

# Pankreas Kanseri ve Kronik Pankreatitin Ayırıcı Tanısında CA 19-9

## CA 19-9 IN THE DIFFERENTIAL DIAGNOSIS BETWEEN PANCREATIC CANCER AND CHRONIC PANCREATITIS

Dr.Ülkü SARITAŞ, Nalan KANTAROĞLU, Dr.Gönül GURKAYNAK, Dr.Tülin ŞAHİN,  
Doç.Dr.Ali GÖREN, Dr.Mehmet TÜRKVAN, Prof.Dr.Leziz ONARAN

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji Kliniği, ANKARA

### ÖZET

**Pankreas kanserli, 40 kronik pankreatitli 20, toplam 60 olguda serum CA 19-9 düzeyi enzim immunoassay ile ölçüldü. Sensitivite ve spesifite oranları sırası ile cut-off değeri 120 U/ml alındığında %85 ve %70, 1000 U/ml alındığında >1000 U/ml'lik değeri pankreas kanseri için %100 spesifikti.**

Anhtar Kelimeler: Pankreas kanseri, Kronik pankreatit, CA 19-9.

T Klin Gastroenterohepatoloji 1992, 3: 55-59

### SUMMARY

**The serum level of Ca 19-9 was measured by enzyme immunoassay in forty patients with pancreatic adenocarcinoma, in twenty patients with chronic pancreatitis. Sensitivity and specificity were found respectively to be 85%, 70% at the cut-off 120 U/ml of CA 19-9, 20%, 100% at the cut-off 1000 U/ml of CA 19-9. Serum level of CA 19-9 greater than 1000 U/ml is specific for pancreatic adenocarcinoma.**

KeyWords: Pancreatic cancer, Chronic pancreatitis, Ca 19-9.

Turk J Gastroenterohepatol 1992, 3: 55-59

Bir tümör göstergesi olan CA 19-9, ilk kez insan kolorektal kanser hücrelerinden izole edilmesine rağmen, (1,2) bugüne kadar yapılan çok sayıda çalışma kolon kanserlerinden ziyade pankreas kanserleri için daha sensitif olduğu gösterilmiştir (3,4). Normal insanda pankreas ve safra yolları hücreleri tarafından sentezlenir ve pankreas sıvısı ve safrada bulunur (5,6). Ancak normal insanların kanında çok az miktarlarda görülür. Pankreas ve safra sisteminin benign hastalıkların da hastaların az bir kısmında serum Ca 19-9 düzeyi yükselmektedir (6).

Pankreas kanserini taklit eden semptom ve bulguları olan benign pankreas hastalıklarını, pankreas kanserinden ayırmak oldukça zordur. Ultrasonogra-

fi (US), komptitirize tomografi (CT), endoskopik retrograd kolanjiopankreatografi (ERCP) dahil birçok tanı yöntemi ile iki hastalık ayırdedilmeyebilir. Pankreas kanseri için henüz spesifik bir tanı yöntemi yoktur. CA 19-9 ile ilgili 1980'den sonra yapılan çalışmalar göstermişti ki pankreas kanserinde serum Ca 19-9 yüksek bulunmaktadır (8-10). Özellikle 1000 U/ml'nin üzerindeki değerlerin pankreas kanseri için spesifik olduğu yayınlarda bildirilmektedir (8).

Biz de pankreas kanserli ve kronik pankreatitli vakaların serumlarında Ca 19-9 düzeylerini ölçerek iki hastalık arasında anlamlı bir fark olup olmadığını ve 1000 U/ml'nin üzerindeki değerlerin pankreas kanseri için spesifik olup olmadığını araştırmak amacı ile bu çalışmayı yaptık.

### MATERYEL VE METOD

Türkiye Yüksek İhtisas Hastanesi Gastroenteroloji ve Gastroenteroloji Cerrahisi Klinikleri ve An-

Geliş Tarihi: 12.4.1991

Kaimi Tarihi: 5.10.1991

Yazışma Adresi: Dr.Olkü SARITAŞ  
T.Y.I.II. Gastroenteroloji Kliniği  
Sıhhiye/ANKARA

kara Onkoloji Hastanesi'nde yatarak tetkik ve tedavi gören 40 pankreas kanseri, 20 kronik pankreatitli 60 olgu çalışmaya alındı.

