

# Mide Kanserinde Yeni Bir Tümör Markeri Olan CA 72-4'ün Yeri

## THE ROLE OF CA 72-4, A NEW TUMOR MARKER IN GASTRIC CANCER

Dr. Vedat GÖRAL,<sup>a</sup> Dr. Haluk YEŞİLBAĞDAN,<sup>b</sup>  
Dr. Abdurahman KAPLAN,<sup>c</sup> Dr. Dede ŞİT,<sup>b</sup> Dr. Murat ÇELİK<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Gastroenteroloji BD, <sup>b</sup>İç Hastalıkları AD, <sup>c</sup>Biyokimya AD, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, DİYARBAKIR

### Özet

**Amaç:** Mide kanseri, dünyada yaygın görülen maligniteler arasındadır. Mide kanseri tanısı ve prognozunu belirlemede, tümör belirleyicileri, tümör baskılayıcı genler ve onkogenler ile yapılmış çalışmalar mevcuttur. Yeni bir tümör markeri olan CA 72-4'ün, mide kanseri tanısındaki yeri ve CA 72-4 ile CA 19-9, CA 15-3, CA 125, CEA arasındaki korelasyon araştırıldı.

**Gereç ve Yöntemler:** Çalışmamızda mide kanserli hastalarda; CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, sedimentasyon hızı, AST, ALT, albumin, hematokrit bakıldı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, klinik bulgular, fizik muayene bulguları, lokalizasyon (proksimal/ distal), Lauren klasifikasyonuna göre tümörün histolojik tipi, lenf nodu tutulumu, metastaz durumu, tümör evresi ve hastaların performans statüsü değerlendirildi.

**Bulgular:** Serum CA 72-4 düzeyini mide kanserli grupta kontrol grubuna göre anlamlı yüksek saptadık. Bu yükseklik, tümör yaygınlığı ve tümör evresi ile uyumlu bulundu. Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda CA 72-4 düzeyi daha yüksek saptandı. CA 72-4 düzeyi, 100 U/mL üzerinde olan hastaların hepsi, ileri evre (Evre IV) olgular idi. Serum CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 düzeylerini, mide kanserli grubumuzda yüksek olarak bulduk. Bu 4 marker, tümör yaygınlığı ve tümör evresi ile kısmen uyumlu olarak, kanda artmaktadır. Bunlardan daha sensitif olan, CA 72-4 olmakla beraber; CA 15-3 hariç, diğer tümör belirleyicileri mide kanserli hastalarda tanı ve prognoz tayininde önemlidir.

**Sonuç:** Biz, serum CA 72-4 düzeyinin mide kanseri prognozunda, değerli bir parametre olduğunu düşünüyoruz ve laboratuvar tetkiki olarak kullanılabileceğini öneriyoruz.

**Anahtar Kelimeler:** Mide kanseri, tümör belirleyicileri

**Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26:3-8**

### Abstract

**Objective:** Gastric cancer is among the most frequent malignancies throughout the world. Many studies are carried out with tumor markers, tumor suppressive genes and oncogenes in the diagnosis of gastric cancers and the prediction of prognosis. The role of CA 72-4, a new tumor marker in the diagnosis of gastric cancer, and the correlation between CA 72-4 and CA 19-9, CA 15-3, CA 125, carcinoembryonic antigen (CEA) were investigated in this study.

**Material and Methods:** CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4, erythrocyte sedimentation rate, AST, ALT, albumin and hematocrit values were examined in patients with gastric cancer. Age, sex, clinical manifestations, physical examination findings, localization (proximal/distal) and histological typing of the tumor according to Lauren classification, lymph node involvement, metastasis state, and tumor grade and the patient's performance status were evaluated.

**Results:** Serum CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 levels were quite high in our study patients with gastric cancer. All patients whose CA 72-4 level was over 100 U/mL were advanced cases (grade IV). These 4 markers seemed to increase relatively consistently with tumor involvement and tumor grade. Although CA 72-4 is more sensitive, all other tumor markers except for CA 15-3 play an important role in the diagnosis and determining the prognosis in patients with gastric cancer. We determined that the serum CA 72-4 level in the group with cancer was significantly elevated with respect to the control group. This elevation was correlated with tumor expansion and tumor grade. Particularly in patients with liver metastases, CA 72-4 level was higher.

