

Sirozda Ca 125 ve Ca 19-9'un Prognostik Önemi

PROGNOSTIC VALUE OF CA 125 AND CA 19-9 IN THE CIRRHOSIS

Hasan YAVUZ*, Eser VARDARELİ*, Tülay SARIÇAM**, Esat ERENOĞLU***

* Yrd.Doç.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

** Doç.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD,

*** Prof.Dr.,Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji BD, ESKİŞEHİR

< w

Biz bu çalışmaya ile pratikte tümör belirleyicisi olarak kullanılan CA 125 ve CA 19-9'un sirotik hastalarda assil varlığını, hepatosellüler disfonksiyon derecesini gösteren parametrelerle ilişkisini araştırarak, bu belirleyicilerin sirotik hastaların takibinde prognostik bir değere sahip olup olmadıklarını ortaya koymaya çalıştık. Çalışmamıza 42 assitli ve assitsiz sirotik hasta ile 18 sağlıklı kontrol olgusu alındı. CA 125 ve CA 19-9 düzeyleri sirotik hastalarda (sırasıyla 179±28 ve 63±8 Ü/ml, kontrollerden (18±4 ve 14±3 Ü/ml) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (p<0.001). CA 125, assitli hastalarda (297±35 Ü/ml), assitsiz hastalardan (38±9 Ü/ml) (p<0.001); Child Pugh B ve C grup hastalarda (222±40) ve 256±60 Ü/ml), Child Pugh A grup hastalardan (23±5 Ü/ml) (p<0.01) istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. CA 19-9 düzeyleri alkalen fosfataz ve gamaglutamil transferaz ile ilişkili bulundu (p<0.05). Çalışmamız tümör belirleyicisi olarak kullanılan CA 125'in sirotik hastalarda hepatosellüler disfonksiyonun ve assit gelişiminin öncül bir göstergesi olabileceğini; CA 19-9'un ise kolestatik enzimlerle ilişkisi gözönüne alınarak bu hastalarda hepalokanaliküler disfonksiyonu gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

Anahtar Kelimeler: Siroz, Tümör belirleyicileri

T Klin Gastroenterohepatoloji 1999, 10:14-18

Tümör belirleyicileri malign hücreler tarafından eksprese edilip dolaşıma salınan ve çeşitli kanserlerin erken tanı ve nüks takibinde kullanılan

Geliş Tarihi: 23.06.1998

Yazışma Adresi: Dr.Hasan YAVUZ
Cengiz Topel Cad. Kent Apt. No:39/8
26130, ESKİŞEHİR

Summary

The purpose of this study was to investigate the relationship between CA 125 and CA 19-9 used as tumour markers, and presence of ascites and some parameters which indicate severity of hepatocellular dysfunction in patients with cirrhosis, and to determine whether these markers have prognostic value in monitoring of the cirrhotics. 42 cirrhotic patients with and without ascites, and 18 healthy subjects were enrolled in our study. The levels of CA 125 and CA 19-9 in the cirrhotic patients (179±28 and 63±8 U/ml, respectively) were found to be significantly higher than those of control subjects (18±4 and 14±3 U/ml, respectively) (p<0.001). The level of CA 125 in the patients with ascites (297±35 U/ml) was significantly higher than that of the patients without ascites (38±9 U/ml) (p<0.001). Using Child Pugh's classification, Child Pugh's B and C patients had significantly higher level of CA 125 (222±40 and 256±60 U/ml, respectively) compared with Child Pugh's A patients (23±5 U/ml) (p<0.01). A significant correlation was found between the levels of CA 19-9 and alkaline phosphatase or gamma glutamyltransferase (p<0.05).

These results suggest that CA 125 could be a prior indicator of hepatocellular dysfunctions and occurrence of the ascites in the cirrhotic patients, and that CA 19-9 could indicate hepatocanalicular dysfunction considering its significant correlation with cholestatic enzymes.

