

MESANE TÜMÖRLÜ HASTALARDA BİR TÜMÖR BELİRLEYİCİ OLARAK SERUM CA 19-9 DÜZEYLERİNİN ANALİZİ

ASSESSMENT OF SERUM CA 19-9 LEVELS AS A TUMOR MARKER IN PATIENTS WITH BLADDER TUMOR

Murat KOŞAN, Mesut TÜL, Özgür UĞURLU, Umut GÖNÜLALAN, Bülent ÖZTÜRK, Öztuğ ADSAN
Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi 2. Üroloji Kliniği, ANKARA

ABSTRACT

Introduction: Carbohydrate antigen (CA 19-9) is a tumor marker that had been used for many types of cancer, and especially for gastrointestinal system. Studies directed for the diagnostic significance of CA 19-9 levels have been reported, under the light of high serum levels reported in some sporadic cases in urothelial cancers also. We evaluated the serum CA 19-9 levels of the patients with bladder tumor by comparing the characteristics of the disease in this study.

Materials and Methods: Fifty-seven patients who were diagnosed with bladder tumor between June 2001 and May 2004, and 20 patients who applied with hematuria and no malign tumors were found and received various treatments directed to prostate hyperplasia were recruited in the study. Patients with bladder tumor were studied in two groups, namely, superficial and invasive. Patients were grouped according to stage (superficial and invasive), grade (Grade I-II and Grade III), number of tumor foci (single or multiple foci), size of the tumor (>3 cm and <3 cm), and whether or not there were recurrences, and levels of serum CA 19-9 were examined. The limit value for CA 19-9 was taken as 37 U/ml. Intra-group comparisons were performed for all the groups and the two groups with and without bladder tumor were compared according to CA 19-9 levels with independent *t*-test. Values of $P < 0.05$ were taken as significant statistically.

Results: Twenty of the total 77 patients (22%) consisted the control group with benign pathologies. Twenty-two (35%) of the 57 patients with bladder tumors were in invasive stage (pT2 and higher stages), and 35 (65%) were in superficial (pTa and pT1) stages. The average age of the group with tumors was 64.35 ± 6.28 years. The average age of the group applying to urology department with hematuria was found to be 62.34 ± 10.9 years. There was no difference between the groups in terms of average age ($p > 0.05$). Average follow up time of these patients was 10.1 months. While the serum CA 19-9 levels were found over the limit value in none of the patients in the control group, it was found to be positive in 10 (17.5%) of the patients with bladder tumor. 14 patients with tumor recurrence had higher CA 19-9 value than the patients with no recurrence disease ($p = 0.01$).

Conclusion: A tumor marker with suitable characteristics in terms of the diagnosis and follow-up of the bladder tumor is required. Our data indicate that CA 19-9 can be an indicator concerning the existence of the tumor; however, it has no adequate prognostic value when the known risk factors are considered. However, larger series and longer follow up time are required, especially for the analysis of the risk factors.

Key words: Bladder tumor, CA 19-9, tumor marker

ÖZET

Karbohidrat Antijen 19-9'un (CA 19-9) özellikle gastrointestinal sistem tümörleri başta olmak üzere, çeşitli tümörlerde bir belirleyici olarak kullanıldığı bilinmektedir. Son yıllarda tek tük olgularda yüksek seviyelerinin bildirilmesinden sonra, üriner sistem tümörleri için de serum CA 19-9 düzeylerinin tanısal önemine yönelik çalışmalar bildirilmiştir. Biz çalışmamızda, mesane tümörü tanısıyla izlediğimiz hastaların serum CA 19-9 düzeylerini hastalık özelliklerine göre karşılaştırdık.

Haziran 2001 ve Mayıs 2004 tarihleri arasında, mesane tümörü tanısı alan 57 hasta ve hematüri şikayeti ile başvurup malin patoloji saptanmayan benin prostat hiperplazili (BPH) 20 hasta çalışmaya alındı. Mesane tümörlü hastalar yüzeysel ve invaziv olarak iki grupta incelendi. Hastalar, evre, grade, odak sayısı, tümör büyüklükleri ve nüks yönünden gruplandırılarak CA 19-9 düzeylerine bakıldı ve sınır değeri 37 U/ml kabul edildi. Tüm gruplar kendi içinde ve mesane tümörü olan ve olmayan iki grup, CA 19-9 düzeyleri yönünden independent *t*-testi kullanılarak karşılaştırıldı. $p < 0.05$ değerleri anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya alınan 77 hastanın 20'si (%22) benin patolojiye sahip hematüri kontrol grubuydu. Mesane tümörü saptanan 57 hastanın, 22'si (%35) invaziv (pT2 ve daha yüksek evrede), 35'i (%65) yüzeysel evredeydi. Tümör

