

Mide kanserinde CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 düzeylerinin karşılaştırılması

Comparison of CYFRA 21-1, CEA, CA 19-9 and CA 72-4 levels in gastric cancer

Gökhan Çakırca¹, Cemal Polat², Ali İnal³, Mehmet Küçüköner³, Nuriye Mete², Fatma Birgül Işık²

ÖZET

Amaç: Mide kanseri dördüncü en sık görülen kanser olup, dünyada kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir. Bu çalışmada mide kanserinin tanı ve takibinde tümör markörleri olan CYFRA 21-1, CA 19-9, CEA ve CA 72-4'ün rollerinin araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: Çalışmamıza mide kanseri tanısı almış 30 hasta ve 30 sağlıklı birey alındı. Mide kanserli hasta grubunun TNM evrelendirme sistemine göre 16'sı Evre II, 14'ü Evre III idi. CEA, CA 19-9, CA 72-4 ve CYFRA 21-1 düzeyleri, elektrochemiluminescence immunasay (ECLIA) metod ile Cobas e 601 cihazında çalışıldı.

Bulgular: Mide kanserli hasta grubunun CA 72-4, CA 19-9, CEA ve CYFRA 21-1 düzeyleri sağlıklı kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). Mide kanserli hastalarda Evre III hasta grubunun CA 19-9, CEA ve CYFRA 21-1 düzeyleri Evre II hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p<0.01$). Tümör markörlerinin kesim değerleri (cut-off), sensitivitesi ve spesifitesi sırayla; CEA için 4.15 ng/mL, %46 ve %96; CA 19-9 için 24.50 U/mL, %17 ve %96; CA 72-4 için 2.46 U/mL, %53 ve %96 ve CYFRA 21-1 için 3.36 ng/mL, %46 ve %100 bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda mide kanserli hastaların takibinde CYFRA 21-1, CEA ve CA 72-4'ün değerli olduğunu saptadık.

Anahtar kelimeler: Mide kanseri, tümör belirteçleri, CYFRA 21-1

ABSTRACT

Objective: Gastric cancer is the fourth most common malignancy, and the second most common cause of cancer mortality worldwide. The aim of this study was to investigate the role of biomarkers CYFRA 21-1, CA 19-9, CEA, CA72.4 at diagnosis and throughout the follow-up in patients with gastric cancer.

Methods: 30 patients with gastric cancer diagnosed and 31 healthy people as a control group were included in this study. According to the TNM staging system, there were 16 patients with stage II and 14 patients with stage III in the group of patients with gastric cancer. CEA, CA 19-9, CA 72-4 and CYFRA 21-1 levels were studied by elektrochemiluminescence immunasay (ECLIA) method in the Cobas e 601 instrument.

Results: Statistically the level of CA 72-4, CA 19-9, CEA and CYFRA 21-1 gastric cancer groups was found significant high according to healthy control group ($p<0.01$). Statistically compared with II stage patient group, the level of CA 19-9, CEA and CYFRA 21-1 of III stage patient group was found significant high ($p<0.01$). The diagnostic cut-off, sensitivity and specificity for CEA were 4.15 ng/mL, 46 % and 96%, respectively; for CA 19-9 were 24.50 U/mL, 17 % and 96 %; for CA 72-4 were 2.46 U/mL, 53 % and 96% and for CYFRA 21-1 were 3.36 ng/mL, 46% and 100%.

Conclusion: Our study demonstrates that the association of biomarkers CYFRA 21-1, CEA, and CA72.4 provides a valuable contribution in the follow-up of gastric cancer patients.