Key Words: Cirrhosis, Tumour markers

T Klin J Gastroenterohepatol 1999, 10:14-18

bilen, genellikle glikoprotein yapısında maddelerdir. Bunlardan CA 125'in özellikle nonmüsinöz över tümörlerinin %80'inden fazlasında eksprese olduğu bilinmektedir (1-2). Fakat çeşitli çalışmalarda sirotik hastalarda da etiyolojiye bağlı olmaksızın assit varlığı ile ilişkili olarak CA 125'in serumda ve assit sıvısında arttığı ileri sürülmektedir (1-6). CA 19-9 ise daha çok pankreatik, gastrointestinal, hepatobiliyer kanserlerin değer-

İncirilmesiinde tümör belirleyicisi olarak kullanılmaktadır (7-9). Ayrıca CA 19-9'un benign pankreatik ve hepatobiliyer hastalıklarda arttığını, özellikle sirotik hastalarda CA 19-9'un hepatosellüler disfonksiyon ve kolestaz şiddeti ile ilişkili olarak yüksek düzeylerine rastlanabileceği ileri sürülmektedir (10-13).

Biz bu çalışma ile pratikte tümör belirleyicisi olarak kullanılan CA 125 ve CA 19-9'un sirotik hastalarda assit varlığı ve miktarı, hepatosellüler disfonksiyon ve kolestaz şiddeti ile ilişkisini araştırmayı, bu belirleyicilerin kullanımının sirotik hastaların takibinde prognostik bir değere sahip olup olmadıklarını ortaya koymaya çalıştık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmamıza biyopsi ile değişik etiyojilere bağlı siroz oldukları gösterilmiş 42 hasta ve 18 sağlıklı kontrol olgusu alındı. Olguların genel özellikleri Tablo 1'de özetlenmiştir. Olgularda assit miktarı, klinik ve ultrasonografik bulgulara göre 0 ve 4 arasında gruplandırıldı (14). Assit alınabilen hastalarda assit sıvısı ve serumda, assiti olmayanlar ve assiti alınamayacak kadar az olanlarda ise sadece serumda CA 125 düzeyi çalışıldı. CA 125 ve CA 19-9 tayini için enzim işaretli immunometrik ölçüm yöntemi kullanıldı (Immulite, DPC, USA). Saptanan serum ve/veya assit CA 125, CA 19-9 düzeyleri ile Child Pugh grade ve skor, assit varlığı ve derecesi, serum bilirubin, albumin, total kolesterol, protrombin zamanı arasında ilişki varlığı araştırıldı.

Verilerin istatistiksel değerlendirilmesi Pearson korelasyon analizi, Student t- testi, varyans analizi ile yapıldı. $p < 0.05$ değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Serum CA 125 ve CA 19-9 düzeyleri sirotik hastalarda (sırasıyla 179 ± 28 , 63 ± 8 Ü/ml), kontrollerden (18 ± 4 , 14 ± 3 Ü/ml) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. ($p < 0.001$) (Şekil 1). Serum CA 125 düzeyi assitli hastalarda (297 ± 35 Ü/ml), assitsizlerden (38 ± 9 Ü/ml) ($p < 0.001$); Child Pugh B ve C grup hastalarda (222 ± 40 , 256 ± 60 Ü/ml), Child Pugh A grup hastalardan (23 ± 5 Ü/ml)

Tablo 1. Olguların genel özellikleri

	HASTA	KONTROL
n	42	18
Yaş (yıl)	54 ± 2	50 ± 4
Cinsiyet(n)		
ürkek	28	10
Kadın	14	8
Etiyoloji(n)		
HBV	17	
HCV	21	
ALKOL	4	-
CA 125(Ü/ml)		
SERUM	$179 \pm 28^{***}$	18 ± 4
CA 19-9(Ü/ml)		
SERUM	$63 \pm 8^{***}$	14 ± 3

(*** $p < 0.001$)

