

DERLEME

Bülent Kaya¹
Orhan Bat¹
Ali Kemal Taşkın²

¹Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Cerrahi Kliniği, İstanbul

²Düzce Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi AD, Düzce

Yazışma adresi:
Dr. Bülent Kaya
Çubuklu Yazıcı suyu Cd. No:3
Beykoz/İstanbul
Tel:0 216 331 26 10
Faks:0 216 413 73 14
E-mail: drbkaya@yahoo.com

Konuralp Tıp Dergisi
e-ISSN1309-3878
konuralptipdergi@duzce.edu.tr
konuralpgeneltip@gmail.com
www.konuralptipdergi.duzce.edu.tr

Pankreas Adenokarsinomu Tanısında Tümör Markırlarının Diyagnostik Değeri

ÖZET

Gastrointestinal tümörlerin erken tanısı ve takibinde birçok tümör markırı çalışılmıştır. Bu markırların bir kısmı klinik kullanım alanı bulmuş, ancak hiçbiri kansere spesifik özellik kazanamamıştır. Gastrointestinal sistem kanserlerinde CEA, AFP, CA 19-9 en sık kullanılan tümör markırları olmuştur. Pankreas adenokarsinomu gastrointestinal maligniteler içinde kötü prognoza sahip lezyonlardan birisidir. Hastaların önemli bir bölümünde tanı sırasında uzak yayılım mevcuttur. Bu açıdan bakıldığında pankreas adenokarsinomunda erken tanı hala önemli bir sorundur. CA 19-9 klinik uygulamada pankreas kanseri tanısında en sık kullanılan tümör markırırır. CA 19-9 pankreas kanseri için spesifik olmayıp, pankreas dışı gastrointestinal sistem maligniteleri ve benign hastalıklarda da yükselebilmektedir. Son yıllarda pankreas kanseri erken tanısında yeni tümör markırları araştırılmaktadır. CA 19-9 yanı sıra, çeşitli onkogenler ve mikro RNA'lar araştırma aşamasındadır. Bu çalışmamızda, CA 19-9 ve diğer tümör markırlarının pankreas adenokarsinomu tanısındaki değerini güncel literatür taraması ile birlikte ortaya koymayı amaçladık.

Anahtar Kelimeler: Pankreas Adenokarsinomu, Tümör Markırları, CA 19-9, mikro RNA'lar

The Diagnostic Value of Tumor Markers in Diagnosis of Pancreas Adenocarcinoma

ABSTRACT

Several tumor markers have been studied for early diagnosis of gastrointestinal tumors. While some of them are used in clinical practice, most are not cancer specific. CEA, AFP and CA 19-9 are most commonly used markers for gastrointestinal tumors. Pancreas adenocarcinoma is one of the serious malignities with a bad prognosis among gastrointestinal tumors. Most of the patients present with distant metastasis in time of diagnosis. Therefore, early diagnosis is still an important problem. CA 19-9 is most commonly used tumor marker in clinical practice. CA 19-9 is not specific for pancreas cancer and also increased in other gastrointestinal malignities and benign pathologies. New tumor markers have been researched for early diagnosis of pancreas cancer in last years. Beside CA 19-9, some oncogenes and micro RNA's are also still investigated. We aimed to summarize the diagnostic value of CA 19-9 and other tumor markers in pancreas adenocarcinoma with literature review.

Key words: Pancreas Adenocarcinoma, Tumor Markers, CA 19-9, micro RNA's

GİRİŞ

Pankreas adenokarsinomu, solid tümörler içerisinde halen en kötü prognoza sahip malignitelerden birisidir. Yaş, sigara kullanımı ve genetik bazı sendromlar (herediter pankreatit, herediter non-polyposiz kolon kanseri, Peutz-Jeghers sendromu, meme kanseri, ataxia-telangiectasia) risk faktörleri arasındadır. Avrupa’da 10. sıklıkta görülen bu tümör, yılda yaklaşık 65.000 kişinin ölümüne sebep olmaktadır. Pankreas kanserinde 5 yıllık sağ-kalım oranı %4’ten az iken, pankreasa sınırlı erken tanı konmuş olgularda cerrahi sonrası 5 yıllık sağ-kalım %25–30 arasındadır (1).

