Tümör çapı ile serum SPan-1 konsantrasyonları arasında ilişki vardı. Çapı 2 cm'den küçük olguların %0'ında, 2 ila 6 cm çapındaki orta derecede tümörlerin %70'inde ve 6 cm'den büyük tümörlerin %100'ünde normalden daha yüksek seviyeler tespit ettiler (22). Pankreas kanserli hastalarda küratif cerrahi girişimden sonra artmış serum SPan-1 seviyeleri normale döndü. Fakat hemen hemen tüm hastalarda nöks görüldü. Serum SPan-1 antijen seviyeleri ölümden 1-2 ay önce yeniden yükseldi. Küratif olmayan cerrahi girişimlerden sonra ise serum SPan-1 antijen düzeyleri normale dönmedi.

Benign hastalıklarda Span-1 seviyesi nadir artar. Kronik pankreatitli hastaların %12'sinde anormal seviyelere yükselir. Bu düşük yalancı pozitiflik oranı pankreas kanseri ile kronik pankreatiti ayırmada faydalıdır (13)

Umeyama ve arkadaşları tarafından Dainabot-RİABEAD kit'i kullanılarak yapılan bir diğer çalışmada da SPan-1'in duyarlılığı %81.9 olarak bulunmuştur (23).

Son yıllarda yapılan karşılaştırmalı çalışmalar dikkate alındığında, SPan-Tin pankreas kanseri tanısında duyarlılığı ve özgüllüğü en yüksek tümör belirleyicisi olduğu görülmektedir (1,13,21,22,23).

### YPan-1

Ho ve arkadaşları tarafından 1984'de bildirilen YPan-1, bir başka pankreas kanseri ile ilgili antijendir. Capan-2 kodlu insan pankreas hücre dizisine karşı geliştirilen monoklonal antikorlar ile tanınır (8). YPan-1 pankreas kanserinde %89, mide kanserinde %90 ve kolon kanserinde %46 oranında pozitif reaksiyon verir (24). Pankreas kanserini tanımada duyarlılığının çok yüksek olmasına karşın yalancı pozitiflik oranı da o denli yüksektir. Oysa SPan-1'in mide kanserinde yalancı pozitiflik oranı %23 ve kolon kanserinde %13 kadardır (1). Yapılan bir diğer çalışmada da YPan-Tin SPan-1'e herhangi bir üstünlüğünün bulunmadığı bildirilmektedir (25).

### CA 19-9

1979 yılında Koprovvski ve arkadaşları tarafından kolorektal kanserli bir hastadan elde ettikleri SW 111-6 kodlu hücre dizisinin farelerin dalak hücreleriyle hibridi-

zasyonu sonucu oluşturulan monoklonal antikor NS 19-9 ile belirlenmiş gastrointestinal kansere bağlı anti-jendir (5). Daha sonra Del Villano ve arkadaşları yaptıkları çalışmalarla CA 19-9'un RIA yöntemi ile ölçümünü geliştirdiler (14). İnsan kolorektal tümörü hücre disizinden elde edilmesine karşın CA 19-9'un RIA yöntemi ile yapılan ölçümlerde kolorektal kanserden çok, pankreas kanserinin tanısında daha faydalı olduğu görüldü.

Monoklonal antikor NS 19-9 bir doku karbohidrat antijenik determinantı olan CA 19-9 ile reaksiyon verir. Bu determinantın sialylated N fucopentaose 11 ganglioside olduğu ve serumda müsin olarak bulunduğu saptanmıştır (26). CA 19-9 Lewis antijeni ile ilişki gösterir, insanların %5'inde Lewis A-B-antijeni negatif olduğu için CA 19-9'un duyarlılığının %95'in üzerine çıkmaması beklenir (27).