grubunun ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla 64,35±6,28 ve 62,34±10,9 idi ve aralarında istatistiksel fark yoktu. Tümörlü grupta ortalama serum CA 19-9 düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,03) Risk faktörleri açısından tümör boyutu >3 cm olan hastalarda serum CA 19-9 pozitifliği anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,02). Nüks saptanan 14 hastada (%24,5), CA 19-9 serum düzeyleri anlamlı düzeylerde yüksek bulundu (p=0,01).

Bizim verilerimiz, CA 19-9'un, tümör varlığıyla ilgili olarak bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Tümör büyüklüğü ve nüks gelişimi yönünden prognostik değeri olduğu yönündeki bulgularımıza rağmen, kısa takip süresine sahip olduğumuz göz önüne alınırsa, risk faktörlerinin analizi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Mesane Tümörü, CA 19-9, tümör belirleyiciler

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin tanısında altın standart sistoskopidir. Ancak bu işlemin olumsuz yönü invaziv olmasıdır¹. Halen mesane tümörlerinin tanı, takip ve hastalığın seyri belirlenmek amacıyla kullanılan bir tümör belirleyicisine ihtiyaç duyulmaktadır. Hibridoma teknolojisinin gelişmesi ve monoklonal antikorların hazırlanması ile yeni tümör belirleyicisi antijenlerinin tespiti artmıştır².

Karbohidrat Antijen 19-9 (CA 19-9) ilk kez Koprowski ve arkadaşları tarafından gastrointestinal ve pankreatik tümörler için bir belirleyici olarak sunulmuştur³. Bir tümör belirleyicisi olarak ürotelyal kanserlerdeki önemi üzerine ilk çalışma 1987 yılında Abel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁴.

CA 19-9 monoklonal antikor olarak insan kolonik kanser hücreleri ile bağışıklık kazanmış fare dalağının hibridizasyonu ile üretilir ve siyalilated lakto-N-fukopentaos II olarak bilinir. CA 19-9 Lewis kan grubu ile ilişkili bir oligosakkariddir⁵.

Son yıllarda CA 19-9'un yüksek serum seviyelerinin tek tük olgularda bildirilmesinin ardından, ürolojik tümörlerdeki tanısal ve hastalığın seyri açısından değeri üzerine çalışmalar bildirilmiştir⁶⁻⁹. Biz de çalışmamızda, mesane tümörü tanısıyla izlediğimiz hastalarda, risk faktörlerine göre değişimini ve prognostik değerinin olup olamayacağını araştırmak üzere, serum CA 19-9 düzeylerini karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Haziran 2001 ile Mayıs 2004 tarihleri arasında hematüri şikayeti ile başvuran ve yapılan sistoskopilerinde mesane tümörü tespit edilen 57 hasta çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da hematüri nedeniyle başvuran ancak, yapılan üst üriner sistem incelemelerinde ve sistoskopilerinde ürotelyal tümör saptanmayan ve benin prostat hiperplazisine

yönelik tedaviler uygulanan 20 hasta çalışmaya alındı.

Tüm hastaların ameliyat öncesi dönemde serum CA 19-9 değerleri AxSYM system (Abbott,USA) kiti kullanılarak ölçüldü. Serumda CA 19-9 pozitifliği için sınır değeri olarak literatürle uyumlu olarak 37 U/ml kabul edildi^{4,9}. Mesane tümörü saptanan hastalara yüzeysel ve invaziv olmalarına göre tedavi seçenekleri uygulandı.

İnvaziv mesane tümörü saptanan hastaların cerrahi sonrasında ilk 2 yılda 3'er aylık aralıklarla daha sonra ise 6'şar aylık aralıklarla takip edilmesi planlandı. Hastalar takiplerde; İntravenöz piyelografi (IVP) veya Tomografi, Ultrasonografi, serum kreatinin, üre, elektrolitler, arter kan gazı ve fizik muayene ile kontrol edildi.

Yüzeysel mesane tümörü saptanan hastalar ise transüretral tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra risk faktörlerine göre intravezikal immünoterapi, kemoterapi veya izlem protokollerine alındı. Hastalar ilk iki yıl 3'er ay, daha sonra 6 ayda bir sistoskopik kontrollere çağrıldı.