Pankreas kanseri tanısı konan hastaların ancak %20’si cerrahi rezeksiyon için uygundur (2). Hastaların çok önemli bir bölümünde tanı anında lokal ve uzak yayılım görülür. Son yıllarda pankreas kanseri cerrahisinde önemli gelişmeler kaydedilmiş, özellikle spesifik merkezlerde morbidite ve mortalite oranlarında ciddi düşüşler tespit edilmiştir. Diğer taraftan pankreas kanserinin erken tanısı önemli bir sorun olmaya devam etmektedir. Bu amaç için kullanılabilecek bir tarama testi yoktur. Tanıda en sık tercih edilen serum markırı CA 19-9’dur. Son yıllarda pankreas adenokarseni tanısında yeni tümör markırları araştırılmaktadır (**Tablo 1**). Hücre proliferasyonu ve büyümesinde meydana gelen genetik değişikliklerin kanser gelişimindeki etkisi iyi bilinmektedir (**Tablo 2**).

Onkojenlerin uyarılması ve üretim ve fonksiyon artışı, tümör süpresör genlerinin inhibe olması, DNA tamir genlerinde meydana gelen değişiklikler, apoptozdan sorumlu genlerdeki bozukluklar kanserin moleküler patolojisinden sorumludur. Pankreas kanserinin genetik kökenlerini ortaya koymada birçok molekül araştırılmış olmakla beraber P53, K-ras ve mikro RNA’lar en sık incelenmiş ve pankreas kanseri ile ilişkilendirilmiş markırlardır. Bu çalışmamızda CA 19–9 ve diğer moleküler tümör markırlarının pankreas kanseri teşhisindeki önemini ortaya koymaya çalıştık.

Tablo 1: Pankreas kanseri teşhisinde araştırma aşamasındaki tümör markırlar

Serum markırları	Doku markırları
K-ras	CA 242
P53	CEA
MUC1,5AC	TPA
Mikro RNA’lar	TPS
P21	M2-Piruvat kinaz
SMAD4	Mic-1
BCI-2	IGFBP
Ostepontin	Du-Pan
CA 72-4	Haptoglobulin
Cathepsin D	Serum amiloid A
Plasminogen	Proteomikler

TÜMÖR MARKIRLARI

CA 19–9

Serum karbonhidrat antijeni CA 19–9 (CA 19–9) aynı zamanda Lewis a-antijeni olarak da bilinen tümör ilişkili bir antijendir. İlk kez 1979 yılında tanımlanmıştır. CA 19–9 normal şartlarda pankreas, safra kanalı hücreleri, mide, kolon, endometrium, tükrük bezleri ve bronşiyal epitelyum hücrelerinden salgılanır. CA 19–9, pankreas kanseri tanısında en yaygın olarak kullanılan tümör markırır. CA 19–9 sadece malignite durumlarında değil benign patolojilerde yükselebilir. Siroz, akut ve kronik pankreatit, kolanjit CA 19–9 seviyesinin yükselebildiği benign hastalıklardır (3–6). Steinberg (5) 1990 yılında 24 çalışmayı incelediği makalesinde CA 19-9’un 37 ku/l cut-off değerinde pankreas kanseri için ortalama sensitivitesinin %81 ve ortalama spesifitesinin %90 olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışma sonrasında CA 19-9’un asemptomatik hastalarda pankreas kanseri taraması için kullanılamayacağı ifade edilmiştir. Ancak CA 19-9’un pankreasın benign ve malign lezyonlarını ayırmada güncel olarak en yararlı test olduğu bildirilmiştir. Goonnetilleke ve ark. CA 19–9’ un görüntüleme yöntemlerinin yanında yardımcı test olarak kullanılabileceğini ifade etmişlerdir (6). Tümör markırları kılavuzu Avrupa Grubu CA 19-9’un özellikle erken evre pankreas kanserinde sınırlı tanısal değeri olduğunu ifade etmiştir (7). CA 19–9 seviyeleri birçok benign hastalıkta da yükselmektedir. Akut ve kronik pankreatit, siroz, safra yolları obstrüksiyonları ve kolanjit en sık CA 19–9 seviyesinin yükseldiği hastalıklardır. Bazı akut kolanjit olgularında CA 19–9 seviyesi 1000 kU/L olarak bildirilmiştir (8). Bu yüksek değerler tedavi sonrası normal değerlere dönebilir. CA 19–9, pankreas adenokarseni için spesifik olmayıp gastrointestinal sistemden kaynaklanan birçok tümörde de yükselebilir. Nitekim gastrik tümörlerin yaklaşık %41’inde, kolorektal tümörlerin %34’ünde hepatoselüler karsinomlu hastaların % 49’unda bu tümör markırı yüksektir.