**Conclusion:** We suggest that CA 72-4 level is a valuable parameter in determining the prognosis of gastric cancer and recommend its use as a laboratory test.

**Key Words:** Gastric cancer, tumor markers

**M**ide tümörleri tüm dünyada sık görülen ve toplum sağlığını tehdit eden çok önemli bir hastalıktır. Son yıllarda batı

toplumlarında bu hastalığın hızında bir azalma gözlenmekle birlikte, en çok ölüme neden olan kanserler sıralamasında ikinciliği korumaya devam etmektedir.<sup>1</sup> Etiyolojisi bilinmemekle birlikte diyet, çevresel faktörler, genetik, *Helicobacter pylori* ve çeşitli predispozan faktörler suçlanmaktadır.<sup>2-4</sup> Ancak endoskopik yöntemler pratik ve ekonomik olmadığı için erken tanıda başka yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır. Son yıllarda serumda

Geleş Tarihi/Received: 31.01.2005 Kabul Tarihi/Accepted: 21.10.2005

**Yazışma Adresi/Correspondence:** Dr. Vedat GÖRAL  
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi,  
Gastroenteroloji BD, DİYARBAKIR  
vgoral@dicle.edu.tr

Copyright © 2006 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2006, 26

3

**Tablo 1.** Mide kanserli hastalarda tümör markerlerinin düzeyleri.

	Olgu sayısı	Yüksek (%)	Normal (%)
CA 72-4	47	22 (46.8)	25 (53.2)
CEA	36	14 (38.9)	22 (61.1)
CA 19-9	40	12 (30.0)	28 (70.0)
CA 125	36	11 (30.6)	25 (69.4)
CA 15-3	38	7 (18.4)	31 (81.6)

“Carcinoembryonic antigen (CEA)”, CA 19-9, CA 72-4, ‘e-cadherin’ gibi tümör belirleyicilere bakılarak, mide kanserinin erken tanısındaki önemi ve yeri araştırılmaktadır (Tablo 1).<sup>1-18</sup>

Bu çalışmada, yeni bir tümör markeri olan CA 72-4’ün, mide kanseri tanısındaki yeri ve CA 72-4 ile, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 ve CEA arasındaki korelasyon araştırıldı. Bu 5 tümör belirtecinin serum düzeylerine bakarak, bu tümör belirteçlerinin duyarlılık ve özgünlüklerini belirlemeyi, kendi aralarında karşılaştırma yaparken, aynı zamanda bu olgularda tümör belirteçlerinin kanser evreleriyle ve performans statüsü ile olan ilişkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

### Gereç ve Yöntemler

Çalışmaya 2003-2004 yılları içinde gastroenteroloji poliklinik ve bilim dalında, endoskopik ve histopatolojik olarak mide kanseri tanısı almış 47 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal olan, malign risk grubu içinde olmayan 47 sağlıklı birey alındı. Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, klinik bulgular, laboratuvar bulgular, tümör lokalizasyonu, tümör markerleri, Lauren klasifikasyonuna göre tümörün histolojik tipi, tümörün evresi, hastaların performans statüsü ve alışkanlıkları belirlendi. Çalışmayla ilgili etik kurul onayı ve bilgilendirilmiş olur alındı.

Mide kanserli 47 hasta (40 erkek, 7 kadın ve hasta grubunun yaş aralığı 27-82 olup, ortalama yaş 60.2, SD: 12.1), kontrol grubu 47 sağlıklı birey (27 erkek, 20 kadın ve kontrol grubunun yaş aralığı 26-73 olup, ortalama yaş 53, SD: 10.5)’den oluşuyordu. Bu hastaların 6’sı Evre I, 9’u Evre II, 15’i Evre III, 17’si Evre IV olarak tespit edildi.