Pankreas kanseri tanısı için CA 19-9 ile yapılan çalışmalarda cutoff değeri olarak 37 U/ml pek çok araştırmacı tarafından kabul edilmiştir (28). Steinberg 1990'da 1040 pankreas kanseri, 3282 pankreatitli hastada değişik merkezlerde yapılan CA 19-9 çalışma sonuçlarını topluca değerlendirerek yayınlamıştır (28). Buna göre CA 19-9'un ortalama duyarlılığı %81 ve ortalama özgüllüğü de %90'dır. Cutoff değeri 37 U/ml'den 1000 U/ml'ye çıkarılırsa duyarlılığı azalırken özgüllüğü artar. Fakat bu durumda testin yalancı negatiflik oranı yükselir. Ölçülmüş CA 19-9 seviyeleri 1000 U/ml üzerinde bulunursa testin duyarlılığının %99'un üzerine çıkması beklenir (28). Steinberg kanserin çapına göre CA 19-9'un duyarlılığını 2 cm'den küçük tümörlerde %0, 2-3 cm arasında %53, 3 cm'den büyüklerde %72, yerleşim yerine göre de pankreas başına yerleşmiş olanlarda %72, gövde ve kuyruk yerleşimi gösterenlerde %74, cerrahi olarak tümüyle çıkarılabilen tümörlerde %67, cerrahi olarak çıkarılamayan tümörlerde ise %87 olarak bildirilmektedir (28). Bu geniş hasta grubunu içeren seride cerrahi olarak çıkarılabilen tümörlerin %68'inde ve çıkarılamayan tümörlerin %35'inde serum CA 19-9 düzeyi 1000 U/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Bir başka ortak görüş de tümörün ileri klinik evrelerinde diğer tümör belirleyicilerde de olduğu gibi CA 19-9'un duyarlılığının ve düzeyinin artmasıdır. Safi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada pankreas kanserinin I. evresinde CA 19-9 seviyelerini ortalama 84 U/ml, III evrede 215 U/ml ve IV. evrede 585 U/ml olarak tespit ettiler. Safi ve arkadaşlarına göre pankreasın küçük çaplı tümörlerinde ve erken evrede CA 19-9'un duyarlılığı düşük olduğu için semptomsuz popülasyonda tarama testi olarak kullanılmaz (29).

Sümer ve arkadaşları 14 pankreas kanserli ve 21 diğer gastrointestinal sistem kanseri olgusunda CA 19-9 duyarlılığını %72.1, Uzunalımoğlu ve arkadaşları da CA 19-9'un geç dönem pozitiflik oranını %98 olarak bildirdiler (30,31).

T Klin Tıp Bilimleri 1992, 12

En çok kabul edilen görüşe göre CA 19-9'un cutoff değeri 37 U/ml alındığında pankreas kanserinin tanısı yapılabilir. 120 U/ml ve üzerinde pankreas kanserini pankreatitten %68 oranında, pankreas dışı maligniteden %57 ve benign hastalıklardanda %72 doğrulukla ayırabiliriz (29) CA 19-9 düzeyi 37 U/ml'den daha az ise ne primer tümörü ne de metazistik yayılımı ekarte edebiliriz. 38 ile 120 U/ml arası değerler pankreas kanserinin varlığını düşündürür. 120 U/ml'nin üzerindeki değerlerin duyarlılığı bir hayli yüksek bulunur. Tümörün tümüyle cerrahi çıkarılabilir evresinde CA 19-9 konsantrasyonu 135 U/ml düzeyinde iken hematojen yada nodüler yayılımı olan ilerlemiş hastalıkta >600 U/ml üzerinde bulunur. Yine pankreas kanserini benign pankreas hastalıklarından ayırtetmede 1000 U/ml üzerindeki değerler %100 özgüldür. Çok yüksek seviyeler tümörün cerrahi olarak çıkarılamıycağını düşündürür. Operasyon öncesi CA 19-9 düzeyi 40 U/ml 2 hafta sebat ederse, operasyon sonrası sağkalım 7 aydan azdır. Operasyon sonrası düzey 40 U/ml'nin altına düşerse postop sağkalım 7 aydan fazladır (29).

Tüm bu bilgiler bize CA 19-9 seviyelerinin preoperatif prognoz ve pankreas kanserinin tümüyle çıkarılmasından sonra sağkalım ve nüks hakkında önemli bilgiler verebilir. Steinberg'e göre günümüzde pankreas kanseri tanısında CA 19-9'un altın ayarında cutoff değeri 37 U/ml ve yine altın ayarında serolojik standart tümör belirleyicisidir (28). Bununla birlikte son yıllarda araştırmacıların birleştiği görüş pankreas kanseri tanısında CA 19-9'un duyarlılığı ve özgüllüğü SPan-1 ile karşılaştırıldığında eşit yada daha düşük olduğudur (1,13,21,22,23).

