

Pankreas kanserli hastalarda CA19-9'un prognostik değeri

Şirin Çetin^{1*}, Meryem Çetin² İsa Dede³

¹Department of Biostatistics, Medical School of Gaziosmanpaşa University, Tokat

²Department of Medical Microbiology, Medical School of Gaziosmanpaşa University, Tokat

³ Department of Medical Oncology, Medical School of Mustafa Kemal University, Antakya

*Corresponding Author and ⁺Speaker: cetinsirin55@gmail.com

Presentation Paper Type: Oral/Full Paper

Özet- Çalışmamızın amacı metastatik pankreas kanserli hastalarda tedavi öncesi CA19-9 değerlerinin risk derecesini ve prognostik önemini belirleyerek sağkalım ile ilişkisini ortaya çıkarmaktır.

Çalışmamızda 58 metastatik pankreas kanser hastasının tanı anındaki klinik ve laboratuvar verileri retrospektif olarak analiz edildi. Genel sağkalım süreleri Kaplan-Meier metodu ile hesaplandı. Pankreas kanserini etkileyen prognostik faktörleri belirlemek için Cox regresyon analizi yapıldı. Hastaların ortalama yaş $66 \pm 3,25$ idi. Takip süresince analize alınan hastaların genel medyan sağkalımı 13 ay (%95 CI 6.73-15.26) olarak saptandı.

Çalışmamızda metastatik pankreas kanserli hastalarda tedavi öncesi CA19-9 kötü prognoz için güvenilir prediktif markerlar olduğu belirlenmiştir. Çalışmamızın sonuçlarına göre CA19-9 Pankreas kanserli hastaların sağkalım tahmininde kullanılabilir. Elde ettiğimiz bulguların metastatik pankreas kanser tanı hastaların tedavi protokollerinin yönetilmesinde kliniğe ışık tutacağı inancındayız.

Anahtar Kelimeler: Metastatik pankreas kanser, CA19-9

Abstract- The purpose of this study was to examine the degree of risk and prognostic significance of pre-treatment carbohydrate antigen 19-9 levels in patients with metastatic pancreatic cancer and reveal its relevance with survival.

Clinical and laboratory data of 58 patients with metastatic pancreatic cancer at the time of diagnosis were retrospectively analyzed. Overall survival (OS) was estimated according to Kaplan-Meier method. In order to determine the prognostic factors affecting pancreatic cancer the Cox regression analysis was performed. The average age of the patients was 66 ± 3.25 years. The patients were analyzed during the follow-up period, and their average OS was 13 months (95% CI 6.73–15.26).

Pre-treatment CA19-9 levels were found to be reliable predictive markers for poor prognosis in patients with metastatic pancreatic cancer. Our findings revealed that CA19-9 levels can be used to estimate the survival of patients with pancreatic cancer. We believe that our findings will shed light on the management of treatment protocols for patients diagnosed with metastatic pancreatic cancer.

Keywords: metastatic pancreatic cancer, carbohydrate antigen 19-9

Giriş

Pankreas kanseri dünyada kansere bağlı mortalitede dördüncü sırada ve en yaygın kanserler arasında beşinci sırada yer almaktadır (1). Tanı ve tedavide büyük çabalar gösterilmesine rağmen, hastalığın prognozu kötüdür. Pankreas kanserli hastalarının %80'den fazlası tanı anında ileri evre unrezektable

veya metastatiktir. Burada en önemli etken, hastalığın erken evresinde belirgin spesifik semptomların olmamasıdır. Hastaların büyük çoğunluğu tanı anında küratif rezeksiyon şansını kaybetmiştir. Opere edilen hastalarda da ileri dönemde metastaz gelişebilmektedir (2,3).

Pankreas kanserinde medyan survival 6-8 aydır (4). İleri evre pankreas kanser tanılı pek çok hastada tedavi seçenekleri palyatif kemoterapi veya bazı yeni tedavi protokolleri ile sınırlıdır. Metastatik pankreas kanser tanılı hastalarda en uygun tedavinin planmasında prognostik faktörlerin irdelenmesi çok önemlidir (5) .

İnflamasyon ve malign tumor arasındaki ilişki ilk olarak 1863 yılında Virchow tarafından keşfedilmiştir (6). İnflamasyon ile kanser gelişimi ve progresyonu arasında pozitif bir ilişki olduğu ifade edilmektedir. (7, 8). İnflamasyon, invazyon ve metastaz tümör gelişiminde kritik rol oynamaktadır. Ayrıca kanser tedavisinin yanıtını da etkilemektedir. (9).