Tüm hasta grubuna, %10’luk ‘xylocaine sprej’ ile lokal farenks anestezisi sonrası Olympus GIF-XQ 230 endoskop aleti kullanılarak, biyopsi forsepsi ile midedeki lezyonun etrafından ortalama 6-7 adet biyopsi alındı. Patoloji ABD’de, doku örnekleri rutin olarak %10 formalinde fikse edilmiş, histopatolojik çalışma için parafin bloklardan hazırlanan 5 µm.lik kesitler kullanıldı. Doku örnekleri hematoksilin-eozin ile boyandı, gerekli görülenlere histokimyasal ve immünohistokimyasal boyalar (PAS, PAS + AB, musikarmin, EMA, sitokeratin, LCA, CEA) yapıldıktan sonra, ışık mikroskopu altında incelendi. Mide kanserli hastaların tümünde histopatolojik olarak tamı kanıtlandı.

Hasta ve kontrol grubunun periferik venöz kan örnekleri alındıktan sonra, oda ısısında dk.da 3000 devirle 5 dk. santrifüje edildi. Serumlar eş zamanlı ölçümler yapılmak üzere, -32°C’de cam tüplerde saklandı.

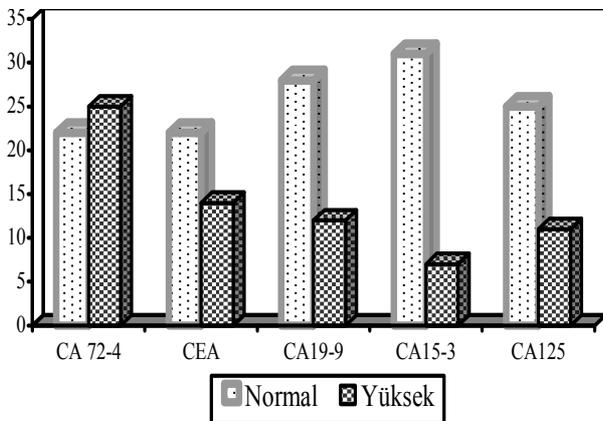
Hasta ve kontrol grubu serumlarında CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4 düzeyleri, biyokimya laboratuvarında, Electrochemiluminescence Immunoassay (ECLIA), Roche Elecsys 1010/2010 ve Modular analytics E170) immünassay yöntemi ile bakıldı. Sonuçlar ortalama, standart sapma olarak ifade edildi. Hasta ve kontrol gruplarında serum CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3 ve CA 72-4 sonuçları;  $\chi^2$  testi, Bağımsız T testi, Students’s testi, Mann-Whitney U testi, Fisher’in kesin  $\chi^2$  testi, kullanıldı.  $P < 0.005$  düzeyindeki değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. İstatistiksel analizde her bir parametre için gerçek pozitif (a), gerçek negatif (b), yalancı pozitif (c), yalancı negatif (d) değerleri tespit edildi. Buna göre sensitivite:  $(a/(a + d)) \times 100$ , spesifite:  $(b/(b + c)) \times 100$  formülleri ile hesaplandı. Parametrelerin ayırım değerleri (cut-off) klasik bilgiler ve daha önce yapılmış çalışmalarda ayırım değerleri göz önüne alınarak tespit edildi. Buna göre ayırım değerleri CEA için 4.3 ng/mL, CA 19-9 için 40 U/mL, CA 125 için 35 U/mL, CA 15-3 için 25 U/mL ve CA 72-4 için 6.9 U/mL kabul edildi. Mide kanserli hastalarda evrelendirme, TNM sistemine göre yapıldı. Kırk yedi mide kanserli hastada tümör belirteçlerinin düzeyi, tümör evrelerine göre araştırılıp, Kırk yedi kişiden oluşan kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

## Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 47 hastanın 40'ı erkek, 7'si kadın olup, ortalama yaşları 60.17 idi. Kontrol grubunun 27'si erkek, 20'si kadın ve ortalama yaşları 53.17 idi. Hastaların %58.7'si sigara içiyordu (sigara içenlerin hepsi erkek idi), %41.3'ü sigara içmiyordu. Kadınların tamamı (7 tanesi) ev hanımı iken, erkeklerin 20 (%50)'sinde meslek, çiftçi olarak belirlendi. Geçmişinde alkol anamnezi olan sadece 1 erkek hasta saptandı.

Bu çalışmada, 47 mide kanserli grubunda serumda; CEA, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CA 72-4 ve kontrol grubunda CA 72-4 bakıldı (Grafik 1). Hasta grubunda, evre gözetilmeksizin bakılan CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CEA, CA 72-4 değerleri sırasıyla %30, %30.6, %18.4, %38.9, %46.8 oranında yüksek bulunduğu saptandı (Tablo 2).