## CA-50

Kanser antijen 50 (CA 50) insan kolorektal adenokanser hücre dizisinin hibridizasyonu ile elde edilen monoklonal antikor (MoAb-C 50) ile tanımlanan bir gastrointestinal tümör belirleyicidir (6). Artmış CA 50'nin duyarlılık değerleri Tablo 3'de görülmektedir. CA 50'nin herkes tarafından kabul edilen cutoff değeri 17 U/ml'dir (15,32,33). CA 50 antijen Lewis antijenlerine dolayısı ile CA 19-9'a benzer ancak aynı değildir (34).

CA 50 tümör belirleyicisi CA 19-9 ile karşılaştırıldığında duyarlılığının yüksekliği bir birine benzer. Ancak tıkanma sarılığında yalancı pozitiflik oranı CA 19-9'dan daha yüksektir (%35.2). Bunun yanında pankreatit de %21, benign safra yolu hastalığında %34 ve hepatoselüler sarılıkta %46 oranında pozitif bulunur (15,33).

Tablo 3. Pankreas kanserinde CA 50

Araştırmacı	Duyarlılık	Özgüllük	Kaynak
Lucarotti	%92		32
Paganuzzi	%91.3	%88.5	33
Haglund	%71	%71	15

Tüm bu sonuçlar göstermektedir ki sarılığı olmayan pankreas kanserli hastalarda CA 50 faydalı bir tümör belirleyicidir.

### İmmunoreaktif Elastaz-1

İmmunoreaktif elastaz-1 (IRE-1) elastini hidroliz eden bir protein olup akut hemorajik pankreatitin biyokimyasal mediyatörüdür. Yapılan çalışmalarda pankreas kanserinin erken evresinde serum IRE-1 seviyesinin, geç evresinde ise serum CA 19-9 seviyesinin arttığı görülmüştür. Ayrıca IRE-1 artışı pankreas başı kanserinde gövde ve kuyruk kanserinden daha fazladır. Çünkü pankreas başındaki tümör nedeni ile wirsung kanalı tıkanması pankreasın büyük bir parçasını tahrip eder. Bu farklılıklar pankreas başı kanserinin niçin daha erken ve gövde-kuyruk kanserinden daha sıklıkla cerrahi olarak tümüyle çıkarılabilir evrede tespit edilebildiğini izah eder (16,35,36).

Hamano ve arkadaşları 137 pankreas kanserli, 335 değişik pankreas dışı hastalığı olan ve 416 sağlıklı kontrol grubu üzerinde çalıştılar. Cutoff değeri olarak 410 ng/ml alındığında IRE-1'i akut pankreatitli hastaların %100'ünde pankreas kanserli hastaların %72'sinde ve kronik pankreatitlilerin de %40'ında müspet buldular (35). Pankreas kanserinde ortalama serum IRE-1 değeri cerrahi olarak tümüyle çıkarılabilenlerde, çıkarılmayanlara oranla belirgin derecede daha yüksekti. Pankreas kanserinde IRE-1, amilazdan daha yüksek patolojik değerlere ulaşır. Duyarlılığı da amilazdan 2 kat daha fazladır.

Değişik araştırmacıların bildirdiğine göre pankreas kanseri tanısında IRE-1'in duyarlılığı %63 ile %72 arasında değişmektedir (16,35,36). Yapılan çalışmalardan da anlaşılacağı üzere IRE-1 pankreas kanserinin başlangıcında ve baş bölgesinde yerleşen ve cerrahi olarak tümüyle çıkarılabilen tümörlerde yüksek patolojik düzeylere erişir (35,36).