Prognostik kriterler olarak; tümör evresi, tümörün farklılaşma derecesi (grade), tümör boyutu, odak sayısı ve tümörün primer/sekonder oluşu göz önünde tutularak farklı gruplar oluşturuldu. Tüm gruplar kendi içinde ve mesane tümörü olan ve olmayan iki grup, CA 19-9 düzeyleri yönünden independent t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. p<0.05 değerleri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Mesane tümörü tespit edilen hastaların 51 tanesi (%89) erkek, 6 tanesi (%11) kadındı. Tümör grubunun ve benin patolojiye sahip hastaların yaş ortalamaları sırasıyla 64,35±6,28 ve 62,34±10,9 bulundu, gruplar arasında fark yoktu (p>0.05). Mesane tümörü saptanan 57 hastanın, 22'si (%35) invaziv, 35'i (%65) yüzeysel evredeydi. Hastaların ortalama takip süresi 10,1 ay (1-24 ay arası) idi.

Bulgularımıza göre, mesane tümörü bulunan 57 hastada ortalama serum CA 19-9 düzeyi $20,86 \pm 20,55$ U/ml iken, mesane tümörü bulunmayan benin patolojiye sahip kontrol grubunda ise $11,31 \pm 10,39$ U/ml düzeylerini saptadık. Mesane tümörü olan grup ile kontrol grubu arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.03$). Ayrıca mesane tümörü bulunan grupta CA 19-9 pozitifliği (sınır değer; 37 U/ml) 10 hastada (% 17.5) tespit edilmiştir. Benin patoloji bulunan kontrol grubunda ise hiçbir hastada pozitif değer bulunamamıştır. Tümör grubu ve kontrol grubunun CA 19-9 düzeyleri Tablo 1’de gösterilmiştir.

Risk faktörlerini kendi içerisinde serum CA 19-9 düzeyleri açısından karşılaştırdığımızda ise sadece tümör büyüklüğü yönünden istatistiksel fark olduğunu gözledik ($p=0.02$). Bu grupta <3 cm tümör varken hiçbir hastada pozitif serum CA 19-9 düzeyi saptanmazken, >3 cm tümörlerde %24.4 oranında CA 19-9 pozitifliği saptanmıştır. Risk faktörlerine göre serum CA 19-9 düzeyleri ve pozitiflik oranları Tablo 1’de gösterilmektedir.

Takip edilen 57 hastanın 14 tanesinde nüks saptandı. Nüks saptanan 14 hastanın ortalama serum CA 19-9 düzeyi $46,37 \pm 60,25$ U/ml iken, nüks saptanmayan grupta bu değer $18,67 \pm 19,41$ U/ml idi. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,01$). Serum CA 19-9 >37 U/ml saptanan 10 hastanın 5 (%50) tanesinde nüks saptanırken, <37 U/ml olan 47 hastanın 9’unda (%19) takiplerde nüks

saptandı. Nüks gelişiminin serum CA 19-9 düzeyleri ile ilişkisi Tablo 2’de gösterilmiştir. Nüks saptanan bu hastaların 8 tanesi yüzeysel, 6 hasta ise invaziv grupta idi. Lokal nüks saptanan hastaların ortalama serum CA 19-9 düzeyi $34,92 \pm 28,71$ U/ml iken, metastaz saptanan hastalarda ise bu değer $61,64 \pm 88,28$ U/ml idi. Bu farklılık anlamlı bulunmadı ($p=0.4$).

İnvaziv mesane tümörü saptanan 22 hastanın 15 tanesine radikal sistektomi uygulanırken, 1 hastanın tümörü tek odaklı ve mesane kubbesine lokalize olduğu için parsiyel sistektomi uygulandı. Diğer bir hastaya ise eksplorasyonda tümör tüm pelvisi invaze ettiği için iki taraflı üreterokuteneostomi uygulanarak adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Geriye kalan 5 hastadan 4 tanesinin yüksek komorbiditesi, 1 hastanın da cerrahi tedaviyi kabul etmemesi nedeniyle kemoterapi ve/veya radyoterapi protokollerine alındı.