Pankreas kanseri tanısı vakaların hepsinde histolojik olarak, kronik pankreatitli olgular ise klinik, biokimyasal, US, CT, ERCP bulgularına dayanarak konuldu. Tümör büyüklüğü ise US, CT ya da ameliyattaki bulgulara göre ölçüldü.

CA 19-9 ölçümü için kan örnekleri bir gecelik açlığı takiben sabah 10 cm\* alındı. Oda sıcaklığında 3000 devir de çevrilerek serumları ayrıldı ve iki ayrı kısım halinde-20 derecede saklandı.

CA 19-9 ölçümleri için insan serumunda Ca 19-9 antijen düzeyini enzim immunoassay yöntemi ile ölçen EIA CA 19-9 kiti kullanıldı. Spektrofotometrik ölçümler VITATRON FPS/SPS cihazı ile yapıldı.

Örnekler oda sıcaklığına getirildikten sonra her serum çift olarak çalışıldı. Standart, kontrol ve örnekler için antikor kaplı EISA tüplerine 100 ul serum ve üzerlerine 400 pl monoklonal Anti CA 19-9 eklenip 37 derecede 2 saat bekletildi. Sonra 3 ml yıkama solüsyon ile her bir tüp 3 kez yıkandı ve her bir tüpe 400 ml ortho-phenylendiamine -2-HCl eklenip oda ısısında 30 dakika bekletildikten sonra İN oksalik asit solüsyonundan 1 ml eklenip yavaşça karıştırıldı ve optik dansiteler 2 saat içinde okundu.

Her iki cinsteki normal erişkinlerden alınan serumlarda ki Ca 19-9 antijeni düzeylerinin ortalama değeri 21.05+ 12.10 U/ml bulundu. Sensitivite ve spesifite değerlendirmelerinde literatür de pankreas kanseri için belirtilen 120 U/ml cut-off değeri olarak alındı (9).

İstatistiksel değerlendirmeler "Student's testi" ile yapıldı.

## BULGULAR

### 1. Pankreas kanserli vakalar

40 vakanın 12 si kadın (%30), 281 erkek (%70)'ti. Yaşları 34-80 yıl arası olup ortalama 61.2+ 11.594 (Aritmetik ortalama ± SD) yıldı.

Vakaların 34'ünde tümör pankreas başında, 6'sında gövde-kuyruk bölümünde, klinik evrelemede 8 vaka I. evre, 14 vaka II. evre, 18 vaka III. evre idi. Tümör çapı 6 vakada 2 cm'den küçük, 6 vakada 2-3 cm arası, 28 vaka da 3 cm'den büyüktü.

Serum CA 19-9 düzeyi 34 olguda 120 U/ml'nin üzerindeydi. Sensitivite (doğru pozitif) oranı %85'idi. Serum CA 19-9 düzeyi ortalama

Tablo 1. Pankreas Kanserli Olgularda Değişik Cut-off Değerleri için Sensitivite<sup>\*\*\*</sup> ve Spesifisite<sup>++</sup> Oranları

CA 19-9 (U/ml)	Sensitivite (Doğru Pozitif)	Spesifisite (Doğru Negatif)
37	100 (40/40)	20 (4/20)
120	85 (34/40)	70 (14/20)
300	65 (26/40)	80 (16/20)
1000	20 (8/40)	100 (20/20)

+ Test pozitif hasta sayısı/kanserli hasta sayısı

+ + Test negatif hasta sayısı/kronik pankreatitli hasta sayısı

527.251 84.4 U/ml olup 8 olguda 1000 U/ml'nin üzerindeydi. CA 19-9'un değişik Cut-off değerleri için sensitivite ve spesifisite oranları Tablo 1'de gösterildi. 1000 U/ml üzerindeki değerler pankreas kanseri için % 100 spesifikti.

Hastalığın klinik evresi ile serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişki Tablo 2'de gösterildi. I. evrede vakaların %50'sinde II. evrede %85.7'sinde, III. evrede %100'ünde serum CA 19-9 düzeyi 120 U/ml'nin üzerindeydi. Ortalama serum CA 19-9 düzeyi I. evrede: 105+ 39.72 U/ml, II. evrede 295.5711129.294 U/ml, III. evrede 831, 677+ 410,204. U/ml idi.