### DU-PAN-2

İlk kez 1984'de Metzgar ve arkadaşlarıncı "pancreatic cancer-associated antigen" diye bildirilen DU-PAN-2 duktal adenokanserden elde edilen hüce dizisine karşı geliştirilen monoklonal antikor ile tanımlanmıştır (7). Daha sonra Borovitz ve arkadaşları bu antijeni bazı fetal pankreas hücrelerinde, normal yetişkin pankreas kanalı epitel hücrelerinde, normal safra kesesi epitelinde ve normal bronş epitelinde de bulunduğunu bildirdiler (37). Metzgar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada DU-PAN-2 seviyesi 126 normal bireyde ortalama 81 U/ml bulundu. Malign pediyatrik hastalarda 127 U/ml, nazofarinks ca, evre III malign melanoma ve over kanserli hastalarda sırası ile 89, 92, ve 199 U/ml idi. Pankreas kanserli 89 hastanın %68'inde serum DU-PAN-2 antijen seviyesi 400 U/mPnin üzerinde bulundu. Bu hasta grubunda DU-PAN-2 seviyesi ortalama 4888 U/ml idi (7). Tıkanma sarılığı olan ve ortalama

DU-PAN-2 antijen düzeyi 380 U/ml üzerinde olan hastalarda operasyonla tıkanma açıldıktan sonra antijen seviyesi normale indi (7).

Haviland ve arkadaşları pankreas kanseri, malign olmayan karaciğer içi ve karaciğer dışı safra yolu hastalıklarında ve hepatomalarda serum DU-PAN-2 antijeni üzerinde çalıştılar (37). Pankreas kanserli hastaların %79'unda serum DU-PAN-2 seviyesi 400 U/ml üzerinde idi. Malign olmayan karaciğer ve safra yolu hastalığı olan 112 hastanın %59'unda ve hepatomalı hastaların %50'sinde serum DU-PAN-2 seviyesini 400 U/ml üzerinde buldular. Sağlıklı 50 vakanın hiçbirinde antijen seviyesi yükselmedi. En yüksek seviye primer sirozda olup ortalama 1296 U/ml, en düşük seviyede stabil sirozda ortalama 300 U/ml olarak bulundu (37).

Fabris ve arkadaşları 31 pankreas kanseri, 32 kronik pankreatit, 20 benign ve 21 malign pankreas dışı hastalığı olan olguda serum DU-PAN-2 düzeylerini araştırdılar (38). Cutoff değeri 300 U/ml alındığında pankreas kanseri tanısında duyarlılığı %68 buldular.

Ferrara ve arkadaşları 23 pankreas adenokanseri, 16 kronik pankreatit, 28 pankreas dışı malign ve benign hastalığı olan hasta grubunda serum DU-PAN-2 düzeylerini incelediler. Aynı toplam 67 hastada ayrıca bir karşılaştırma yapabilmek için CA 19-9 ve CAR-3 tümör belirleyicileri de çalıştılar. Pankreas kanseri tanısı için duyarlılığı DU-PAN-2'de %56, CA 19-9'da %83 ve CAR-3 için de %39 olarak buldular (19). Aynı şekilde 400 U/ml cutoff değeri kabul edilmek şartı ile Mahvi ve arkadaşları pankreas kanserinde DU-PAN-2'nin duyarlılığını %66 olarak bildirdiler (17).

Haviland ve arkadaşlarının yaptığı çalışmalarda dikkati çeken bir diğer noktada asit sıvısında yapılan ölçümlerde pankreas kanserinde bulunan değerler ile diğer solid tümörler arasında kantitatif belirgin farklılıklar olduğudur (37) (Tablo 4)

Karaciğer metastazı bulunan pankreas kanserli hastalarda serum DU-PAN-2 seviyesi 10.000 ila 100.000 U/ml arasında bulundu. Bu durum hem karaciğer metastazı yapmış adenokanserli olguların primerinin tayininde hem de tümörün cerrahi olarak tümüyle çıkarılabilmesinin değerlendirilmesinde önemlidir (7).

**Tablo 4.** Asit sıvısında DU-PAN-2 (U/ml)

Pankreas kanseri	22462
Mide kanseri	750
Kolon kanseri	255
Akciğer kanseri	<100
Lösemi	<10
Lenfoma	<10
Pankreatik psödokist	<50
Metastatik kanser (Orijini belli değil)	550
Gastrointestinal sistem dışı malignite	83

Haviland et al. Int J Cancer 1988; 41;789-93.