Mide kanserli grubunda CA 72-4 değeri 0.20-300 U/mL (ortalama 41.7 U/mL, SD: 90) iken, sağlıklı kontrol grubunda 0.2-3.5 U/mL (ortalama:



**Grafik 1.** Mide kanserli hastalarda CA 72-4, CA 19-9, CA 125, CA 15-3, CEA'nın normalden yüksek bulunma oranları.

**Tablo 2.** KC'e metastaz olan hastalardaki CA 19-9, CEA, CA 72-4'nin normal ve normalden yüksek değerleri.

Olgu sayısı	Karaciğer Metastazı (-)		Karaciğer Metastazı (+)	
	Normal (%)	Yüksek (%)	Normal (%)	Yüksek (%)
CA 19-9	23 (79.3)	6 (20.7)	3 (37.5)	5 (62.5)
CEA	16 (48.5)	17 (51.5)	4 (50.0)	4 (50.0)
CA 72-4	22 (64.7)	12 (35.3)	2 (22.2)	7 (77.8)

**Tablo 3.** LAP tutulumu olan hastalardaki CA 19-9, CEA, CA 72-4'nin normal ve normalden yüksek değerleri.

Olgu sayısı	LAP (-)		LAP (+)	
	Normal (%)	Yüksek (%)	Normal (%)	Yüksek (%)
CA 19-9	18 (78.3)	5 (21.7)	8 (51.8)	6 (42.9)
CEA	12 (54.5)	10 (45.5)	8 (72.7)	3 (27.3)
CA 72-4	17 (60.7)	11 (39.9)	7 (46.7)	8 (53.3)

0.65 U/mL, SD: 0.56) arasında bulundu. Mide kanseri grubunda, CA 19-9 düzeyi ortalama: 82.1 U/mL, SD: 196 (medyan: 13.65), CA 125 düzeyi 4.2-682 U/mL (ortalama: 85.2 U/mL, SD: 149, medyan: 23.5), CA 15-3 düzeyi 5.3-56 U/mL (ortalama: 18.6 U/mL, SD: 10.5), CEA düzeyi 0.9-366 U/mL (ortalama: 31.2 U/mL, SD: 73, medyan: 3.3) değerinde idi. CA 72-4 düzeyi, 47 mide kanserli olgusunun 22 (%46.8)'sinde yüksek iken, kontrol grubunda hiçbir olguda yüksek bulunmadı. CA 72-4 düzeyleri hasta grubunda, sağlam gruba göre önemli derecede yüksek idi ( $p < 0.005$ ).

Karaciğer metastazı olan hastaların CA 19-9, CEA, CA 72-4 düzeyleri sırasıyla %62.5, %50, %77.8 ve USG'de lenfadenopatisi olan hastaların CA 19-9, CEA, CA 72-4 değerleri sırasıyla %42.9, %27.3, %53.3 oranında yüksek bulundu (Tablo 2, 3).

CA 72-4 düzeyininin 100 U/mL üzerinde olan hastaların hepsi, ileri evre (Evre IV) olgular idi. Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda CA 72-4 düzeyi daha yüksek bulundu.

Bununla birlikte, hasta grubunda serumda; hematokrit, sedimentasyon, albumin, AST ve ALT bakıldı ve ultrasonografide GİS duvar kalınlaşması değerlendirildi. Hematokrit %77.5'te düşük, albumin %79.8'de düşük, sedimentasyon %74.4'te yüksek bulundu. Hastaların %71.5'inde GİS duvar kalınlaşması 8 mm'den yüksek idi. Ayrıca, USG'de hastaların %34.9'unda lenfadenopati ve %19.1'inde karaciğer metastazı tespit edilmiştir. Hastaların meslekleri araştırıldığında, kadınların tamamı ev hanımı idi, erkeklerin ise %50'si çiftçi olarak belirlendi.

Lauren klasifikasyonuna göre 34 hastada intestinal tip, 13 hastada ise difüz tip mide

adenokanseri bulunmakta idi. Tümör endoskopik olarak 14 hastada (%29.7) proksimal yerleşimli, 33 hastada (%70.3) ise distal yerleşimli idi.