Tümör çapı ile serum CA 19-9 düzeyi arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterildi. Tümör çapı 2 cm'den küçük olguların %33'de, 2 cm'den büyük olguların %94'de serum CA 19-9 düzeyi 120 U/ml'nin üzerindeydi. Ortalama serum CA 19-9 düzeyi 2 cm'den küçük tümörlerde 93.3331 39.439 U/ml 2-3 cm arası tümörlerde 285.333+ 112.929U/ml, 3 cm'den büyük tümörlerde 631.286+ 433.732 U/ml'dir.

Tümörün lokalizasyonu ile serum Ca 19-9 düzeyi arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterildi. Pankreas başı tümörlerin %88, gövde-kuyruk tümörlerinin %50'sinde CA 19-9 120 U/ml'nin üzerindeydi.

Tümörün ileri klinik evrelerinde ve büyük çaplı tümörlerde ortalama CA 19-9 düzeyi erken evreli ve küçük tümörlerden istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0.001).

### 2. Kronik Pankreatitli Vakalar

20 vakanın 8'i kadın (%40) 12 si erkek (% 60)'ti. Yaşları 21-70 yıl arası olup ortalama 46.1 12.482 yıldı. 5 olguda psödoksit, 2 vakada ek olarak pankreas kanalında çok sayıda taş vardı. 2 vakada pankreas başı heterojen olarak büyük olup safra yollarına baskı yapmaktaydı.

Kronik pankreatitli 20 vakanın 14'de serum CA 19-9düzeyi 120 U/ml'nin altındaydı. Spesifisite ora-

Tablo 2. Tümörün Klinik Evresi ile Serum CA 19-9 Düzeyi Arasındaki İlişki

Tümörün Klinik Evresi	n	Serum CA 19-9 Düzeyi (U/ml)				Sensitivite %
		< 120	121-1000	> 1001	Ortalama	
I	8	4	4		105+39.72	50
II	14	2	12		295.571 ± 129.294	85.7
III	18	—	10	8	831.667 ± 410.204	100
Toplam	40	6	26	8		85

Tablo 3. Tümörün Büyüklüğü ile Serum CA 19-9 Düzeyi Arasındaki İlişki

Tümörün Büyüklüğü (cm)	n	Serum CA 19-9 Düzeyi (U/ml)				Sensitivite %
		< 120	121-1000	> 1001	Ortalama	
< 2 cm	6	4	2		93.333 ± 39.439	33
2-3	6		6		255.333 ± 112.929	100
>3	28	2	18	8	631.286 ± 433.732	92.85
Toplam	40	6	26	8		

Tablo 4. Tümörün Lokalizasyonu ile Serum CA 19-9 Düzeyi Arasındaki İlişki

Tümörün Lokalizasyonu	n	Serum CA 19-9 Düzeyi (U/ml)				Sensitivite %
		< 120	121-1000	> 1001	Ortalama	
flaş	34	4	24	6	491.882 ± 416.241	88
Gövde-kuynık	6	2	2	2	537.3331 484.592	66

nı %70'di. Serum CA 19-9 düzeyi ortalama 155 ± 125.25 U/ml idi. Vakaların özelliklerine göre serum CA 19-9 düzeylerinin dağılımı Tablo 5'te gösterildi. Serum CA 19-9 düzeyi 120 U/ml'nin üzerinde olan 6 vakadan ikisinde pankreas kanalında taş ve psödökist, ikisinde de pankreas başında heterojen büyüme vardı. Pankreas kanserli vakaların ortalama CA 19-9 düzeyi pankreatitli vakalardan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti (p<0.001).

## TARTIŞMA

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 yapılmakta ve araştırıcılar tümöre ve organa spesifik tümör belirleyicileri bulmak için yoğun çaba sarfetmektedirler. Ancak bugüne kadar organa ve tümöre spesifik bir tümör belirleyici bulunabilmiş değildir. Karsinoembriyonik antijen ve alfa-fetoprotein bir çok gastrointestinal sistem (GIS) tümöründe yükselmektedir (11). 1979'da CA 19-9'un bulunması ve daha sonra