Yüzeysel mesane tümörü saptanan hastalar ise transüretal tümör rezeksiyonu yapıldıktan sonra risk faktörlerine göre intravezikal immünoterapi, kemoterapi veya izlem protokollerine alındı. Bu hastaların 12 tanesine 6 haftalık intravezikal BCG instilasyonu uygulanırken, 5 hastaya 6 haftalık intravezikal mitomisin C, 3 hastaya da ameliyat sonrası erken dönemde intravezikal epirubicin uygulaması yapıldı. Diğer hastalar sadece izlem protokolüne alındı. Tüm hastalar ilk iki yıl 3’er aylık, daha sonra 6 ayda bir sistoskopik kontrollere çağırıldı.

	Risk Faktörleri	Sayı	CA 19-9 serum düzeyi (ortalama±SD)	CA 19-9 pozitifliği (%) (>37 U/ml)	
				Pozitif	Negatif
Mesane tümörü		57	$20,86 \pm 20,55^{**}$	17,5	82,5
Kontrol grubu		20	$11,31 \pm 10,39^{**}$	0	100
Evre	Yüzeysel (Ta ve T1)	35	$15,65 \pm 12,02$	11,8	88,2
	İnvaziv (T2 ve üstü)	22	$29,30 \pm 27,95$	26,1	73,9
Grade	Gr I-II	34	$18,14 \pm 15,78$	14,7	85,3
	Gr III	23	$25,27 \pm 26,39$	21,7	78,3
Tümör Büyüklüğü	<3 cm	26	$17,81 \pm 15,86$	0	100*
	>3 cm	31	$22,83 \pm 23,90$	24,4	75,6*
Odak Sayısı	Tek	17	$19,74 \pm 16,99$	11,8	88,2
	Çok	40	$20,83 \pm 22,11$	20,0	80,0
Primer		47	$20,04 \pm 20,29$	17	83
Sekonder		10	$22,63 \pm 22,68$	20	80

Tablo 1. Mesane tümörü varlığı ve risk gruplarına göre hasta dağılımları (*: $p=0.02$; **: $p=0.03$).

	Sayı	%	CA 19-9 serum düzeyi (ortalama±SD)	CA 19-9 pozitif (%) (>37 U/ml)	CA 19-9 negatif (%) (<37 U/ml)
Nüks var	14	24,6	46,37±60,25*	35,7	64,3
Nüks yok	43	75,4	18,67±19,41*	11,6	88,4

Tablo 2. Takip sırasında nüks gelişiminin serum CA 19-9 düzeyleri ile ilişkisi (*: p=0.01).

TARTIŞMA

Mesane tümörünün tanı ve takibinde altın standart sistoskopi ve beraberinde idrarın sitolojik incelemesidir. Ancak fleksibl sistoskopi kullanılsa bile yapılan sistoskopi işlemi invaziv bir işlemdir. Bu işlem hastaların %16'sından fazlasında üriner trakt infeksiyonu ve dizüri gibi rahatsızlıklara neden olmaktadır ve maliyeti yüksektir¹⁰. Özellikle karsinoma in situ gibi lezyonlarda sensitivitesi azalmaktadır. Bununla birlikte üriner sitoloji yüksek gradeli lezyonların saptanmasında son derece değerli bir araçtır. Karsinoma in situ ve grade 3 tümörlerde ki sensitivitesi %90'ın üstündedir. Ancak düşük grade ve düşük evreli hastalıkta bunun da spesifite ve sensitivitesi düşmektedir¹¹. Ürotelyal tümörler için; β HCG, CEA, CA 19-9, CA 125, BTA, NMP22 ve TPA gibi birçok tümör belirleyici kullanılmıştır^{12,13}. Bunların bir kısmı serum örneklerinde çalışılırken, bir kısmı idrarda çalışılmaktadır. Bazı tümör belirleyicilerin, hastalığın klinik gidişi ve tedaviye cevabı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir, ancak bunların çok azı ürotelyal tümörlerin takibinde ve tanısında rutin olarak kullanışlıdır. Günümüzde çalışılan belirleyicilerden hiç biri sistoskopinin yerini alamamıştır ve sitoloji halen yüksek gradeli hastalıkta veya karsinoma in situ da altın standart tanı aracı olmaya devam etmektedir¹.

Ürogenital sistemin tümörlerinde de uygun özelliklere sahip, tekrarlanabilen, güvenilir, ucuz, invaziv olmayan tümör belirleyicileri üzerinde çalışmalar devam etmektedir. Mesane tümörü için bu ihtiyaca yönelik olarak CA 19-9'un serum ve idrar düzeylerine bakılarak yapılan çeşitli çalışmalar bildirilmiş ve bir çoğunda özellikle prognostik değeri vurgulanmıştır⁹.