Mide kanserli hastalarda, başvuru esnasında belirgin semptom ve bulgular; 25 (%53.2) kişide bulantı-kusma, 30 (%63.8) kişide karın ağrısı, 22 (%46.8) kişide hazımsızlık, 28 (%59.6) kişide kilo kaybı, 20 (%44.4) kişide gaitada gizli kan, 9 (%19.1) kişide melena, 24 (%51.1) kişide fizik muayenede ağrı-hassasiyet ve 15 (%31.9) kişide fizik muayenede hepatomegali saptandı. Mide kanserli hasta grubunda; 6 hasta Evre I, 9 hasta Evre II, 15 hasta Evre III, 17 hasta Evre IV olarak saptandı. Performans statüsü; 18 hasta I, 16 hasta II, 13 hasta III iken, performans statüsü IV olan hasta mevcut değildi. Tümör evresine göre CA 72-4 düzeyi sonuçları, Tablo 4'te gösterilmiştir. Mide kanserli hasta grubunda CEA; Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV hastalarında sırasıyla; %7.1, %14.3, %21.4, %57.1 oranında normalden yüksek bulunurken, CA 19-9 için bu oranlar sırasıyla %0, %16.7, %33.3, %50 ve CA 72-4 için de sırasıyla %0, %9.1, %22.7, %68.2 olarak gerçekleşti (Tablo 5).

Mide kanser olgularında, tümör belirteçlerinin 2'sinin birlikte kullanılması durumunda (CEA/CA

19-9, CEA/CA 72-4, CA 19-9/CA 72-4 sırasıyla; %51.4, %72.2, %62.5) daha yüksek oranında serum düzeyleri saptandı. Üçünün birlikte kullanılması durumunda ise, %74.3 oranında yüksek değer elde edildi.

Tümör belirteçlerinin mutlak sayısal değerleri ile tümör evreleri arasındaki ilişki istatistiksel olarak "Pearson korelasyon analizi" ile değerlendirildi. Değerlendirme tablosundaki r değerlerine göre korelasyon analizi yapıldı. Mide kanserli hastalarda evre ile CA 19-9, CEA, CA 72-4'ün mutlak sayısal değerleri arasında, orta derecede ilişki saptanmıştır ( $r=0.35$   $p<0.02$ ).

## Tartışma

Mide kanseri, dünyada kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaya devam etmektedir. Beş yıllık yaşam süresi %7-15 arasında olup, sistemik kemoterapinin etkisi sınırlıdır. Tümör derinliği prognoz için önemli faktörlerden biridir. Son yıllarda geliştirilen hibridoma teknikleri ile monoklonal antikolar, kansere bağlı antijenlerin belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>5</sup> Yüksek molekül ağırlıklı, glikoprotein özelliğindeki bu antijenler tanıya yardımcı oldukları gibi, tedavi takibinde de önemli rol oynamaktadır. İyi bir tümör belirleyicisinin şu özellikleri taşıması beklenmektedir:

1. Yalnız tümör hücreleri tarafından oluşturulmalı,
2. Normal insanlarda ve benign hastalıklarda negatif kalmalı,
3. Aranılan hastalığa yakalanan tüm olgularda pozitif olmalı,
4. Ölçülen düzeyleri tümör evresi ile orantılı olmalıdır.<sup>6</sup>

Mide kanseri, GİS'in en önemli ve en sık görülen hastalıklardan birisidir. Mide kanseri tanısında, günümüzde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tümör belirleyicileri, tümör hücrelerinden salındığı düşünülen tanı, tedaviye cevabı değerlendirme, izleme ve nüksleri saptamada rolleri olan biyolojik ajanlardır.<sup>7,8-18</sup> Serum tümör belirleyicilerinin ölçümü rezeksiyon sonrası takip esnasında nüksün belirleyicisi gibidir. Tümör belirleyiciler ile

**Tablo 4.** Tümör evresine göre CA 72-4 düzeyleri.

Evre	Normal (%)	Yüksek (%)	Toplam (%)
I	6 (24.0)	0	6 (12.8)
II	7 (28.0)	2 (9.1)	9 (19.1)
III	10 (40.0)	5 (22.7)	15 (31.9)
IV	2 (8.0)	15 (68.2)	17 (36.2)
<b>Toplam</b>	<b>25 (100.0)</b>	<b>22 (100.0)</b>	<b>47 (100.0)</b>