Tablo 2. CA 125, CA 19-9'un çepitli prognostik faktörlerle ilişkisi

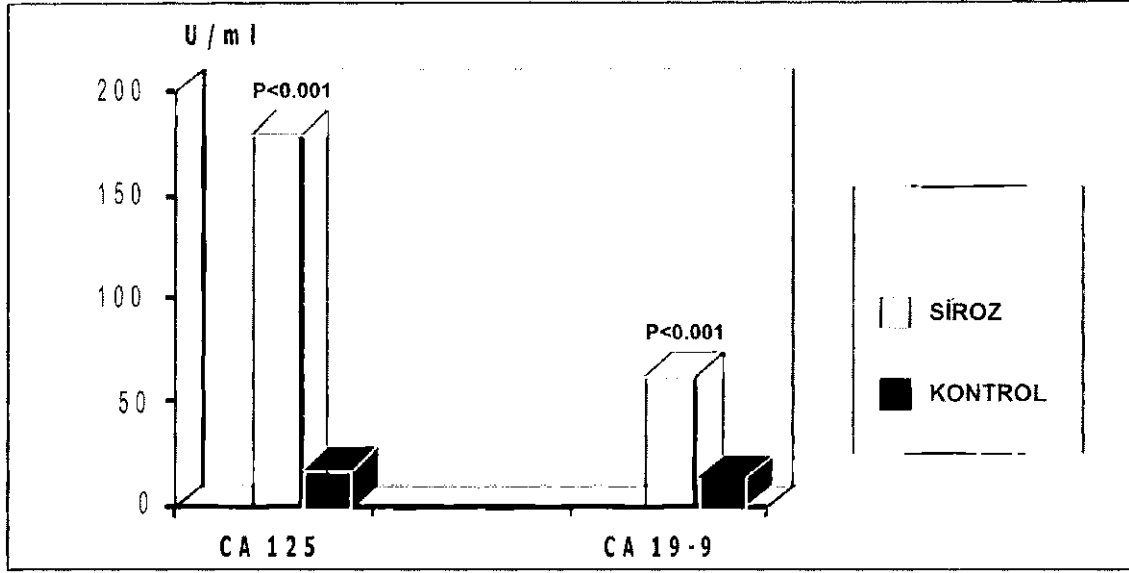
	CA125(Ü/ml)	CA19-9(Ü/ml)
Assit		
Var(n=22)	$297 \pm 35^{***}$	52 ± 9
Yok (n=20)	38 ± 9	72 ± 13
Assit piddeti		
0	$38 \pm 9^{***}$	52 ± 9
1+2	239 ± 43	91 ± 23
3+4	349 ± 52	55 ± 13
Child Pugh		
A	$23 \pm 5^{**}$	42 ± 12
B	222 ± 40	75 ± 15
C	256 ± 60	64 ± 11

(** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$)

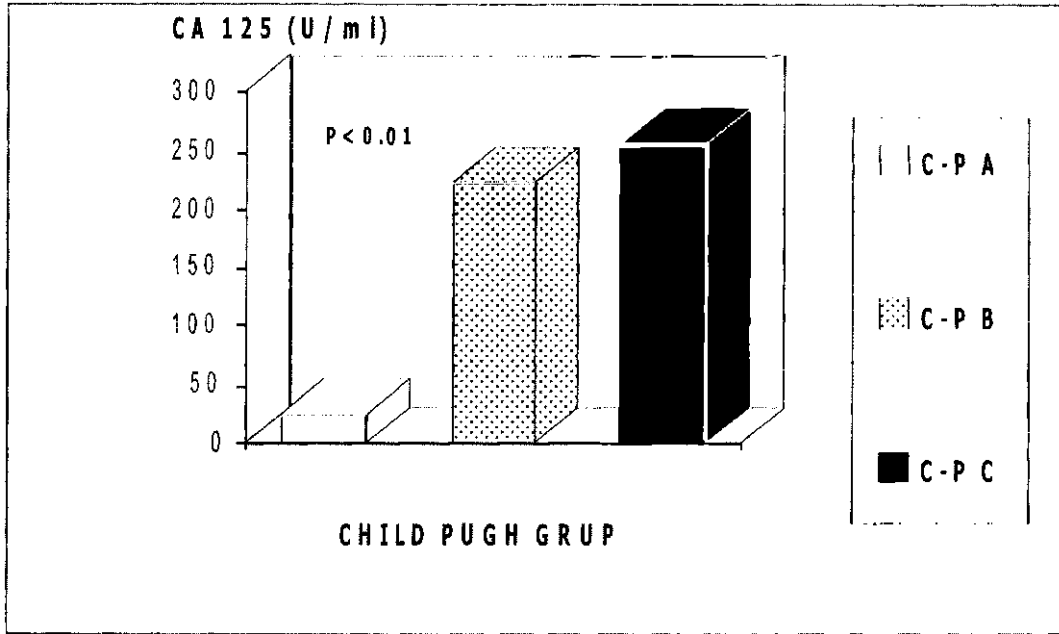
($p < 0.01$); assit CA 125 düzeyleri (545 ± 79 Ü/ml), serum CA125 düzeylerinden (179 ± 28 Ü/ml) ($p < 0.001$) istatistiksel olarak farklı bulundu (Şekil 2) (Tablo 2).