Key words: Gastric cancer, tumor markers, CYFRA 21-1

¹ Ceylanpınar Devlet Hastanesi Biyokimya Birimi, Şanlıurfa, Türkiye

² Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya AD, Diyarbakır, Türkiye

³ Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji AD, Diyarbakır, Türkiye

Yazışma Adresi /Correspondence: Gökhan Çakırca,

Ceylanpınar Devlet Hastanesi Biyokimya Birimi, Şanlıurfa, Türkiye Email: gokhanmardin47@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 09.01.2013, Kabul Tarihi / Accepted: 22.03.2013

Copyright © Dicle Tıp Dergisi 2013, Her hakkı saklıdır / All rights reserved

GİRİŞ

Mide kanseri dördüncü en sık görülen kanser olup, dünyada kanser ölümlerinin ikinci en sık nedenidir [1]. Sitokeratinler epitelyal intermedier filamanların alt birimlerini oluşturan yapısal proteinlerdir. Spesifik dağılım paternlerinden dolayı, tümör patolojisinde ayırt edici belirteç olarak kullanım için uygundurlar. İntakt sitokeratin polipeptidler çok az çözünür, ancak serumda çözünür fragmanlar saptanabilir. İki spesifik monoklonal antikor yardımıyla, CYFRA 21-1 sitokeratin 19 fragmanını ölçer [2-6]. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ve karsinoembriyonik antijen (CEA), başlıca gastrointestinal sistem (GİS) olmak üzere, birçok epitelyal kökenli malignitelerle ilişkili antijenlerdir [7,8]. Artmış CEA ve CA 19-9 seviyelerinin prekanseröz lezyon ve kanser ile bağlantılı olduğu bildirilmiştir [9]. Diğer taraftan karbonhidrat antijen 72-4 (CA 72-4) gastrointestinal kanserler için daha yüksek spesifitesi olan bir markırdır [10]. Endoskopik yöntemler pratik ve ekonomik olmadığı için erken tanıda başka yöntemlere ihtiyaç duyulmaktadır [11].

Bu çalışmamızda mide kanserinin tanı ve takibinde tümör markırları olan CYFRA 21-1, CA 19-9, CEA ve CA 72-4'ün rollerinin araştırılması amaçlandı.

YÖNTEMLER

Çalışmaya 2011-2012 yılları içinde medikal onkoloji poliklinik ve bilim dalında, endoskopik ve histopatolojik olarak mide kanseri tanısı almış 30 (18 erkek, 12 kadın) hasta alındı. Hastalar AJCC 2010 evreleme sistemine [12] göre tanı anında olguların 16'sı evre II, 14'ü evre III idi. Kontrol grubu olarak fizik muayene ve laboratuvar bulguları normal olan 30 (16 erkek, 14 kadın) sağlıklı birey alındı. Hasta grubunun yaş ortalaması 56.6 (33-83) yıl iken kontrol grubunun yaş ortalaması 52.9 (33-71) yıl idi. Hasta ve kontrol grubundan vakumlu jelli (SST) tüplere alınan kanlar 30 dakika içerisinde 4000 devir/dk'da 4 dakika santrifuj edilerek serumları ayrıldı. Serumlar 2 ml'lik ependorf tüplere alınarak, derin dondurucuda -80 °C'de çalışma gününe kadar saklanmıştır. Hasta ve kontrol grubu serumlarında CEA, CA 19-9, CA 72-4 ve CYFRA 21-1 düzeyle-

ri elektrochemiluminescence immunasay (ECLIA) metod ile Cobas e 601 cihazında çalışıldı.

İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde Student-t testi, Mann - Whitney U testi, One-sample Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Tümör belirteçlerinin kesim değerleri (cut-off), sensitivitesi ve spesifitesi ROC (receiver operating characteristic) analizi ile saptandı. İstatistiksel analizler yapılırken p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edildi. Sonuçlar ortalama, standart sapma olarak ifade edildi.

Bu çalışma Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulu tarafından onaylandı (karar no: 21 / 03.03.2011).