CA 19-9, yapısal olarak siyalik asid ile Lea antijenin kombinasyonu olan sialyl-lewis a antijeni olarak kan grubu karbohidratı olarak bilinmektedir. Özellikle pankreatik tümörler olmak üzere, gastrointestinal sistem tümörlerinin tanı ve takibinde bu belirleyici rutin olarak kullanılmakta ve yüksek düzeylerde pozitif oranlar bildirilmektedir¹⁴.

CA 19-9'un serum düzeylerinin ürotelial tümörlerde kullanılması üzerine ilk çalışma Abel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁴. Bu seride, mesane tümürlü 20 hastanın %40'ında CA 19-9 pozitifliği (sınır değer 37 U/ml) bildirilmiştir. Daha sonra birçok sporadik olguda; histolojik olarak urakal adenokanserde¹⁵, mesanenin küçük hücreli ve değişici epitel hücreli tümörlerinde¹⁶ ve mesanenin yüzük hücreli adenokanserinde¹⁷ serum CA 19-9 yüksekliği bildirilmiştir.

Bizim verilerimiz; CA 19-9'un serum düzeylerinin mesane tümörü bulunan hastalarda belirli oranda pozitif bulunmasına rağmen (%17.5), benin prostat hiperplazisine eşlik eden hematürinin bulunduğu grupta hiçbir hastada pozitif değer bulunmaması göz önüne alınır, tanısız değerinin olduğunu destekler niteliktedir. İki grup arasında serum CA 19-9 pozitifliği açısından istatistiksel anlamlılık mevcuttur. Ancak; Kurokawa ve arkadaşları serum CA 19-9 pozitifliği yönünden, benin hastalık bulunan kontrol grubuyla mesane tümörü (%13.8) ve piyeloureteral kanserler (%57.1) arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir⁸. İshii ise CA 19-9'un serum düzeylerinin, bizim çalışmamıza benzer şekilde, üriner karsinomlarda anlamlı derecelerde arttığını bildirmiştir. Kontrol grubunda %0 olan CA 19-9 pozitifliğini, tümürlü grupta %51 olarak bulmuştur⁶.

CA 19-9'un tanısız değerinin yanı sıra hastalığın seyri açısından önemi de değerlendirilmiştir. Biz de çalışmamızda hastaları hastalığın seyri üzerinde etkin faktörlerine göre; evre, grade, tümör büyüklüğü, odak sayısı ve tümörün primer veya sekonder oluşu açısından farklı gruplara ayırarak bu grupları kendi içinde karşılaştırdık. Sadece tümör büyüklüğü açısından serum düzeylerinde test pozitifliği yönünden anlamlı farklılıklar gözledik. Bu grupta <3 cm tümörlerinin hiçbirinde test pozitif değilken, >3 cm tümörlerde %24.4 oranında pozitif değerler gözledik. Diğer risk faktörlerinin tamamında, risk arttıkça pozitiflik oranları artmış ancak istatistiksel anlamlılık bulunamamıştır. Bununla beraber; Kurokawa ve arkadaşları 43 vakalık se-

rilerinde tümör boyutu, evresi ve tümörün farklılaşma derecesi (grade) yönünden korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir⁸. İshii ve arkadaşları ise 64 vakalık çalışmalarında yüksek evreli tümörlerde daha yüksek serum CA 19-9 değerleri bildirmişler ve tümör büyüklüğü ile serum düzeyleri arasında korelasyon olduğunu da göstermişlerdir⁶.

Sashide ve arkadaşları 164 vakalık ve yalnızca prognostik değerleri yönünden karşılaştırma yaptıkları serilerinde serum CA 19-9 düzeyleri yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklar bildirirken, test pozitifliği yönündense yalnızca metastaz varlığı açısından anlamlı farklılık gösterebilmişlerdir⁹.

