

Yüksek CA 19-9 Seviyeleri ile Seyreden Bir Benign Biliyer Darlık Olgusu

A CASE OF BENIGN BILIARY STRICTURE PRESENTING WITH HIGH SERUM LEVEL OF CA 19-9

Dr. Murat T. GÜLŞEN,^a Dr. Mehmet BÜYÜKBERBER,^a Dr. Cem KİS,^b
Dr. Abdurrahman KADAYIFÇI,^a Dr. Mehmet KORUK,^a Dr. M. Cemil SAVAŞ^a

^aGastroenteroloji BD, ^bİç Hastalıkları AD, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi, GAZİANTEP

Özet

Tümör olduğu düşünülen hastalarda Karbohidrat Antijen 19-9 (Ca 19-9) düzeylerindeki artış öncelikle pankreas karsinoması veya kolanjiokarsinomayı akla getirmektedir. Bu yazıda sarılık ve karın ağrısı ile gelen ve Ca 19-9 düzeyi >1000 U/ml olan bir olgu ele alınmıştır. Ultrasonografide safra yollarında dilatasyon görülen hastaya ERCP yapılmış ve koledok alt ucunda darlık ve taş saptanmıştır. Sfinkterotomi yapılarak taş ekstrakte edilen hastanın malignite araştırmalarında Ca 19-9 düzeyindeki artışın bir tümör nedeniyle değil koledok alt uçtaki taşla komplike olmuş benign darlığa sekonder ortaya çıkan kolestaza bağlı olduğu anlaşılmıştır. Yüksek seviyede bulunan tümör belirleyicisi, hekimi yanlış olarak sadece malign nedenlere odaklamamalı, benign nedenler de akılda tutulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Ca 19-9, tümör belirleyicileri, koledok, benign darlık

Türkiye Klinikleri J Gastroenterohepatol 2004, 15:122-125

Abstract

Any increase in Carbohydrate Antigen 19-9 (CA 19-9) levels of patients with a suspected tumor firstly suggests pancreatic cancer or cholangiocarcinoma. In this report, a case with jaundice and abdominal pain whose CA 19-9 level was more than 1000 U/ml was discussed. ERCP was performed for the patient whose bile duct dilatation was determined by USG, and narrowing of the distal part of the common bile duct (DCBD) and the presence of a stone was demonstrated. After sphincterotomy, the bile duct stone was removed, and thus, it has been understood that the cause of increase in the level of CA 19-9 was not related to a tumor but to cholestasis secondary to a benign stricture complicated by the stone at the DCBD. Physician should not be focused on malign reasons solely after coming across high levels of tumor markers; benign reasons should be kept in mind as well.

Key Words: Ca 19-9, tumor markers, common bile duct, benign stricture

Tümör belirleyicilerinden pek azı tümöre spesifik olarak salgılanır ve tanı koydurucu özelliği pek azında mevcuttur. Ancak bir belirleyicinin çok yüksek titrelerde bulunması, belli organlardaki tümör varlığını kuvvetle düşündürür. Buna rağmen çok yüksek titrelerde olmakla birlikte benign bir

sebebe bağlı artış sık rastlanan bir durum değildir.¹ Bu yazıda maligniteyi düşündürür tarzda yükselmiş Ca 19-9 seviyesinin altta yatan benign nedenin tedavi edilmesi ile normale dönmesini takdim ediyoruz.

Olgu Sunumu

Kırk sekiz yaşında, erkek hasta. Sarılık ve karın ağrısı şikayeti ile polikliniğimize başvurdu. Yaklaşık 4 aydır özellikle yağlı yemeklerden sonra karın sağ üst kadranda kıvrandırıcı tarzda bir karın ağrısından yakınan hasta 10 gün önce gözlerinde sarılığın başladığını fark etmiş. Zamanla sarılığın arttığını, idrarının koyulaşıp dışkı renginin açıldı-

Geliş Tarihi/Received: 02.08.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 16.12.2004