CA 19-9’un diğer bir dezavantajı kan grubu antijenleri ile olan ilişkisidir. Genotip olarak Lewis a-b- olan kişilerde, CA 19–9 sentezi gerçekleşmez. Bu nedenle bu hasta grubu yanlış negatif sonuçlara adaydır. Yine CA 19–9 küçük pankreatik tümörlerde ve kötü diferansiye tümörlerde yeterince hassas değildir ve tanı sürecinde yukarıda bahsedilen dezavantajlar göz önüne alınmalıdır.

CA 19–9 seviyesinin pankreas adenokarseni prognozundaki yeri

Genel olarak yüksek CA 19–9 seviyeleri ile başvuran pankreas kanseri hastalarının düşük seviyeler ile başvuranlara göre daha kötü prognoza sahip olduğu belirtilmektedir (6). Ferrone ve ark. (9), 176 pankreas tümörü olan hastada yaptıkları çalışmada CA 19–9 seviyesi 1000 kU/L üzerinde

olanlarda ileri evre hastalık tespit etme olasılığının yüksek olduğunu ifade etmiş ve bu hasta grubunda ameliyat öncesi laparoskopi önermişlerdir. CA 19-9 seviyesi 1000 değerinin üzerindeki hastalarda ortalama yaşam süresi 1 sene olarak bulunmuştur. Diğer taraftan CA 19-9 seviyesi 1000'in altında olan hastalarda ortalama yaşam süresi 2.3 yıl olarak tespit edilmiştir. Turrini ve ark, (10) preoperatif yüksek CA 19-9 değerlerinin cerrahi için kesin kontraendikasyon oluşturmadığını bu hastalarda iyi bir preoperatif değerlendirme ve diyagnostik laparoskopi yardımı ile uzun dönem survi elde edilebileceği ifade edilmiştir. CA 19-9, pankreas kanseri için yapılan cerrahi sonrası takiplerde önem kazanabilir. Postoperatif dönemde yükselmiş CA 19-9 seviyesinin nüks ve metastatik hastalığı tespit etmede etkili olduğunu ifade edilmiştir.

Tablo 2. Pankreas adenokanserinde tespit edilen genetik mutasyonlar

Mutasyon	İnsidans (%)
K-ras	53-81
P16	71-87
P21	75-85
P53	27-47
SMAD4	50-85
Telomerase	95

Diğer Tümör markırları

K-ras

K-ras bir guanin nükleotid bağlanma proteini olarak büyüme faktörü sinyal iletiminde görev alır. Bu fonksiyon ile hücre proliferasyonu ve sürvisi artar ve apoptoza karşı rezistans gelişir. K-ras insan kanserleri içerisinde en sık tespit edilen mutasyona uğramış onkojenidir. Pankreatik duktal orijinli kanserlerin yaklaşık %90'ında K-ras onkojeninde mutasyon tespit edilir ve karsinogenezin özellikle ilk evrelerinde önem kazanır (11-16).