Bizim hasta serimizde ortalama 10,1 aylık takip periyodunda nüks gelişen 14 hastanın ortalama serum CA 19-9 düzeyleri, nüks gelişmeyen hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu da serum CA 19-9'un yüksek düzeylerinin nüks gelişimini tahmin etmede kullanılabileceğini düşündürmektedir. Sashide ve arkadaşları serilerinde, 136 hastayı ortalama 40 ay takip etmişler ve serum CA 19-9 pozitifliği bulunan grupta anlamlı derecede prognoz daha kötü olduğunu bildirmişlerdir. Testin pozitif olduğu grupta %55,9, negatif olduğu grupta ise %85,9'luk 5 yıllık sağ kalım oranları bildirmişlerdir⁹. Ancak bizim hasta sayımızın az olması ve ortalama takip süresinin nispeten kısa olması serum CA 19-9'un hastalığın seyri açısından değeri hakkında kesin bir yargıda bulunmamızı engellemektedir. Takip süresinin uzatılarak yaşam süresi yönünden yeni çalışmaların yapılması gerekliliği de ortadadır. Elde edilen ortalamalardaki yüksek standart deviasyon değerleri de göz önüne alındığında, düşük görünen test güvenilirliğinin, olgu sayısına bağlı olarak yükseltilebileceği kanaatindeyiz.

Serum CA 19-9 düzeylerinin tümör büyüklüğü ve nüks gelişimi yönünden hastalığın seyri açısından değeri olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte, kısa takip süresine sahip olduğumuz göz önüne alınırsa, risk faktörlerinin analizi için daha geniş serilere ve literatürde bildirilen sınır değer için ürotelyal tümörler için yeniden sorgulanmasına ihtiyaç olabilir. Ancak benin hastalık eşliğinde hematüri ile başvuran hastalarda hiç pozitif değer olmamasına rağmen, mesane tümörü varlığında testin pozitif bulunması, tanılabilirliği ve tümör varlığıyla ilgili olarak bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

ğıyla ilgili olarak bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

- 1- **Tinzi M, Marberger M:** Urinary markers for detecting bladder cancer. EAU Update Series vol. 1: 64-70, 2003.
- 2- **Casetta G, Piana P, Cavallini A, et al:** Urinary levels of tumour associated antigens in patients with neoplastic and non neoplastic urothelial abnormalities. Br J Urol. 7: 60-64, 1993.
- 3- **Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al:** Colorectal carcinoma antigen detected by hybridoma antibodies. Somat Cell Genet. 5: 957-972, 1979.
- 4- **Abel PD, Cornell C, Baumah PK, et al:** Assessment of serum CA 19.9 as a tumor marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. BJU. 59: 427-9, 1987.
- 5- **Megnani JL, Nilsson B, Brockhaus M, et al:** A monoclonal antibody-defined antigen associated with gastrointestinal cancer is a ganglioside containing sialylated lacto-N-fucopentaose II. J Biol Chem. 257: 14365-14369, 1982.
- 6- **Ishii T, Iwasaki H, Kikuchi M:** Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in urinary tract cancer. Pathol Clin Med. 6:1193-1200, 1988.
- 7- **Kagawa S, Tanaka T, Sumiyoshi Y, et al:** Measurement of carbohydrate antigen (CA 19-9) levels in serum for urological malignancies. Nishinohon J Urol. 49: 1395-1398, 1987.
- 8- **Kurokawa K, Kurihara J, Nakata S, et al:** The clinical significance of carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) in transitional cell cancer of urinary tract. Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi. 84: 1074-1081, 1993.
- 9- **Sashide K, Isobe H, Wakumoto Y, et al:** CA 19-9 as a serum marker for poor prognosis in urethelial carcinoma. Urol Int. 72: 112-117, 2004.
- 10- **Denholm SW, Conn IG, Mewsam JE:** Morbidity following cystoscopy: Comparison of flexible and rigid techniques. Br J Urol. 66: 152-4, 1999.
- 11- **Wiener HG, Remkes GW, Schatzl G, et al:** Quick staining urinary cytology and bladder wash image analysis with an integrated risk classification. Cancer. 87: 263-9, 1999.
- 12- **Pectasides D, Bafaloucos D, Antoniou F, et al:** TPA, TATI, CEA, AFP, beta-HCG, PSA, SCC and CA 19-9 for monitoring transitional cell carcinoma of the bladder. Am J Clin Oncol. 19: 271-7, 1996.
- 13- **Giannopoulos A, Manousakas T, Mitropoulos D, et al:** Comparative evaluation of the BTAtat test, NMP22 and voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder tumors. Urology. 55: 871-875, 2000.
- 14- **Duffy MJ:** CA 19-9 as a marker for gastrointestinal cancers: A review. Ann Clin Biochem. 35: 364-70, 1998.
- 15- **Kikuno N, Urakami S, Shigeno K, et al:** Urachal carcinoma associated with increased carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen. J Urol. 166: 604, 2001.
- 16- **Kuroda N, Hayashi Y, Nishida Y, Itoh H:** Combined small and transitional cell carcinoma of the urinary bladder with CA 19-9 production. Pathol Int. 49: 462-7, 1999.
- 17- **Ohnita T, Sakai H, Matsuo M, et al:** Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder with elevated serum carbohydrate antigens 19-9 and 50. J Urol. 159: 1641, 1998.