Tüm bu bilgiler dikkate alındığında DU-PAN-2 düzeyi pankreas kanserinin tanısında ve takibinde faydalı olmakla birlikte bu hastalık için özgül değildir. Çok yüksek serum ve asit sıvısı seviyeleri güçlü bir şekilde pankreas kanseri tanısını destekler.

### CAR-3

Son zamanlarda CAR-3 adı verilen monoklonal antikor tekniği ile tespit edilmiş yeni bir antijen tanımlandı. Bu antijen Prat ve arkadaşları tarafından bir epidermoid hücre dizisi A 431'e karşı oluşturulan antikorlarla tespit edildi (9). İlk çalışmalar pankreas kanserli hastalarda bu antijenin seviyesinin sıklıkla yükseldiğini, kronik pankreatitli hastalarda ise yükselmediğini göstermektedir (39).

Bosso ve arkadaşları 27 pankreas kanseri, 2b kronik pankreatit, 30 pankreas dışı hastalık ve 18 sağlıklı kontrolden oluşan hasta grubunda yaptıkları çalışmada pankreas kanseri tanısı için serum CAR-3 duyarlılığını %44.4 olarak buldular (40). Kronik pankreatitli hastalarda serum CAR-3 düzeyinin yükselmemesine karşın diğer gastrointestinal sistem hastalıklarında özellikle karaciğer ve safra yolu hastalıklarında daha yüksek seviyeler tespit edildi. CAR-3 pankreas kanseri tanısında CA 19-9'dan daha az duyarlı fakat pankreas neoplazmi ile kronik pankreatitin ayırımında daha özgüdür. Karaciğer metastazı olan hastalarda, tümörün yayılmamış olduğu hastalara göre daha yüksek CAR-3 seviyesi bulunur. Diğer tümör belirleyicilerin çoğunda olduğu gibi CAR-3'ün de pankreas kanserinin ileri evrelerinde duyarlılığı artar (40).

Yapılan çalışmalardan anlaşıldığı kadarıyla pankreas kanserinin tanısında CAR-3'ün daha önce bahsedilen tümör belirleyicilere herhangi bir üstünlüğü görülmemektedir.

### Karsinoembriyonik Antijen

Karsinoembriyonik antijen (CEA), 1965'te Gold ve Freedman tarafından koloadenokarsinom ekstrelerinden elde edilen ve molekül ağırlığı 180.000 olan kompleks bir glikoproteindir (4). CEA üzerinde en çok çalışılmış tümörle ilgili antijenlerden birisidir. Hem embriyonik kolonik mukozada hem de gastrointestinal sistemdeki karsinomalarda ortaya çıkar. Üst sınırı 2.5 ng/ml normal değeri olup sigara içenlerde 5.0 ng/ml üzeri artmış kabul edilir.

Gastrointestinal sistem kanserlerinde seri CEA ölçümleri hastanın izleminde değerli bilgiler verebilir. Kolorektal kanserli bir hastada ameliyat öncesi CEA yüksek bulunmuşsa tümör tümüyle çıkarıldıktan sonra CEA düzeyi normal sınırlara inmelidir. Ameliyat öncesi dönemde CEA değerinin 4 ng/ml'den daha yüksek olmasının kısa bir sağkalım ile uyumlu olduğunu gösteren pek çok çalışma vardır. Eğer CEA 10 ng/ml'den yüksekse daha kısa bir sağkalım belirtilmektedir. Genelde

CEA düzeyi ameliyat öncesi dönemde >5 ng/ml bulunmuş ise kolorektal kanserinin her evresinde sağkalımın kısa olduğu gösterilmiştir (12,41). Tedaviden sonra CEA düzeyi <2.5 ng/ml'nin altına düşmüş ise tedavinin yeterli olduğu düşünülür. Buna karşın kalıcı yüksek seviye rezidüel tümörün varlığını gösterir. Tedaviden önce normal düzeyde olan endodermal kökenli kanserli hastalarda CEA seviyesindeki yükselme nüksün olduğunu gösterir. Plazma düzeyindeki %20'lik değişim tümördeki değişim ile uyumludur. Yapılan bir çok çalışmanın sonuçlarına göre:

1. CEA hiç bir zaman erken kanser tayini için bir tarama testi değildir.
  2. CEA 2.5 ng/ml'den küçük düzeyleri malign hastalıkları ekarte ettirmez.
  3. CEA düzeyi tanı için hiç bir zaman tek bir kriter olarak kullanılmamalıdır.
  4. Sağlıklı ve sigara içmeyenlerin %97'sinde CEA düzeyi <2.5 ng/ml'dir.
  5. Aşırı sigara içenlerin %19'unda ve eskiden sigara içenlerin %7'sinde CEA düzeyi >5 ng/ml anlamlıdır.
  6. Kolon, mide, pankreas ve bronş ca gibi tümörlerin %75'inde CEA düzeyi > 2.5 ng/ml ve bu hastaların 2/3'ünde > 5 ng/ml dir.
  7. 20 ng/ml'den yüksek değerler genellikle metastatik hastalığı yada kanser tiplerinin bir kaçını (kolon ca, pankreas ca gibi) gösterir. Bununla birlikte 20 ng/ml altındaki değerlerde de metastaz görülebilir.
  8. Meme, baş, boyun kanserli hastaların %50'sinde CEA düzeyi >2.5 ng/ml, diğer %50'sinde de >5 ng/ml'dir.
  9. Kanser dışı malign hastalıkların %40'ında CEA seviyesi artar ve 2.5-5 ng/ml arasında bulunur.
  10. Malign olmayan (ülseratif kolit, crohn hastalığı, karaciğer sirozu gibi) iltihabi hastalıkların aktif durumlarında sıklıkla CEA düzeyi artar ve hastalık remisyona girdiğinde de gerilemeye başlar (42).
- Son yıllarda yapılan çalışmalar CEA'nin pankreas kanseri taramasında ve tanısında duyarlı bir belirleyici olmadığını göstermektedir (Tablo 5).

**Tablo 5.** Pankreas kanseri tanısında CEA \*

Araştırmacı	Yılı	Duyarlılık	Kaynak
Ritts	1984	%43	43
Satake	1985	%33	44
Gupta	1985	%47	45
Steinberg	1986	%48	46
Hayakawa	1988	%28	16
Wang	1990	%38	20

\* Cutoff seviyesi > 5 ng/ml

Pankreas kanseri tanısında B72, CSLEX-1, CA-125, MUSE 11 gibi henüz kesin duyarlılığı ve özgüllüğü tespit edilmemiş tümör belirleyiciler üzerindeki çalışmalar halen devam etmektedir. Bizde A.Ü.Tıp Fakültesi Gastroenteroloji Bilim Dalında 37 pankreas kanseri, 29 pankreas dışı gastrointestinal tümör, 8 gastrointestinal sistem dışı tümör, 8 malign olmayan pankreas hastalığı, 21 malign olmayan hastalık ve 29 normal olgu olmak üzere toplam 132 olguda RİA yöntemi ile SPan-1, CA 19-9 ve CEA düzeyi ölçümleri yaptık. İlk veriler SPan-1'in duyarlılığının diğer tümör belirleyicilere oranla yüksek olduğu yönünde. İstatistiksel çalışmalar tamam-

landıktan sonra araştırmamızın sonuçlarını bildireceğiz.

Sonuç olarak pankreas kanseri tanısında tümör belirleyiciler günümüzde kolay uygulanabilen, tekrarlanabilir, çabuk sonuç veren, invaziv olmayan ve diğer tanı yöntemlerine göre daha ekonomik olmaları nedeniyle tüm dikkatleri üzerlerine çekmektedirler. 21. yüzyıl uzay teknolojisinin tıp alanında en büyük uğraşısı kanser taramasında ve erken evrede tümöre ve organa özgü tümör belirleyicisi bulmaya yöneliktir. Böyle bir tümör belirleyicinin keşfi durumunda önümüze yepyeni ufuklar açılacaktır.