K-ras mutasyonu sadece pankreas doku hücrelerinde değil, pankreatik sıvıda duodenal fırça biopsilerinde, kan ve gayta örneklerinde tespit edilebilir. Hücresel atipi arttıkça K-ras onkogen mutasyon oranı da artmaktadır. Garcea ve ark.'ları (11), 11 çalışmayı inceledikleri derlemelerinde, bazı çalışmalarda mutasyona uğramış K-ras onkojen pozitifliğinin pankreas kanserinde kötü prognozla beraber olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak diğer çalışmalar bu ilişkiye ortaya koymamıştır. Bu nedenle pankreas kanserinin prognozunu belirlemede ilk başvuruda rutin olarak önerilmemiştir. Mutasyona uğramış K-ras onkojeni pankreas kanserli hastaların pankreas sıvısı, kan ve gayta örneklerinde bakılmış ancak tanı için gerekli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı görülmüştür.

P53

P53 tümör süpresör geni, apoptoz, anjiogenez, hücre döngüsü gibi birçok olayda regülasyon görevi görmektedir. İnsanlarda görülen kanserlerin yaklaşık %50'sinde p53 gen mutasyonu tespit edilmektedir. P53 gen mutasyonu pankreas kanserli hastaların yaklaşık %50-70'inde tespit edilir (11).

P53 gen mutasyonu daha çok sigara kullanan hastalarda görülmekte bu durum pankreas kanseri etiyojisinde sigaranın etkinliği ile uyum göstermektedir. P53 gen mutasyonu pankreas kanserini başlatan bir değişim değil, kanserin erken safhalarında görülen bir patoloji gibi durmaktadır. Bu gen mutasyonunun pankreas kanser tanısı ve prognozunda kesin gösterilmiş faydası yoktur. Pankreas kanserinin prognozu ile P53 gen ekspresyonu arasındaki ilişkiyi gösteren çalışmalar çelişkilidir.

Mikro RNA'lar.

Mikro RNA'lar ilk kez 1993 yılında tanımlanmış, 20-22 nükleotidden oluşan ve gen regülasyonunda görevli moleküllerdir. Mikro RNA'larda meydana gelen genetik değişikliklerin pankreas kanseri ile ilişkili olduğu son yıllarda ifade edilmiştir (17). Mikro RNA'lar fonksiyonel olarak onkojenik ya da tümör süpresör genleri olarak görev yapmaktadırlar. Örneğin Torrisani ve ark. (18) tümör süpresör let-7 mikro RNA'nın pankreas adenokanserli dokularda anlamlı oranda düşük olduğunu göstermiştir. Bu bilgiler ile birlikte birçok çalışma tümör süpresör mikro RNA fonksiyonlarını arttırmak, onkojenik mikro RNA fonksiyonlarını engellemek amacı ile yapılmaktadır. Mikro RNA fonksiyonları üzerinde yapılan bu değişiklikler bazı kanserlerin tedavisinde olumlu sonuçlanmıştır. Aynı tip çalışmalar pankreas adenokarini için yapılmakta ve ümit verici sonuçlar beklenmektedir.