YORUM

Kanser olgularında tanı konulmasını %100 güvenilirlikte sağlarken hastalığın evresi ve hastanın hastalığın seyri konularında önemli bilgiler sağlayabilecek tümör belirleyicilerin tanımlanması hekimler için büyük önem taşımaktadır. Bu amaca yönelik çalışmaların başarıya ulaşması ise ancak geçerli bir hipotez ve güçlü bir çalışma tasarımı ile mümkün olabilecektir. Aksi takdirde elde edilen sonuçların bilimsel ortamda arkası gelmeyen iyi niyetli çabalardan öteye geçmesi olası değildir.

Literatürde mesane tümörü olgularında serum karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) düzeyinin tanıs ve prognostik rolünün araştırıldığı değişik çalışmalar bulunmaktadır. Ülkemizde gerçekleştirilen bu çalışma da dahil olmak üzere bugüne kadar gerçekleştirilen tüm çalışmalarda ulaşılan sonuç ne yazık ki serum CA 19-9 düzeyinin yakın yada uzak gelecekte üroloji pratiğinde önemli bir rol oynayabileceği beklentisini karşılamaktan uzaktır. Bu yetersizliğin nedenleri birkaç başlık altında toplanabilir.

Çalışmalarda da gösterildiği gibi tümör hastalarının serum CA 19-9 düzeyleri kontrol grubunu oluşturan kişilerde elde edilen değerlerle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık ortaya çıkmaktadır. Bununla beraber, tümör hastalarında pozitif serum CA 19-9 düzeyi tanımlaması için 37U/ml eşik değeri kullanıldığında tümör belirleyicinin gücü ortadan kalkmaktadır. Serum CA 19-9 için eşik değerin 37U/ml olarak alındığı bu çalışmada da belirleyici sadece %17.5 olguda tanıs anlamda yol gösterici olabilmektedir.

Mesane tümörlerinde hastaların prognozunu öngörmede ve hatta yüzeysel tümörlerde adjuvant intravezikal tedavinin gerekliliğini belirlemede kullanılan başlıca göstergeler tümörün derecesi, evresi, boyutu, tümör sayısı ve tümör nüksüdür. Geçerliliği güncel üroloji kılavuzlarınca da kabul edilen bu göstergelerle serum CA 19-9 düzeyi arasındaki ilişkiye bakıldığında son derece çarpıcı sonuçların ortaya çıktığı görülecektir.

Çalışmada ortaya konulan serum CA 19-9 düzeyinin tümörün invazif doğasından olumsuz etkilendiği bulgusu literatürde de gösterilmiştir. Mesane tümörü örnekleri CA 19-9 boyaması yapılarak incelendiğinde yüksek dereceli ve invazif özelliğe sahip tümörlerde boyanma daha az olmaktadır¹. Bu aşamada serum CA 19-9 düzeyi ile tümör derecesi ve evresinde negatif bir ilişkiden söz edilebilirse de, bu durumda 37U/ml eşik değerin yetersizliği bir defa daha gündeme gelecektir. Çünkü derece I-II tümörlerle derece III tümörler ve Ta-T1 tümörlerle T2≤ tümörler karşılaştırıldıklarında bu eşik değerin istatistiksel olarak anlam taşımadığı saptanmıştır.

Mesane tümörleri için önemli bir diğer prognostik belirleyici ise tümör boyutudur. Çalışmada serum CA 19-9 düzeyi ve tümör boyutu arasındaki ilişkinin istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirlenmiştir. Bu sonuca göre, tümör boyutu 3cm< olan sadece %24.4 hastada belirleyicinin 37U/ml olan eşik değeri aşarak pozitif konuma geçtiği görülmektedir. Bu durumda, tümör boyutu <3 cm olan %75.6 olguda belirleyici işlevsiz kalacaktır. Kabaca her dört hastadan sadece birisi için geçerli olabilecek bir eşik değerin tüm hastalara uygulanabilir hastalığın seyri açısından gösterge olarak kullanılması kabul edilebilir olmaktan uzaktır.