### KAYNAKLAR

1. Chung YS, Ho JL, Kim YS, Tanaka H, Nakata B, et al. The detection of human pancreatic cancer-associated antigen in the serum of cancer patients. *Cancer* 1987; 60:1636-43.
2. Levin DL, Conelly RR, Devesa SS. Demographic characteristics of cancer of the pancreas: Mortality, incidence and survival. *Cancer* 1981; 47:1456-68.
3. Sing SM, Longmire WP, Reber HA. Surgical palliation for pancreatic cancer: The UCLA experience. *Ann Surg* 1990; 212:132-39.
4. Gold P, Fredman SO. Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption technique. *J Exp Med* 1965; 121:439-62.
5. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, Herlyn D, Fuhrer JP. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1979; 5:957-72.
6. Lindholm L, Holmgren J, Svennerholm L, et al. Monoclonal antibodies against gastrointestinal tumour associated antigens isolated as monosialogangliosides. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 1983; 71:178-81.
7. Metzgar RS, Rodriguez N, Finn OJ, et al. Detection of a pancreatic cancer-associated antigen (Dupan-2 antigen) in serum and ascites of patients with adenocarcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 1984; 81:5242-46.
8. Ho JLL, Yuan S, Yuan M, Kim YS. Characterization of the antigen from human pancreatic cancer cells recognized by monoclonal antibody, YPan-1. *Gastroenterology* 1984; 86:1113.
9. Prat M, Bussolti G, Spinnato MR, et al. Monoclonal antibodies against the human epidermoid carcinoma A 431. *Cancer Detect Prevent* 1985; 8:169-79.
10. Moore M, Jones DJ, Schofield PF, et al. Current status of tumor markers in large bowel cancer. *World J Surg* 1989; 13:52-9.
11. Glosch BC, Rob CG, Tumor markers. In: Glosch BC, Glosch L, ed. *Tumour markers and tumour associated antigens*. New York: McGraw-Hill Book Publishing, 1987:1-10.
12. Mitchell EP, Schlom J. Monoclonal antibodies in gastrointestinal cancers. *Seminars in Oncology* 1988; 15:170-80.
13. Kiriyaama S, Hayakawa T, Kondo T, et al. Usefulness of a new tumor marker, Span-1. for the diagnosis of pancreatic cancer. *Cancer* 1990; 65:1957-61.
14. Del Villano BC, Brennan PB, Bucher C, et al. Radioimmunoassay for a monoclonal antibody defined tumor marker, CA 19-9. *Clin Chem* 1983; 19:549-52.
15. Haglund C, Kuusela P, Jalanko H, Roberts PJ. Serum CA 50 as a tumour marker in pancreatic cancer a comparison with CA 19-9. *Int J Cancer* 1987; 39:477-81.
16. Hayakawa T, Kondo T, Shibata T, et al. Sensitive serum markers for detecting pancreatic cancer. *Cancer* 1988; 61:1827-31.
17. Mahvi DM, Seigler HF, Meyers WC, et al. DU-PAN-2 levels in serum and pancreatic ductal fluids of patients with benign and malignant pancreatic disease. *Pancers* 1988; 3:488-93.
18. Klug TL, Bast RC, Niloff JM, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA 12-5) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984; 44:1048-1053.
19. Ferrara C, Bosso D, Fabris C, et al. Comparison of two newly identified tumor markers (CAR-3 and DU-PAN-2) with CA 19-9 in patients with pancreatic cancer. *Tumori* 1991; 77:56-60.
20. Wang JY, Chen FZ, Yang YZ. Evaluation of non-invasive diagnostic tests in detecting cancer of the pancreas. *Chin Med J* 1990; 103:817-20.
21. Chung YS, Tanaka H, Yumamoto T, et al. Clinical evaluation of pancreatic cancer associated antigen Span-1. (Abstr) *Dig Dis Sci* 1986; 31:1127.
22. Takeda S, Nakao A, Iihara T, et al. Serum concentration and immunohistochemical localization of Span-1 antigen in pancreatic cancer. A comparison with CA 19-9 antigen. *Hepato-Gastroenterol* 1991; 38:143-8.
23. Umeyama K, Takeuchi T, Chung YS, et al. Clinical elevation of measurement of pancreatic cancer associated antigen, SPan-1. *J Jpn Pane Soc* 1988; 3:22-33.
24. Yuan S, Ho JLL, Yuan M, Kim YS. Human pancreatic cancer associated antigens detected by murine monoclonal antibodies. *Cancer Res* 1985; 45:6179-87.