Sirotik hastalardaki Child Pugh skora arttıkça CA 125 düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu gözlemlendi ($p < 0.001$). Serum CA 125 düzeyi ile serum albumin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif ilişki saptandı ($p < 0.05$).

Assit varlığının şiddeti ile serum CA 125 ve CA 19-9 arasında ilişki saptanmadı. Serum CA 19-9 düzeyleri ile Child Pugh skor, serum total bilirubin, albumin, total kolesterol arasında ilişki saptan-



Şekil 1. Sirotik ve kontrol olgularında serum CA 125 ve CA 19-9 düzeylerinin karşılaştırması.



Şekil 2. Sirotik olgularda Child Pugh (C-P) gruplaması ile serum CA 125 düzeyleri arasındaki ilişki.

mazken, alkalen fosfataz ve gamaglutamil transfe-raz enzimleri ile istatistiksel anlamlı ilişkisi olduğu gözlemlendi ($p < 0.05$).

Tartışma

CA 125, epiteliyal över kanserli hastaların takibinde sıklıkla kullanılan bir tümör belirleyicisidir

(1-2). Fakat son yıllarda özellikle kronik karaciğer hastalarında hastalığın etiyojisi ile ilişkili olmaksızın, özellikle assit ve/veya spontan periton enfeksiyonu saptanan hastalarda serumda ve assitte artmış düzeylerine rastlanmaktadır (3-6). Biz de çalışmamızda sirotik hastalarda kontrollere göre oldukça anlamlı düzeyde yüksek CA 125 düzeyleri saptadık. Sirotik hastalarda CA 125'in çöломik epitel kaynaklı hücrelerden, assit oluşumuna neden olan nonspesifik irritasyona veya periton hücrelerindeki inflamasyona yanıt olarak sentez edilip assit sıvılaşma saldıdığı, assit sıvısından kana CA 125 geçişinin ise periton yoluyla olduğu ileri sürülmektedir (2-3). Bizim hastalarımızda da asit CA 125 düzeylerinin, serum CA 125 düzeylerinden daha yüksek saptanması bu hipotezin kanıtı olarak kabul edilebilir. Çalışmamız serum CA 125 artışının assit miktarından çok, assit varlığı ile ilişkili olduğunu ortaya koymaktadır. Child Pugh skoruması ile ortaya konan hepatosellüler disfonksiyon derecesi ile CA 125 arasında saptadığımız ilişki, hepatosellüler disfonksiyonun şiddeti arttıkça, yüksek CA 125 düzeylerine rastlanacağını göstermektedir. Bu bulgumuz dekompanse karaciğer hastalarında daha yüksek CA 125 değerleri saptandığını ileri süren literatürle uyumlu bulunmuştur (3). Hepatosellüler disfonksiyon şiddeti arttıkça CA 125'in metabolize edilmesinde ortaya çıkabilecek değişiklikler ve portosistemik santiar bu artışın olası nedenidir.

Pankreatik, gastrointestinal ve hepatobiliyer kanserlerde tümör belirleyicisi olan CA 19-9'un sirotik hastalarda kolestatik ve hepatosellüler disfonksiyonla ilişkili olduğunu ileri süren çalışmalar bulunmaktadır (10-12). Biz de çalışmamızda CA 19-9'un özellikle kolestatik enzimlerdeki artışla yakın ilişki içinde olduğunu saptadık. Benzer ilişki total bilirubin, hepatosellüler disfonksiyonu gösteren testler ve Child Pugh skoru ile saptanmadı. CA 19-9 özellikle safra kesesi ve biliyer kanal epitelinde lokalize hücrelerce üretilir. Bu bölgelerdeki staz ve/veya inflamasyon bu antijenin salınımında artışa neden olmaktadır (11). Ayrıca kolestatiklerle birlikte biriken toksik safra tuzları retiküloendotelyai sistem ve hepatositlerde deterjan etki ile sirotiklerdeki CA 19-9 katabolizmasını azaltmakta, portosistemik santiar nedeniyle de CA 19-9'un karaciğer hücreleri tarafından alımım ve