BULGULAR

Bu çalışmada mide kanserli hasta grubun ve kontrol grubunun CEA, CA 19-9, CA 72-4 ve CYFRA 21-1 düzeylerine bakıldı. Mide kanserli hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında, serum CA 72-4 seviyeleri sırasıyla $11,91 \pm 13,84$ U/mL ve 1.03 ± 0.44 U/mL, serum CA 19-9 seviyeleri $18,33 \pm 15,18$ U/mL ve $9,29 \pm 7,12$ U/mL, serum CEA seviyeleri $7,19 \pm 7,61$ ng/mL ve $2,12 \pm 1,46$ ng/mL, serum CYFRA 21-1 seviyeleri $5,01 \pm 4,25$ ng/mL ve $1,63 \pm 0,52$ ng/mL olarak bulundu. Mide kanserli hasta grubunun CA 72-4, CA 19-9, CEA ve CYFRA 21-1 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 1).

Mide kanserli hasta grubunun TNM sistemine göre evrelendirilmesinde olguların 16'sı evre II, 14'ü evre III idi. Evre II hasta grubu Evre III hasta grubu ile karşılaştırıldığında, serum CA 72-4 seviyeleri sırasıyla $11,22 \pm 16,60$ U/mL ve $12,43 \pm 11,81$ U/mL, serum CA 19-9 seviyeleri $11,40 \pm 8,96$ U/mL ve $26,26 \pm 17,17$ U/mL, serum CEA seviyeleri $3,93 \pm 3,63$ ng/mL ve $11,55 \pm 9,39$ ng/mL, serum CYFRA 21-1 seviyeleri $2,46 \pm 0,97$ ng/mL ve $7,55 \pm 4,76$ ng/mL olarak bulundu. Evre III hasta grubunun CA 19-9, CEA ve CYFRA 21-1 düzeyleri Evre II hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu (Tablo 2). Tümör belirteçlerinin cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri sırasıyla gösterilmiştir (Tablo 3, Şekil 1).

Tablo 1. Mide kanseri ve kontrol grubunda parametrelerin karşılaştırılması

	Mide kanseri grubu			Kontrol grubu			p*
	n	Ortalama	SD**	n	Ortalama	SD**	
CEA	30	7,19	7,61	30	2,12	1,46	< 0,001
CA 19-9	30	18,33	15,18	30	9,29	7,12	< 0,001
CA 72-4	30	11,91	13,84	30	1,03	0,44	0,005
CYFRA 21-1	30	5,01	4,25	30	1,63	0,52	< 0,001

*p: Mide kanseri grubu ve kontrol grubu arasındaki anlamlılık düzeyi, **SD: Standart sapma

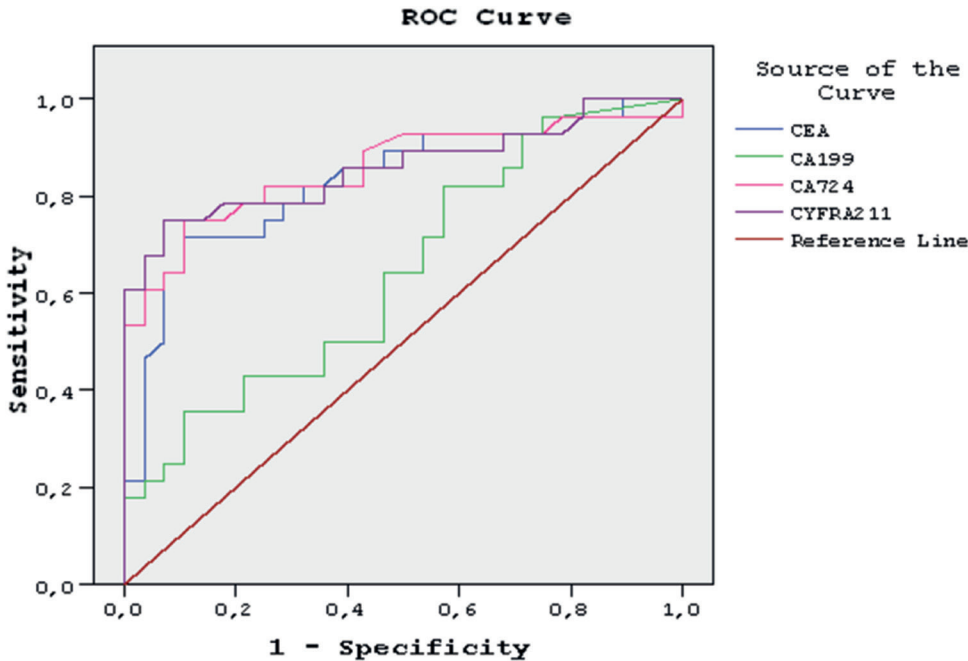
Tablo 2. Mide kanseri Evre II ve Evre III grubunda parametrelerin ortalama, standart sapma ve p değerleri.