Sialyl Lewis a antigen olarak da bilinen karbonhidrat antijeni 19-9 (CA19-9); semptomatik hastalarda pankreas kanseri tanısında ve pankreatik adenokarsinomlu hastaların tedavisini takipte yaygın olarak kullanılan en iyi valide edilmiş standart tümör markeridir (10).

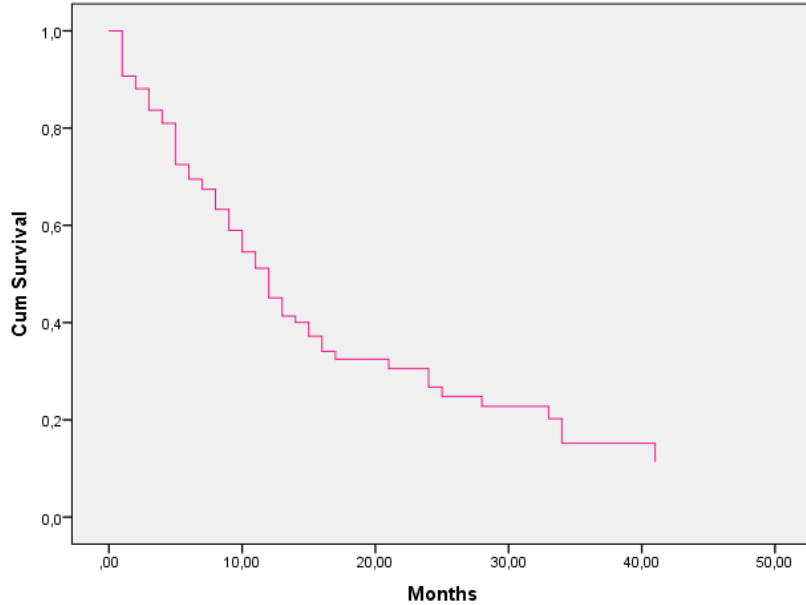
Antakya Devlet Hastanesi Medikal Onkoloji Kliniğine kabul edilen 58 metastatik pankreas kanser hastasının verileri retrospektif olarak analiz edildi. Sağ kalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizlerde Cox regresyon analizi kullanıldı. Sağkalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 21.0 kullanılarak yapıldı. p değerinin 0.05'in altında bulunan durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

Bulgular

Hastalarımızın tamamı metastatik hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar metastaz sayısı ve metastaz bölgelerine göre değerlendirildiklerinde; hastaların %40'ında 2 veya daha fazla bölgede metastazı, hastaların %60'ında karaciğer metastazı bulunmaktaydı.

Çalışmamızda analize alınan 58 pankreas kanserli hastanın ortanca genel sağkalımı 13 ay (%95 CI 6.73-15.26) olarak bulundu. Hastaların geneli için elde edilen Kaplan-Meier sağkalım eğrisi Şekil 1' de gösterildi.

Yöntem



Şekil 1. Tüm hastalara ait Kaplan-Meier eğrisi

Tartışma

Çalışmamızda metastatik pankreas kanserli hastalarda prognozu etkileyen CA19-9, laboratuvar markerlarını değerlendirdik. Sonuçlarımız yüksek CA19-9 'un genel sağkalım (OS) için kötü prognoz olduğuna işaret etti. Genellikle cerrahiye uygun olmayan ileri evre hastalar söz konusu olduğunda, kemoterapi tümör progresyonu ve metastazının yönetiminde yetersizdir (11).

Çalışmamızda 58 pankreas kanserli hastanın medyan OS değeri 13 ay (%95 güven aralığı; 6.73-15.26) olarak bulundu. Gao ve ark. 122 unresektable pankreas kanserli hastasının 25 aylık takibi sonucu median OS değerini 10 ay (9.73-10.27 ay) olarak bildirmiştir(12). Peixoto ve ark. unresektable lokal ileri pankreas kanserli hastada median OS'yi 11.7 ay bulmuşlardır (13). CA19-9 kan grubu antijenlerinden sialyl-Lewis'e ait olan bir glikolipiddir. Pankreas kanserli hastalarda serumda musin