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Murat T GÜLŞEN
Pancarlı Mah. Milli Egemenlik Bul.
Mavi Köşk Apt. 36/10
Şehitkamil/GAZİANTEP
mtgulsen@gantep.edu.tr
mtgulsen@hotmail.com

Copyright © 2004 by Türkiye Klinikleri

ğını ifade eden hastaya çekilen batın USG'de intrahepatik- ve ekstrahepatik safra yolları dilate olarak saptandı. Servise yatırılan hastanın öz geçmişinde özellik yokken, soy geçmişinde babasının Diabetes mellitus olduğu, annenin ise siroz hastalığı nedeniyle eksitus olduğu öğrenildi. Hasta 60 paket/yıl sigara ve 50 g/gün/25 yıl alkol kullanıyordu. Fizik muayenede yeşile çalar ikter (verdin ikter) vardı. Karaciğer üst sınırı 5. interkostal aralıkta olup kot kenarını 3 cm geçiyordu. Traube açık olup asit saptanmadı. Diğer sistemler normaldi. Tetkiklerinde eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/saat, idrar tahlilinde direkt bilirubin 3 (+), ürobilinojen 1 (+), tam kan sayımında Lökosit 7130/mm³, Hb 15 g/dl, Htc %44, MCV 89 fl, Trombosit 170 000/mm³, PT 17.3 sn (kontrol 12.5 sn), INR 1.5 olarak saptanırken biyokimyada açlık kan şekeri 104 mg/dl, AST 47 U/L, ALT 39 U/L, ALP 554 U/L, GGT 96 U/L, total bilirubin 12.3 mg/dl, direkt bilirubin 9.5 mg/dl bulundu. Batın tomografisi (BT) çekildi fakat USG'ye ilave bilgi elde edilemedi. MR/MRCP planlandı. MR'da BT'den farklı bilgi edinilemezken her iki tetkikte de pankreas patolojisinin olmadığı ifade edildi. MRCP'de koledok alt ucunun düzgün olarak daraldığı, distalde taş imajının bulunduğu ve pankreas kanalının normal olduğu ifade edildi. Hastanın tümör belirleyicileri istendi. AFP ve CEA normal düzeylerde bulunurken Ca 19-9 >1000 U/ml saptandı. Hasta için ERCP hazırlığına başlandı, bu arada 3 gün üst üste 10 mg/gün vitamin K intravenöz olarak yapıldı, INR'nin 1.2'ye gerilediği gözlemlendi. ERCP'de koledok alt ucunun 2 cm düzgün olarak daraldığı, darlığın proksimalinde taş olduğu, koledok ve intrahepatik safra yollarının dilate olduğu izlendi. Sfinkterotomi yapılarak taş çıkarıldı. "Cytoprotective brush" ile koledok alt ucu fırçalanarak sürüntü hücre örneği alındı ve sitoloji laboratuvarına gönderildi. Sitoloji laboratuvarından malign hücre görülmediği rapor edildi. Hastanın klinik takibinde bilirubin düzeylerindeki yavaş düzelme ve Ca 19-9 düzeyindeki yüksekliğin devam etmesi nedeniyle tekrar ERCP yapıldı, darlık ve proksimali balon ile sıvazlanarak

koledok temizliği yapıldı, taş saptanmadı ve darlığa 6 cm 10 F plastik biliyer stent yerleştirildi. Safra drenajının olduğu izlendi. Serum bilirubin düzeyleri 10 gün içerisinde tamamen normale dönerken haftalık bakılan Ca 19-9 düzeyleri sırasıyla >1000 U/ml'den 499 U/ml, 101 U/ml ve 35 U/ml'ye gerilediği gözlemlendi. Plastik stentin 3. ayında stent çekildi. Buradaki darlığın düzeldiği görülerek yeni stent yerleştirilmedi. Hasta 6 aydır sağlıklı olarak halen poliklinikten izlenmektedir.