SONUÇ

Pankreas adenokanseri hala ciddi morbidite ve mortaliteye sahip önemli bir patolojidir. Hastaların büyük bir bölümüne geç dönemde tanı konabilir. Günlük cerrahi pratiğinde CA 19-9 pankreas adenokanseri için hala en sık kullanılan tümör markıdır. Birçok klinikte serum CA 19-9 seviyesi rutin olarak ölçülmekle birlikte, pankreas kanseri tanısındaki sensitivite ve spesifitesi düşüktür. CA 19-9 ölçümlerinin pankreas adenokanseri prognozundaki değeri, tanısal değerinden daha anlamlı gözükmemektedir. Özellikle postoperatif dönemde yüksek seyreden CA 19-9 seviyeleri kötü prognozla birlikte. Son yıllarda tüm kanserlerle birlikte pankreas adenokanseri tanısında da birçok serum markırı ve molekül çalışılmış ve çalışılmaya devam edilmektedir. (10,16,18,19). K-ras onkojeni, P53 tümör süpresör geni, mikro RNA'lar en iyi bilinen markırlardır. Bu moleküller pankreas adenokanserinde değişimler göstermektedir. Ancak bu markırların hiçbirisi yaygın kullanım imkanı bulamamıştır. Pankreas adenokarsinomunun erken tanısında kullanılabilecek tümör markırı ile ilgili çalışmaların devam etmesi gerekli görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ryu JK, Hong SM, Karikari CA et al. Aberrant MicroRNA-155 expression is an early event in the multistep progression of pancreatic adenocarcinoma. *Pancreatology*. 2010;10(1):66-73.
2. Benson AB 3rd. Adjuvant therapy for pancreatic cancer: one small step forward. *JAMA*. 2007; 297(3):311-3.
3. Duffy MJ. CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: a review. *Ann Clin Biochem*. 1998;35(pt3):364-70.
4. Lamerz R. Role of tumor markers, cytogenetics. *Ann Oncol*. 1999;10(4):145-9.
5. Steinberg W. The clinical utility of the CA 19-9 tumor-associated antigen. *Am J Gastroenterol*. 1990; 85(4):350-5.
6. Goonetilleke KS, Siriwardena AK. Systematic review of carbohydrate antigen (CA 19-9) as a biochemical marker in the diagnosis of pancreatic cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2007; 33(3):266-70.
7. Duffy MJ, Sturgeon C, Lamerz R et al. Tumor markers in pancreatic cancer: a European Group on Tumor Markers (EGTM) status report. *Ann Oncol*. 2010; 21(3):441-7.
8. Albert MB, Steinberg WM, Henry JP. Elevated serum levels of tumor marker CA19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci*. 1988;33(10):1223-5.
9. Ferrone CR, Finkelstein DM, Thayer SP et al. Perioperative CA19-9 levels can predict stage and survival in patients with resectable pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24(18):2897-902.
10. Turrini O, Schmidt CM, Moreno J et al. Very high serum CA 19-9 levels: a contraindication to pancreaticoduodenectomy? *J Gastrointest Surg*. 2009;13(10):1791-7.
11. Garcea G, Neal CP, Pattenden CJ et al. Molecular prognostic markers in pancreatic cancer: a systematic review. *Eur J Cancer*. 2005; 41(15):2213-36.
12. Mora J, Urgell E, Farré A et al. Agreement between K-ras sequence variations detected in plasma and tissue DNA in pancreatic and colorectal cancer. *Clin Chem*. 2006; 52(7):1448-9.
13. Däbritz J, Hänfler J, Preston R et al. Detection of Ki-ras mutations in tissue and plasma samples of patients with pancreatic cancer using PNA-mediated PCR clamping and hybridisation probes. *Br J Cancer*. 2005; 31(2):405-12.
14. Teich N, Mossner J. Molecular analysis of pancreatic juice: a helpful tool to differentiate benign and malignant pancreatic tumors? *Dig Dis*. 2004; 22(3):235-8.
15. Mu DQ, Peng YS, Xu QJ. Values of mutations of K-ras oncogene at codon 12 in detection of pancreatic cancer: 15-year experience. *World J Gastroenterol*. 2004;10(4):471-5.
16. Berndt C, Haubold K, Wenger F et al. K-ras mutations in stools and tissue samples from patients with malignant and nonmalignant pancreatic diseases. *Clin Chem*. 1998;44(10):2103-7.
17. Zhu Z, Gao W, Qian Z, Miao Y. Genetic variation of miRNA sequence in pancreatic cancer. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2009; 41(5):407-13.
18. Torrisani J, Bournet B, du Rieu MC et al. Let-7 MicroRNA transfer in pancreatic cancer-derived cells inhibits in vitro cell proliferation but fails to alter tumor progression. *Hum Gene Ther* 2009; 20(8): 831-844
19. Memişoğulları M, Orhan N. Paraoksonaz ve Kanser. *Konuralp Tıp Dergisi* 2010;2(2):22-26.