Tümör nüksünün mesane tümörlerinin doğal seyri üzerindeki olumsuz etkileri hastaların prognozunu belirlemede mutlaka dikkate alınmalıdır. Ne yazık ki bu konuda da 37U/ml eşik değer yetersiz kalmaktadır. Çalışma verilerine göre birincil ve ikincil mesane tümörüne sahip hastalar arasında bu eşik değer kullanıldığında istatistiksel bir farklılık yakalanamamaktadır.

Çalışmada belirleyicinin olası tümör nüksünü öngörme gücü de sorgulanmıştır. Verilere göre izlem sırasında nüks saptanan %35.7 olguda 37U/ml eşik değeri aşılmaktadır. Ancak yine çalışma bulgularına göre izlem süresince nüks saptanmayan %11.6 hastada da eşik değer geçilmektedir. Elde edilen sonuçlar bir defa daha, kullanılan eşik değerin geçerli olmaktan ne kadar uzak olduğunu gözler önüne sermektedir. Mesane tümörü tanısı koyma aşamasında sadece %17.5 olguda pozitif olan bir eşik değer nüks öngörüsünde %11.6 oranında hatalı sonuç ortaya koyuyorsa bu değer güvenilir ve geçerli olduğunu kabul etmek çok iyi niyetli bir yorum olacaktır.

Bu karmaşık durumların çözümüne hizmet edebilecek bir çıkış noktası özellikle radikal sistektomi yapılan hastaların cerrahi sonrası CA 19-9 düzeylerinin ölçümü ve operasyon öncesi değerlerle karşılaştırılmasıyla sağlanabilirdi. Çalışmanın tasarlanması aşamasında bu önemli noktanın göz ardı edilmiş olması üroloji literatürü için ciddi bir kayıptır.

Sonuç olarak; kontrol grubunda pozitif serum CA 19-9 düzeyinin %0 olmasına karşın tümör olgularında %17.5 oranında pozitiflik hastalığın prognozunu öngörme gücünün sorgulandığı bir belirleyici için yeterli değildir. Eğer tümörü olan tüm hastalarda serum CA19-9 düzeyi eşik değerin üzerine çıkamıyorsa ve benin

patolojisi olanlarda sadece artışın düzeyi ile istatistiksel bir farklılık oluşabiliyorsa, 37U/ml eşik değerinin mutlaka tekrar değerlendirilmesi gereklidir. Yazarlar tarafından böyle bir sorgulama yapılabilmiş olsaydı çalışma güncel pratik için çok daha değerli olabilecekti. Makalenin tartışma bölümünde yazarların sık sık vurguladıkları yetersiz hasta sayısı, izlem süresinin yeterince uzun olmaması ve araştırmanın tasarlanma sorunları çalışmanın bilimsel gücünü olumsuz etkilemiştir. Olumsuzluklarına rağmen çalışmanın mesane tümörü olgularına farklı bir bakış açısı getirmesi önümüzdeki dönemlerde gerçekleştirilecek çalışmalara basamak oluşturacaktır.

Saygılarımla,

Dr. Çağ ÇAL

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KAYNAKLAR

- 1- **Chuang CK, Liao SK:** Evaluation of CA19-9 as a tumor marker in urothelial malignancy. Scand J Urol Nephrol 38: 359-365, 2004.

YORUM

CA 19-9 DEK'li hastalarda tanısal ve prognostik değeri 1980'li yıllardan sonra araştırılmış ve net yorumlar yapılamamıştır. Literatürde yapılan çalışmaların sayısı sınırlı olup bunların bir kısmı olgu sunumu şeklindedir. Bu yayınlardan ve en güncel olanında CA 19-9'un enfeksiyon varlığında yüksek yalancı pozitifliğinden bahsedilmektedir¹. Yazarlar çalışmalarında bundan konuya hiç değinmemişlerdir. Konuya genel olarak yaklaşıldığında CA19-9'un DEK'li hastaların takibinde ve prognozu tayininde rutin kullanılabilir bir belirleyici olmadığı açıktır.

Saygılarımla,

Dr. Bülent SOYUPAK

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi

Üroloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi

KAYNAKLAR

- 1- **Chuang CK, Liao SK:** Evaluation of CA19-9 as a tumor marker in urothelial malignancy. Scand J Urol Nephrol 38: 359-365, 2004.