	Evre 2			Evre 3			p*
	n	Ortalama	SD**	n	Ortalama	SD**	
CEA	16	3,93	3,63	14	11,55	9,39	0,003
CA 19-9	16	11,40	8,96	14	26,26	17,17	0,005
CA 72-4	16	11,22	16,60	14	12,43	11,81	0,267
CYFRA 21-1	16	2,46	0,97	14	7,55	4,76	< 0,001

* p: Evre 2 ve evre 3 arasındaki anlamlılık düzeyi, **SD: Standart sapma

Tablo 3. Tümör belirteçlerinin cut-off, sensitivite ve spesifite değerleri.

	CEA	CA 19-9	CA 72-4	CYFRA 21-1
Cut off değeri	4,15	24,50	2,46	3,36
Sensitivite	%46	%17	%53	%46
Spesifite	%96	%96	%96	%100

**Şekil 1.** Tümör belirteçlerinin ROC eğrisi.

TARTIŞMA

Mide kanseri, GİS'in en önemli ve en sık görülen hastalıklarından birisidir. Mide kanseri tanısında, günümüzde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Tümör markırları; tanı, tedaviye cevabı değerlendirilmede ve nüksleri saptamada rolleri olan biyolojik ajanlardır. Son yıllarda serumda CEA, CA 19-9, CA72-4 gibi tümör markırlarına bakılarak mide kanserinin erken tanısındaki önemi ve yeri araştırılmaktadır [11].

Joypaul ve ark, 52 mide kanseri hastasının CA 19-9 ve CA 72-4 düzeylerini ölçmüşlerdir. İleri evrede olan 40 hastanın CA 19-9 ve CA 72-4 düzeylerini erken evredeki 12 hastadan daha yüksek olduğunu saptamışlardır [13]. Kodama ve ark, 100 mide kanserli (44 erken evre, 56 ileri evre) hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; ileri evre mide kanserli hastalarda CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 düzeyini erken evre mide kanserli hastalara göre yüksek saptamışlardır [14]. Nakata ve ark, Evre 4 mide kanserli hastaların CYFRA 21- 1 düzeyini diğer alt evre mide kanserli hastalara göre önemli derecede yüksek olduğunu saptamışlardır [15]. Yaptığımız çalışmada literatürlere benzer şekilde evre III hastalarda CA 19-9, CEA ve CYFRA 21-1 düzeylerini Evre II hastalara göre anlamlı yüksek bulduk.

Byrne ve ark'nın yaptığı bir çalışmada mide kanserinde CA 72-4' ün CEA ve CA19-9' dan daha sensitif olduğunu ve hastalık evresini daha iyi yansıttığını bulmuşlardır [16]. Nakata ve ark, primer mide kanseri olan hastaların serum CYFRA 21-1 düzeyini benign gastrointestinal rahatsızlığı olan hastalara göre anlamlı yüksek bulmamışlardır [15]. Stieber ve ark, CYFRA 21-1'in düşük duyarlılık göstermesinden dolayı gastrointestinal kanserler için tanısal kullanımının sınırlı olduğunu bildirmişlerdir [17]. Marrelli ve ark, CEA, CA 19-9 ve CA 72-4 preoperatif serum düzeylerinin rezeke edilmiş mide kanserli hastalarda prognostik bilgi sağladığını bildirmişlerdir [18]. Çalışmamızda da CA 72-4' ün CEA ve CA19-9' dan daha sensitif olduğunu bulduk.