formunda bulunmaktadır (14). CA19-9'un endotel hücre yüzeyinde exprese edilen E-selektini bağlayarak metastazı desteklediği ifade edilmiştir (15). CA19-9 pankreas kanseri tanısında yüksek sensitiviteye sahiptir (16). CA19-9'un pankreas kanserinde en kullanışlı tümör markeri olmasının yanında; sialyl Lewis negatif bireylerde yalancı negatif sonuçların alınması ve hastada obstrüktif sarılık varlığı yalancı pozitifliklere neden olması serum CA19-9 değerinin yorumlanmasında kısıtlılık getirmektedir. Çalışmamızda metastatik pankreas kanserli hastalarda tedavi öncesi CA19-9 kötü prognoz için güvenilebilir prediktif markerlar olduğunu belirledik. Çalışmamızın sonuçlarına göre; CA19-9 pankreas kanserli hastaların sağkalım tahmininde kullanılabilir. Çalışmamız bu faktörlerin pankreas kanserli hastalarda bağımsız prediktif markerlar olabileceğini ve kemoterapi tedavisi planlanan metastatik hastalarda klinik kullanışlılığını ortaya koymuştur. Elde ettiğimiz bulguların metastatik pankreas kanser tanılı hastaların tedavi protokollerinin yönetilmesinde kliniğe ışık tutacağı inancındayız.

Kaynaklar

1. Liu Z, Luo G, Guo M, et al. Lymph node status predicts the benefit of adjuvant chemoradiotherapy for patients with resected pancreatic cancer. *Pancreatolgy*. 2015;3:253–8.
2. Xu MD, Liu SL, Feng YZ, Liu Q, Shen M, Zhi Q, Liu Z, Gu DM, Yu J, Shou LM, Gong FR, Zhu Q, Duan W, et al. Genomic characteristics of pancreatic squamous cell carcinoma, an investigation by using high throughput sequencing after in-solution hybrid capture. *Oncotarget*. 2017; 8:14620-14635. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.14678>.
3. Gong FR, Wu MY, Shen M, Zhi Q, Xu ZK, Wang R, Wang WJ, Zong Y, Li ZL, Wu Y, Zhou BP, Chen K, Tao M, Li W. PP2A inhibitors arrest G2/M transition through JNK/ Sp1 - dependent down-regulation of CDK1 and autophagydependent up-regulation of p21. *Oncotarget*. 2015; 6:18469- 18483. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.4063>.
4. Michaud DS. Epidemiology of pancreatic cancer. *Minerva Chir* 2004;59:99-111.
5. Luo G, Jin K, Cheng H, Liu C, Guo M, Lu Y, Yang C, Xu J, Wang W, Gao H, Zhang S, Long J, Xu J, Ni Q, Chen J, Yu X. Carbohydrate antigen 19-9 as a prognostic biomarker in pancreatic neuroendocrine tumors. *Oncol Lett*. 2017 Dec;14(6):6795-6800. doi: 10.3892/ol.2017.7071. Epub 2017 Sep 26.
6. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature*. 2002;6917:860–7.
7. Grivennikov, S. I., F. R. Greten, and M. Karin. 2010. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 140:883–899.
8. Mantovani, A., P. Allavena, A. Sica, and F. Balkwill. 2008. Cancer-related inflammation. *Nature* 454:436–444.
9. Schmidt H, Bastholt L, Geertsen P, Christensen IJ, Larsen S, Gehl J, et al. Elevated neutrophil and monocyte counts in peripheral blood are associated with poor survival in patients with metastatic melanoma: a prognostic model. *Br J Cancer* 2005;93(3):273e8.
10. Scara S, Bottoni P, Scatena R. CA 19-9: biochemical and clinical aspects. *Adv Exp Med Biol* 2015;867:247–60.
11. Zhang DX, Dai YD, Yuan SX, Tao L. *Exp Ther Med*. 2012 Mar;3(3):423-432. Epub 2011 Dec 8. Prognostic factors in patients with pancreatic cancer.
12. Gao Y, Wang WJ, Zhi Q, Shen M, Jiang M, Bian X, Gong FR, Zhou C, Lian L, Wu MY, Feng J, Tao M, Li W. Neutrophil/lymphocyte ratio is a more sensitive systemic inflammatory response biomarker than platelet/lymphocyte ratio in the prognosis evaluation of unresectable pancreatic cancer. *Oncotarget*. 2017 Sep 27;8(51):88835-88844.
13. Peixoto RD, Speers C, McGahan CE, Renouf DJ, Schaeffer DF, Kennecke HF. Prognostic factors and sites of metastasis in unresectable locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Med*. 2015 Aug;4(8):1171-7.
14. Rosty C, Goggins M. Early detection of pancreatic carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2002;16:37-52.
15. Luo G, Javed A, Strosberg JR, Jin K, Zhang Y, Liu C, Xu J, Soares K, Weiss MJ, Zheng L, et al: Modified staging classification for pancreatic neuroendocrine tumors on the basis of the American Joint Committee on Cancer and European Neuroendocrine Tumor Society Systems. *J Clin Oncol* 35: 274-280, 2017.
16. Huang Z, Liu F. Diagnostic value of serum carbohydrate antigen 19-9 in pancreatic cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol* 2014;35:7459-65.