yapılan çalışmalar bu antijenin GIS'in epitelial kökenli kanserlerinde %20-70 sensitiv olmakla birlikte (11,12); pankreas ve safra sistemi kanserlerinde sensitivitenin %80-100'e yükseldiğini göstermiştir (8,9,13,14). Pankreas kanserinde serum CA 19-9 düzeyi miktar olarak çok yükselmekte ve 1000 U/ml'nin üzerindeki değerler pankreas kanseri için spesifik sayılmaktadır (8). CA 19-9 safra sisteminde tıkanıklık yapan benign pankreas ve safra sistemi hastalıklarında da yükselmekte, ancak ne sensitivite ne de miktar olarak hiçbir zaman pankreas kanserindeki oranları bulmamaktadır (13,14). Çalışmamızda pankreas kanseri için CA 19-9'un sensitivitesi %85 (cut-off 120 U/ml için) ve 1000 U/ml üzerindeki değerler pankreas kanseri için spesifik bulundu. Steinberg tarafından 1990'da yayınlanan bir derlemede 1040 pankreas kanseri, 3282 pankreatitli hastayı içeren hasta topluluğunda CA 19-9'un Cut-off değeri 1000 U/ml alındığında sensitivite %41, spesifite %99.8'dir. Aynı cut-off değerinde Jalanko ve Pleskow sensitivite ve spesifiteyi sırası ile 91.64, %100; %39, %100 olarak bulmuşlardır (11,15).

Tablo S. Kronik Pankreatitli Vakaların Özelliklerine Göre Serum CA 19-9 Düzeyi

Kronik pankreatitli vakaların özellikleri	n	< 1-20	Serum CA 19-9 Düzeyi (U/ml)		Ortalama	Sensitivite %
			121-1000	> 1000		
Pankreas başında heterojen büyüme	2		2			
Pankreas kanalında taş-Psödokist	2		2			
Psödokist	2	2				
Kornplikasyonsuz	14	12	2			
<b>Toplam</b>	<b>20</b>	<b>14</b>	<b>6</b>	<b>-</b>	<b>155 ±125.25</b>	<b>30</b>

Steinberg'in derlemesinde pankreas kanalında taş ve pankreas dokusunda büyüme görülen pankreatitli vakalarda CA 19-9 miktarının daha fazal arttırdığı bildirilmektedir (8). Bizim çalışmamızda kronik pankreatit grubunda en yüksek serum CA 19-9 düzeyi pankreas kanalında taş ve pankreas başında heterojen büyüme olan dört olguda bulundu.

Tümörün büyüklüğü, rezektabilitesi, klinik evresi ve lokalizasyonu ile CA 19-9'un sensitivitesi arasındaki ilişki çalışmalarda araştırılmıştır (8,16,17). Steinberg'in derlemesinde sensitivite 2 cm'den küçük tümörlerde %0, 2-3 cm arasında %53,3 cm'den büyüklerde %72; pankreas başında lokalize olanlarda %72; gövde-kuyruk lokalizasyonlu tümörlerde %74; rezeke edilebilen tümörlerde %67, rezeke edilemeyen tümörlerde %87'dir. Rezektabl tümörlerin %6.8'inde, rezeksiyona uygun olmayan tümörlerin %35'inde serum CA 19-9 düzeyi 1000 U/ml'nin üzerinde bulunmuştur. Tümörün ileri klinik evrelerinde CA 19-9'un sensitivite ve miktarı artmaktadır. Staab evre III'de sensitiviteyi %88, Safi ortalama serum CA 19-9 düzeyini evre I'de 50 U/ml, evre II'de, 120 U/ml, evre III'de 505 U/ml bulmuşlardır (9,12). Biz de çalışmamız da literatür ile uyumlu sonuçlar elde ettik. Tümörün ileri klinik evrelerinde ve büyük tümörlerde CA 19-9'un hem sensitivitesi hem de serum düzeyi daha yüksekti.

Rezeke edilebilen vakalarda cerrahi sonrası dönemde CA 19-9 bir takip parametresi olarak kullanılmakta ve görüntüleme yöntemlerinden ortalama iki ay önce yükselmeye başlamaktadır (18).

Sonuç olarak küçük tümörler ve erken evrede CA 19-9 sensitivitesi düşük olduğu için asemptomatik populasyon için trama testi olarak kullanılmaz. Pankreas kanserlerini benign pankreas hastalıklarından ayırtmada 1000 U/ml üzerindeki değerler %100 spesifiktir. Pankreas kanserlerinde sensitivite (cut-off 120 U/ml alındığında) ve serum CA 19-9 düzeyi pankreatitlerden anlamlı şekilde yüksektir.