Sonuç olarak mide kanserli hastaların takibinde CYFRA 21-1, CEA ve CA 72-4' ün değerli olduğu kanısıyla beraber daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
2. Bodenmueller H, Ofenloch-Hahnle B, Lane EB, Dessauer A. Lung Cancer associated Keratin 19 Fragments: Development and Biochemical Characterization of the new Serum Assay Enzymun- Test Cyfra 21-1. *Int J Biol Markers* 1994;9:75-81.
3. Bodenmueller H. The biochemistry of Cyfra 21-1 and other cytokeratin-tests. *Scand J Clin Lab Suppl Invest* 1995;221:60-66.
4. Stieber P, Dienemann H, et al. Comparison of Cytokeratin Fragment 19 (Cyfra 21-1) Tissue Polypeptide Antigen (TPA) and Tissue Polypeptide Specific Antigen (TPS) as Tumor Markers in Lung Cancer. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1993;31:689-694.
5. Bodenmueller H, Donie F, Kaufmann M, Banauch D. The tumor markers TPA, TPS TPACYK and Cyfra 21-1 react differently with the keratins 8, 18 and 19. *Int J Biol Markers* 1994;9:70-74.
6. Stieber P, Hasholzner U, et al. Cyfra 21-1: A new marker in lung cancer. *Cancer* 1993;72:707-713.
7. Grem J. The prognostic importance of tumor markers in adenocarcinomas of the gastrointestinal tract. *Curr Opin Oncol* 1997;4:380-387.
8. Kirkwood KS, Khitin LM, Barwick KW. Prognostic indicators for cancer. *Gastric cancer. Surg Oncol Clin N Am* 1997;6:495-514.
9. Micali B, Florio MG, Venuti A, et al. Usefulness of carcinoembryonic antigen measurement in gastric juice of patients with gastric disorders. *J Clin Gastroenterol* 1983;5:411-415.
10. Piantino P, Taccone W, Fusaro A, et al. Significance of CA 72.4 serum levels in gastrointestinal diseases. *Int J Biol Markers* 1990;5:77-80.
11. Göral V, Yeşilbağdan H, et al. Mide kanserinde yeni bir tümör markeri olan CA 72-4'ün yeri. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006;26:3-8.
12. Stephen B. Edge,carolyn C. Compton, The American Joint Committee on Cancer: the 7 th edition of the AJCC cancer staging Manual and the future of TNM. *Ann Surg Oncol* 2010;17:1471-1474.
13. Joypaul B, Browning M, Newman E, et al. Comparison of serum CA 72-4 and CA 19-9 levels in gastric cancer patients and correlation with recurrence. *Am J Surg* 1995;169:595-599.
14. 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;80:45-48.
15. Nakata B, Chung YS, et al. Clinical significance of serum Cyfra 21-1 in gastric cancer. *British Journal of Cancer* 1996;73:1529-1532.
16. Byrne DJ, Browning MC, Cuschieri A. CA 72-4: A new tumor marker for gastric cancer. *Br J Surg* 1990;77:1010-1013.
17. Stieber P, Bodenmuller H, Banauch D, et al. Cytokeratin 19 fragments: a new marker for non-small-cell lung cancer. *Clin. Biochem* 1993;26:301-304.
18. Marrelli D, Roviello F, De Stefano A, et al. Prognostic significance of CEA, CA 19-9 and CA 72-4 preoperative serum levels in in gastric carcinoma. *Oncology* 1999;57:55-62.