**Tablo 5.** CA 72-4, CA 19-9, CEA evrelerine göre normalden yüksek bulunma oranları.

Evre	CA 72-4>6.9 U/mL (%)	CA 19-9>40 U/mL (%)	CEA>4.3 ng/mL (%)
I (6)	0	0	1 (%7.1)
II (9)	2 (9.1)	2 (16.7)	2 (14.3)
III (15)	5 (22.7)	4 (33.3)	3 (21.4)
IV (17)	15 (68.2)	6 (50)	8 (57.1)
<b>Toplam (47)</b>	<b>22 (46.8)</b>	<b>12 (30)</b>	<b>14 (30.5)</b>

prognoz arasında ilişki literatürde bildirilmiştir. Literatürde mide kanserinde CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün prognostik faktör olduğuyula ilgili çalışmalar mevcuttur.<sup>9</sup>

Joypaul ve ark., 52 mide kanseri ve 32 benign mide hastalığında CA 19-9 ve CA 72-4 düzeyine bakmışlardır. CA 19-9, 24 kanserli hastada ve 9 benign hastalıkta yüksek bulunmuştur. CA 72-4 ise 22 mide kanserli hastada yüksek bulunmuştur. Bu tümör belirleyicileri ile evre arası korelasyon bakıldığında ileri evrede olan 40 hastanın, erken evredeki 12 hastadan daha yüksek düzey gösterdiği saptanmıştır.<sup>10</sup> Staab ve ark., mide kanserinde preoperatif serum CEA düzeyini tümör büyüklüğü ve operabilite kriterleriyle karşılaştırarak prognostik rolünü anlamaya çalışmışlardır. 390 mide kanserli hastada yaptıkları çalışmada serum CEA düzeyinin tümör büyüklüğü ve operabilite ile korele olduğunu saptamışlardır. Bu çalışmada, preoperatif serum CEA düzeyinin prognostik parametre olarak kullanılabilceği öne sürmüşlerdir.<sup>11</sup>

Byrne ve ark., mide kanserinde CA 72-4'ün CEA ve CA 19-9'dan daha sensitif olduğunu, hastalık evresini ve aktivitesini daha iyi yansıttığını bildirmişlerdir.<sup>12</sup> Marrelli ve ark., 153 mide kanserinde preoperatif serum CEA, CA 19-9, CA 72-4 düzeyi ile tümör invazyon derinliğini karşılaştırmışlar. Mide kanserinde bu tümör belirleyicilerinin sırasıyla %20.9, %34.6, %28.1 oranında pozitif olduğunu bulmuşlardır. Bu üç tümör belirleyicilerinin invazyon derinliği ve lenf nodu tutulumuyla uyumlu olduğunu belirtmişlerdir.<sup>9</sup>

Tümör markerlerinden CEA ve CA 19-9'un, mide kanserindeki prognostik önemine dair pek çok sayıda yayın bulunmaktadır.<sup>9-11</sup> Genel kabule göre preoperatif tümör markerleri yüksek olan hastalarda, prognoz daha kötüdür ve bu hastalarda diğer hastalara oranla daha çok adjuvan kemoterapi önerilmektedir. Preoperatif tümör markerleri yüksek olan hastalarda prognozun neden kötü olduğu tam olarak bilinmemektedir. Muhtemelen bu hastalarda mikrometastazlar mevcuttur ve bu markerlerin kaynağını oluşturmaktadırlar. Yine bu markerlerin biyolojik özellikleri de kötü prognozdan sorumlu olabilirler. CEA ve CA 19-9'un hücreler arası adhezyonla ilişkili oldukları bilinmektedir.

Bu özelliğe sahip tümörler metastatik potansiyel taşımaktadırlar.