25. Ho JLL, Chung YS, Fujimoto Y, et al. Mucine-like antigens in a human pancreatic cancer cell line identified by murine monoklonal antibodies SPan-1 and YPan-1. *Cancer Res* 1988;48:3924-31.
26. Maynani J, Nilsson B, Brockhaus M, et al. A monoclonal antibody defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto N-fucose II. *J Biol Chem* 1982; 257:14365-69.
27. Tempero MA, Uchida E, Takasahi H, et al. Relationship of carbohydrate antigen Ca 19-9 and Lewis antigens in pancreatic cancer. *Cancer Res* 1987; 47:5501-3.
28. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor associated antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.
29. Safi F, Ruscher R, Beger HG. The clinical relevance of the tumor marker CA 19-9 in the diagnosing and monitoring of pancreatic carcinoma. *Bull Cancer* 1990; 77:83-91.
30. Sümer N, Uzunalimođlu Ö, Yazan B. Pankreas kanseri tanısında CA 19-9'un değeri. *T Klin Gastroenterohepatoloji* 1991;2:294-97.
31. Uzunalimođlu Ö, Sipahi N, Soylu K. Pankreas Ca, Kolon Ca ve Kolitis ülseroza'da Monoklonal antikor pozitifliđi. VI Türk Gastroenteroloji Kongresi, 22-25 Ekim 1985 izmir (Abst).
32. Lucarotti ME, Habib NA, Kelly BS, et al. Clinical evaluation of combined use of CEA, CA 19-9 and CA 50 in the serum of patients with pancreatic carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 1991; 17:51-3.
33. Paganuzzi M, Onetto M, Marroni P, et al. CA 19-9 and CA 50 in benign and malignant pancreatic and biliary disease. *Cancer* 1988; 61: 2100-8.
34. Schimiegel W. Tumor markers in pancreatic cancer: Current concepts. *Hepato - gastroenterol* 1989; 36:446-9.
35. Hamano H, Hayakawa T, Kondo T. Serum immunoreact"9 elastase in diagnosis of pancreatic diseases: A sensitive marker for pancreatic cancer. *Dig Dis Sci* 1987; 32:50-56.
36. Tatsuta M, Yamamura H, Noguchi S, et al. Values of serum carcinoembryonic antigen and elastase 1 in diagnosis of pancreatic carcinoma. *Gut* 1984; 25:1347-51.
37. Haviland AE, Browitz MJ, Killenberg PG, Lan MS, Metzgar RS. Detection of an oncofetal antigen (DU-PAN-2) in sera of patients with non-malignant hepatobiliary disease and hepatomas. *Int J Cancer* 1988; 41:789-93.
38. Fabris G, Malesci A, Basso D, et al. Serum DU-PAN-2 in the differential diagnosis of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1991;63:451-3.
39. Prat M, Medico E, Pianto P, et al. The monoclonal antibody defined CAR-3 antigen is a serological marker associated with pancreatic carcinoma. *Int J Biol Markers* 1988; 3:29-35.
40. Bosso D, Panozzo MP, Fabris C, et al. Does serum CAR-3 play a role in pancreatic cancer diagnosis? *Oncology* 1991; 48:22-5.
41. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, et al. Prognostic value of preoperative serum CEA level compared to clinical staging: I. Colorectal carcinoma. *Br J Cancer* 1981; 44:652-62.
42. Wallach J. Interpretation of diagnostic test. Boston; A Little Brown Co 1986; 92-93, 461.
43. Ritts RE, Del Villano BC, Go VLM, et al. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984; 33:339-45.
44. Satake K, Kanazawa G, Kho I, et al. Evaluation of serum pancreatic enzymes, carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen in various pancreatic disease. *Am J Gastroenterol* 1985; 80:630-6.
45. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, et al. Measurement of a monoclonal antibody-defines antigen CA 19-9 in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer* 1985; 56:277-83.
46. Steinberg NM, Gelfand R, Anderson KK, et al. Comparison of the sensitivity and specificity of the CA 19-9 and CEA assays in detecting cancer of the pancreas. *Gastroenterology* 1986;90:343-9.