Tartışma

Tümör belirleyicileri, tümörün salgıladığı hormon, enzim veya bazı protein yapısındaki maddelerden oluşur. Bunlar tümörün tanı ve takibinde yararlı olan ancak çok azının tümöre spesifik olduğu maddelerdir. Bununla birlikte kandaki artışlarının belirgin derecede olması bazı tümörler için spesifik kabul edilmektedir ve tümörün genellikle ileri evrede olduğunun bir göstergesidir.

Ca 19-9, sialize edilmiş penta sakkarit epitopu içeren bir müstendir. Pankreas, safra yolları, kolon, mide ve meme karsinomalarında artabilir. Günümüzde Ca 19-9 kronik pankreatit ile pankreas kanserinin ayırıcı tanısında kullanılan en sensitif ve spesifik belirleyicidir ve yüksek düzeyleri pankreas kanserini düşündürmektedir. Bir çalışmada optimal cut-off değerinin 37 U/ml olduğu ve bu değer pankreas kanserinin ve benign pankreas hastalıklarının ayırıcı tanısında sırasıyla sensitivite ve spesifitesinin %77 ve %87 olduğu belirtilmektedir.¹ Ancak Heptner ve arkadaşları bir tümör belirteci olarak Ca 19-9'un Gastrointestinal hastalık olmaksızın spesifitesinin %97 olduğunu fakat karaciğer hastalığında %56'ya, koledokolitiaziste ise %44'e düştüğünü ifade etmektedir.² Bununla birlikte çok yüksek Ca 19-9 düzeyleri (özellikle >1000 U/ml) genellikle cerrahi olarak unresectable olan bir tümörün varlığını düşündürmektedir.³ Bu bilgiye dayanarak, bizim hastamızda bulunan Ca 19-9 düzeyinin >1000 U/ml olması nedeniyle hastaya bir takım

radyolojik görüntüleme testleri yapılmış ve malignite aranmıştır.

Yukarıda da bahsedildiği gibi Ca 19-9 düzeyi kolanjiokarsinomalarda yüksek bulunabilir. Bir çalışmada kolanjiokarsinoma tanısı almış hastalarda bakılan Ca 19-9 düzeyinin %64,4 duyarlılıkla normalden yüksek olduğu (yüksek veya eşit 37 U/ml) saptanmıştır.⁴ Bazen, hastada kolanjiokarsinoma olup proksimal safra yollarında genişleme yapmasına rağmen radyolojik yöntemlerle bu tümörün lokalizasyonu yapılamayabilmektedir. Bu tip hastalarda ALP ve Ca 19-9 düzeyindeki artış, safra yollarının duvar kalınlaşması (≥ 5 mm), BT'de rejional lenf nodu büyümeleri (>1 cm) ve ERCP'de safra yollarındaki ani kesilme işareti benign ve malign safra yolu darlıkları için anlamlı kriterler olarak belirtilmiştir.⁵ Bizim vakamızda ERCP de görülen koledok alt uçtaki darlık "Cytoprotective brush" ile sıvazlanmış ve sitolojik inceleme yapılmıştır. Ayrıca BT, MR ve MRCP ile tümör lokalizasyonu ve/veya metastazı araştırılmış ancak tümör lehine herhangi bir bulguya rastlanmamıştır. Stent sonrası Ca 19-9 değerlerinin de giderek azalarak normale dönmesi, bu darlığın tümöre ait olabileceği düşüncesinden oldukça uzaklaştırmıştır.

Serum Ca 19-9 düzeyi nadiren benign durumlarda da artabilir. Bu artış pankreas hastalıklarında %12.8-50, Biliyer hastalıklarda %15-38.8, Pulmoner hastalıklarda ise %8.8 olarak belirtilmektedir.⁶ Bu durum hekimi yanıltmakta ve yanlış olarak kanser taraması yapmaya teşvik etmektedir. Buradaki serum Ca 19-9 düzeyinin artışı, muhtemelen, inflame epitel hücrelerinin artmış antijen sentezinden kaynaklanmaktadır.⁷ Bizim hastamızdaki Ca 19-9 düzeyindeki artışın sebebi, taştan dolayı inflame olan epitelden Ca 19-9 sentezinin artışı olabileceği gibi, artmış biliyer basıncıtan dolayı bu antijenin seruma sızması, dolayısıyla serum düzeylerinin yükselmesi söz konusu olabilir.