Marrelli ve ark.nın çalışmasında, CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 kombine olarak analiz edilmiş ve bunların herhangi birinin yüksek olması durumunda sağ kalım süresini önemli ölçüde azalttıklarını ifade etmişlerdir. Yine bu araştırmacı ve arkadaşları, prognoz tayininde CA 19-9'un daha sensitif olduğunu ifade etmişlerdir.<sup>9</sup> Ikeda ve ark. da tek başına CEA ve CA 19-9 değerlendirmesinin yanında bu markerler beraber değerlendirildiğinde prognostik olarak daha değerli veriler ortaya koyduklarını göstermişlerdir.<sup>13</sup> Ishigami ve ark. ise CEA veya CA 19-9 yüksek olan hastaların CEA veya CA 19-9 değerleri normal düzeydeki hastalara oranla daha çok tümör invazyonu, daha çok lenf tutulumu ve daha az oranda tedaviye cevap verdiklerini göstermişlerdir.<sup>14</sup>

CEA'nın, mide kanserinde yüksek bulunma sıklığı değişik araştırmalarda, %28-40 arasında bildirilmektedir.<sup>13</sup> Bu oran çalışmamızda %38.9 olup, literatüre uygundur. CEA'nın serumdaki düzeyi mide kanserinin evresi ile ilişki göstermektedir. Yapılan çalışmalarda, metastatik mide tümörlü hastaların yaklaşık %40 ile %60'ında, CEA düzeyi 5 ng/mL'yi aşar. Evre I, Evre II, Evre III'teki hastalarda sırasıyla %10, %20, %30 oranında yüksek CEA düzeyleri bildirilmiştir.<sup>9, 14</sup>

Çalışmamızda, mide kanserli hasta grubunda CEA düzeyi Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV hastalarında sırasıyla %7.1, %14.3, %21.4, %57.1 oranında 4.3 ng/mL'nin üzerinde bulunmuştur. Çalışmamızda, CEA'nın mutlak sayısal değerleri ile mide kanserli hastaların evreleri Pearson korelasyon analizi ile incelendiğinde, istatistiksel olarak hastaların evreleri arasında orta derecede ilişki saptanmıştır ( $r=0.35$   $p=0.02$ ).

CA 19-9'un, mide kanserinde yüksek bulunma sıklığı değişik araştırmalarda %43-52 arasında bildirilmektedir.<sup>10</sup> Bu oran çalışmamızda %30 olarak bulunmuştur. Ayrıca çalışmamızda, mide kanserli hasta grubunda CA 19-9, Evre I, Evre II, Evre III, Evre IV hastalarında sırasıyla %0, %16.7, %33.3, %50 oranında yüksek bulunmuştur. Bulgularımıza göre, CA 19-9'un mutlak sayısal değerleri

ile mide kanserli hastaların evreleri arasında orta derecede ilişki saptanmıştır.

CA 72-4'ün en önemli özelliği, tümör özgünlük oranının yüksek olmasıdır. Çalışmamızda herhangi bir malign hastalığı olmayan 47 kişiden oluşmuş kontrol grubunda, CA 72-4 bakıldığında, %100 oranında özgünlük göstermiştir.

CA 72-4'ün, mide kanserinde yüksek bulunma sıklığı değişik araştırmalarda %42-48 arasında bildirilmektedir.<sup>17</sup> Biz de bu oranı %46.8 olarak bulduk. Ayrıca çalışmamızda, bu grupta CA 72-4; Evre I, Evre II, Evre III ve Evre IV hastalarında sırasıyla %0, %9.1, %22.7, %68.2 oranında yüksek bulunmuştur. Bizim sonuçlarımız ile, literatürde Bryne ve ark.nın çalışmasına benzer sonuçlar elde ettik.<sup>12</sup> Heptner, 199 gastrointestinal kanserli hasta üzerinde yaptığı çalışmada, mide kanserli hastalarda, CA 72-4'ü %59, CA 19-9'u %52, CEA %25 oranında yükseldiğini bildirmiştir.<sup>16</sup> Kodama ve ark., Japonya'da 44 erken evre ve 56 ileri evrede olan, toplam 100 mide kanserli hasta üzerinde yaptıkları çalışmada, CA 72-4, CA 19-9 ve CEA'nın erken evre mide kanserlerinde sırasıyla %2.3, %11.4, %9.1 oranında yükseldiğini, ileri evre mide kanserinde ise, bu oranların sırasıyla, %37.5, %17.9, %35.7 olarak gerçekleştiğini bildirmişlerdir.<sup>16</sup> Ubukata ve ark. gastrik kanserli 156 hastada CA 72-4, CEA ve CA 19-9 karşılaştırmışlar. CA 72-4'ün pozitif oranı CEA oranına eşit, CA 19-9'dan yüksek bulunmuştur.<sup>17</sup>