desializasyonu daha da bozulmaktadır (10). Literatürde bizim verilerimizle uyumlu olarak kolestatik enzimlerin artışı ile CA 19-9 düzeyi arasında lineer bir ilişki saptanırken, Child Pugh skoru ile CA 19-9 düzeyleri arasındaki ilişki konusunda bir görüş birliği yoktur (11-13). Sirotik hastalarda total bilirubin artışı ile CA 19-9 düzeyi arasında ilişki saptayamamış olmamızın nedeninin sirotiklerde bilirubin artışından sorumlu tek mekanizmanın kolestatik olmaması ile açıklanabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak çalışmamız tümör belirleyicisi olarak kullanılan CA 125'in sirotik hastalarda hepatosellüler disfonksiyonun ve assit gelişiminin öncül bir göstergesi olabileceğini; CA 19-9'un ise hepatokanaliküler disfonksiyonun şiddetini gösterebileceğini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Elias J, Kew MC. Evaluation of CA 125 as a serum marker of hepatocellular carcinoma. *Int J Can* 1990; 46: 805-7.
2. Bergman JF, Bıdart JM, George M, et al. Elevation of CA 125 in patients with benign and malignant ascites. *Cancer* 1987;59:213-7.
3. Rafael M, Filella X, Bruix J, et al. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem* 1991; 37(8): 1379-83.
4. Aguilar-Reina J, Rey-Romero C, Ortega-Vinas M, et al. Cancer antigen 125 levels in serum can predict the recurrence of ascites in patients with cirrhosis of the liver. *Hepato-gastroenterol* 1990; 37:163-5.
5. Topalak Ö, Karaca N, Karaoğlu Ö ve ark. CA 125 mezotelden kaynaklanan bir tümör marken mı? *Turkish Journal of Gastroenterology* 1996; 7 (Suppl): B1 17 (Özet).
6. Karaaslan Y, Gürel S, Nak SG ve ark. Asiti olan ve olmayan karaciğer sirozlu hastalarda CA 125 düzeyi. *Turkish Journal of Gastroenterology* 1998; 9 (Suppl): 110 (Özet).
7. Gupta MK, Arciaga R, Bocci L, et al. Measurement of a monoclonal antibody defined antigen (CA 19-9) in the sera of patients with malignant and nonmalignant diseases. *Cancer* 1985; 56:277-83.
8. Andriulli A, Gindro T, Piantino P, et al. Prospective evaluation of diagnostic efficiency of CA 19-9 assay as a marker for gastrointestinal cancers. *Digestion* 1986; 33:26-33.
9. Sakamoto K, Haga Y, Yoshimura R, et al. Comparative effectiveness of tumour diagnostics, CA 19-9, CA 125 and carcinoembryonic antigen in patients with diseases of the digestive system. *Gut* 1987; 28: 323-9.
10. Fabris C, Basso DA, Leandro G, et al. Serum CA 19-9 and alpha-feto protein levels in primary hepatocellular carcinoma and liver cirrhosis. *Cancer* 1991; 68:1795-98.

11. Collazos J, Genolla J, Ruibal A. CA 19-9 in non-neoplastic liver diseases. A clinical and laboratory study. *Clinica Chimica Acta* 1992; 210: 145-51.
12. Leandro G, Zizzari S, Manghisi OG. Role of hepatic dysfunction and bilirubin on CA 19-9 levels in cirrhotic patients. *Gastroenterology* 1987; 92(1): 270-1.
13. Callazos J. Clinical and laboratory evaluation of CA 19-9 in cirrhotic patients. *Eur J Med* 1992; 1(4): 215-8.
14. Runyon BA. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis. In: Sleisenger MH, Fordtran JS, eds. *Gastrointestinal disease, pathophysiology, diagnosis, management*, 5th ed. Philadelphia: Saunders, 1993: 2: 1978.