Bir hastada pankreas kanseri olmadığı halde sarılık yapan diğer nedenlere bağlı olarak da serum

Ca 19-9 düzeyi anlamlı derecede artabilir.³ Safra taşı ve kolanjit gibi durumlarda Ca 19-9 düzeyi oldukça yüksek düzeylere ulaşabilmektedir. Literatürde benign bir etyolojiye bağlı obstrüktif sarılık olmasına rağmen >60 000 U/ml'ye ulaşan vakalar bildirilmiştir.⁶ Bu değerler tedavi sonrasında normale dönmekte ve bu süre yaklaşık 3 haftayı almaktadır.⁷ Bizim hastamızın da başlangıçta >1000 U/ml olan Ca 19-9 düzeyi tedaviden sonra haftalık olarak izlenmiş olup sırasıyla 499 U/ml, 101 U/ml ve 35 U/ml değerlerine indiği gözlenmiştir. Bunun yanı sıra, sarılık yok iken bakılan Ca 19-9 düzeyi oldukça anlamlı olup bu değer >200 U/ml ise kuvvetle pancreas kanseri düşünülmelidir.⁸ Bu değer >1000 U/ml'nin üzerinde ise tümör tanısı neredeyse kesindir.⁶

Sonuç olarak sarılıklı bir hastanın Ca 19-9 düzeyindeki artışlar ihtiyatla karşılanmalı, kanser tanısını koymadan önce benign durumlarda da bu değerlerin oldukça yüksek düzeylere ulaşabileceği ve tedavi ile tedrici olarak azalabileceği hatırlanmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kim HJ, Kim MH, Myung SJ, Lim BC, Park ET, Yoo KS, Seo DW, Lee SK, Min YI. A new strategy for the application of Ca 19-9 in the differentiation of pancreatico-biliary cancer: analysis using a receiver operating characteristic curve. *Am. J Gastroenterol.* 1999;94:1941-6.
2. Heptner G, Domschke S, Schneider MU, Domschke W. Importance of the tumor-associated antigen CA 19-9 in the differential diagnosis of pancreatic diseases. *Dtsch Med Wochenschr.* 1985;110:624-8.(In German).
3. Michael L Steer. Clinical manifestations, diagnosis, and surgical staging of exocrine pancreatic cancer. In: Rose, B D, (ed.) *UpToDate*, 12.1 (CD version). Wellesly, MA: UpToDate Inc, 2003.
4. Tangkijvanich P, Thong-ngam D, Theamboonlers A, Hanvivatvong O, Kullavanijaya P, Poovorawan Y. Diagnostic role of serum interleukin 6 and CA 19-9 in patients with cholangiocarcinoma. *Hepatogastroenterology.* 2004;51:15-9.
5. Kim HJ, Lee KT, Kim SH, Lee JK, Lim JH, Paik SW, Rhee JC. Cholestasis. Differential diagnosis of intrahepatic bile duct dilatation without demonstrable mass on ultrasonography or CT: Benign versus malignancy. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2003;18:1287-92.

6. Peterli R, Meyer-Wyss B, Herzog U, Tondelli P. CA19-9 has no value as a tumor marker in obstructive jaundice. *Schweiz Med Wochenschr.* 1999;129:77-9. (In German).
7. Gurbuz AK, Ozel AM, Yazgan Y. Elevated carbohydrate antigen 19-9 levels in a patient with choledocholithiasis. *J Gastroenterol Hepatol.* 2003;18:467-9.
8. Ritts RE, Pitt HA. CA 19-9 in pancreatic cancer. *Surg Oncol Clin N Am.* 1998;7:93-101.
9. Dişibeyaz S, Şahin B. Benign biliyer darlıklar ve safra yolu yaralanmaları. Özden A, Şahin B, Yılmaz U, Soykan İ (editörler). *Gastroenteroloji.* Fersa Matbaacılık, Ankara, 2002;385-8.