CA 72-4 düzeyi, 47 mide kanseri olgusunun 22 (%46.8)'sinde yüksek iken, kontrol grubunda hiçbir olguda yüksek bulunmamıştır. CA 72-4 düzeyleri hasta grubunda, sağlam gruba göre önemli derecede yüksek idi ( $p < 0.005$ ). CA 72-4 düzeyi 100 U/mL üzerinde olan hastaların hepsi, ileri evre (Evre IV) olgular idi. Özellikle karaciğer metastazı olan olgularda CA 72-4 düzeyi daha yüksek bulundu. Performans durum değerlendirilmesinde, 18 hasta 1, 16 hasta 2, 13 hasta 3 olarak değerlendirildi.

Sonuç olarak, yeni bir tümör markeri olan CA 72-4 özellikle, ileri evre mide kanseri olgularında oldukça kıymetli bilgiler vermektedir. Mide kanser-

ri özellikle karaciğer metastazında CA 72-4 değeri yüksek saptanmaktadır.

#### KAYNAKLAR

1. Chan AO, Wong BC, Lam SK. Gastric cancer: Past, present and future. *Can J Gastroenterol* 2001;15:469-74.
2. Asghar RJ, Parsonnet J. Helicobacter pylori and risk for gastric adenocarcinoma. *Semin Gastrointest Dis* 2001; 12:203-8.
3. Akdoğan RA, Arslan M, Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ. Mide tümörleri. *Gastroenteroloji*. 1. Baskı. Ankara: Türk Gastroenteroloji Vakfı Yayını; 2002. p.107-12.
4. McCulloch P. Gastric cancer. *Postgrad Med J* 1996;72:450-7.
5. Steplewski Z, Chang TH, Herlyn M, Koprowski H. Release of monoclonal antibody-defined antigens by human carcinoma and melanoma cells. *Cancer Res* 1981;41:2723-7.
6. McIntire KR. Tumor markers; how useful are they? *Hosp Pract (Off Ed)* 1984;19:55-68.
7. Reiter W, Stieber P, Reuter C, et al. Prognostic value of preoperative serum levels of CEA, CA 19-9, CA 72-4 in gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1997;17:2903-6.
8. Pacelli F, Doglietto GB, Alfieri S, et al. Survival in early gastric cancer: Multivariate analysis on 72 consecutive cases. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1223-8.
9. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57:55-62.
10. Joypaul B, Browning M, Newman E, Byrne D, Cuschieri A. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995; 169:595-9.
11. Staab HJ, Anderer FA, Brummendorf T, Hornung A, Fischer R. Prognostic value of preoperative serum CEA levels compared to clinical staging: II. Stomach cancer. *Br J Cancer* 1982;45:718-27.
12. Byrne DJ, Browning MC, Cuschieri A. CA 72-4: A new tumour marker for gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1010-3.
13. Ikeda Y, Oomori H, Koyanagi N, et al. Prognostic value of combination assays for CEA and CA 19-9 in gastric cancer. *Oncology* 1995;52:483-6.
14. Ishigami S, Natsugoe S, Shuichi H, et al. Clinical importance of preoperative carcinoembryonic antigen and Carbohydrate antigen 19-9 levels in gastric cancer. *J Clin Gastroenterol* 2001;32:41-4.
15. Heptner G, Domschke S, Domschke W. Comparison of CA 72-4 with CA 19-9 and carcinoembryonic antigen in the serodiagnosics of gastrointestinal malignancies. *Scand J Gastroenterol* 1989;24:745-50.
16. Kodama I, Koufuji K, Kawabata S, et al. The clinical efficacy of CA 72-4 as serum marker for gastric cancer in comparison with CA 19-9 and CEA. *Int Surg* 1995;80:45-8.
17. Ubukata H, Katano M, Mothashi G, et al. Evaluation of CA72-4 as a tumor marker in patients with gastric cancer. *Gan To Kagaku Ryono* 2003;30:1821-4.
18. Kaya H, Göral V, Yazanel O. Çeşitli malign hastalıklarda tümör göstergeleri. *Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol* 1994;5:120-3.