## KAYNAKLAR

1. Kaprowski H, Steplewski Z, Mitchell K. Colorectal Carcinoma Antigens Detected by Hybridoma Antibodies. *Soma Cell Genet* 1979; 5:57-72.
2. Kaprowski H, Herlyn M, Steplewski Z. Specific Antigen in Serum of Patients with Colon Carcinoma. *Science* 1981; 212:53-5.
3. Ritts RE, Del Villians BC, Go VEM, Herberman RB, King TL, Zurawski VR. Initial Clinical Evaluation of An Immunoradiometric assay for CA 19-9 Using the NCI. Sennit Bank, *Int J Cancer* 1984; 33:339-45.
4. Steinberg WM, Gelfand R, Anderson KK, Glenn J. Comparison of the Sensitivity and Specificity of the CA 19-9 and Carcinoembryonic Antigen Assays in Detecting Cancer of the Pancreas. *Gastroenterology* 1986; 90:343-9.
5. Schmiegel WM, Kriker C, Eberl W. Monoclonal Antibody Defines CA 19-9 in Pancreatic Juices and Sera. *Gut* 1985; 26:456-60.
6. Gupta MK, Arciaga R, Bocci E, Tnbs R, Bukowski R. Measurement of a Monoclonal-Antibody-Defined Antigen (CA 19-9) in the Sera of Patients with Malignant and Non-malignant Diseases. *Cancer* 1985; 56:277-83.
7. Tatsuta M, Yamainura H, Eishi H. Values of CA 19-9 in the Serum, Pure Pancreatic Juice and Aspirated Pancreatic Material in the Diagnosis of Malignant Pancreatic Tumor. *Cancer* 1985; 56:2669-73.
8. Steinberg W. The Clinical Utility of the CA 19-9 Tumor Associated Antigen. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:350-5.
9. Safi F, Roscher R, Schenkelnhn BB, Dopfer H. High Sensitivity and Specificity of CA 19-9 for Pancreatic Carcinoma in Comparison to Chronic Pancreatitis. *Serological and Immunohistochemical Findings. Pancreas* 1987; 2:398-403.
10. Piantino P, Andriulli A, Gindro T. CA 19-9 Assay in Differential Diagnosis of Pancreatic Carcinoma from Inflammatory Pancreatic Diseases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:436-9.
11. Jalariko H, Kunsela P, Roberts P. Comparison of a New Tumor Marker, CA 19-9 with Alpha Fetoprotein and Carcinoembryonic Antigen in Patients with Upper Gastrointestinal Diseases. *J Clin Pathol* 1984; 37:218-22.

12. Staab HJ, Bninimeudrof T, Hönning A, Anderer EA, Kie-  
ninger G. The Clinical Validity of Circulating Tumor +  
Associated Antigens. CEA and CA 19-9 in Primary Dia-  
gnosis and Follow-up of patients with Gastrointestinal Ma-  
lignancies. *Klin Woelienschr* 1985; 63:106-15.
13. Ohshio G, Manabe T, Watanabe, Y, Endo K. Comparative  
Studies of DU-PAN-2, Carcinoembryonic Antigen and CA  
19-9 in the Serum and Bile of Patients with Pancreatic and  
Biliary Tract Diseases: Evaluation of the Influence of Ob-  
structive Jaundice. *Am J Gastroenterol* 1990; 85:1370-6.
14. Iagnuzzi M, Ouetto M, Marroiu P. CA 19-9 and CA 50 in  
Benign and Maligna! Pancreatic and Biliary Diseases. *Cancer*  
1988; 61:2100-108.
15. Plekskow DK, Berger HJ, Gyves J. Evaluation of a Serool-  
gic Marker, CA 19-9, in the Diagnosis of Pancreatic Cancer,  
*Ann Intern Med* 1989; 110:704-9.
16. Hayakawa T, Kondo T, Shibilala T, Hamano II, Kilagawa  
M, Saka Y, Ono II. Sensitive Sennn Markers for Detecting  
Pancreatic Cancer. *Cancer* 1988; 62:135-41.
17. Manabe T, Mtyashta T, Ohshio G, Honaka A. Small Carci-  
noma of the Pancreas Clinical and Pathologic Evaluation of  
17 Patients. *Cancer* 1988; 62:135-41.
18. Beretta E, Malesci A, Zerbi A, Mariant A. Serum CA 19-9  
ina the Postsurgical Eallow-Up of Patients with Pancreatic  
Caner. *Cancer* 1987; 60:2428-31.