

ÜROEPİTEL TÜMÖRLERDE, TÜMÖR BELİRLEYİCİSİ OLARAK B-HCG VE CEA'İN DEĞERİ

THE VALUE OF B-HCG AND CEA AS A TUMOR MARKER FOR UROEPITHELIAL TUMORS

İNÇİ,O.(*), ÇAKIR,E.(**), EROL,H.(*), ÇAKIRLI,G.(**)

(*)Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı
(**) Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı

ÖZET

Kanserli hastanın erken tanısı, tümörün evrenmesi, tedavinin programlanması, tedaviye yanıtın ve metastazın değerlendirilmesinde tümör belirleyicilerinin özel bir değeri vardır. Mesane tümörü gibi, oldukça sık görülen ve nüks riski yüksek bir patoloji için bu değer daha da anlamlıdır.

Böylece Mart 90-Kasım 91 tarihleri arasında Üroloji Anabilim Dalında mesane tümörü tanısı ile tedavi edilen 14 olguda B-hCG ve CEA'nin tümör belirleyicisi olarak önemi ve yeri araştırıldı.

Her iki tümör belirleyicisinin serum seviyeleri, gerek kontrol grubu ile gerekse de kendi içinde ameliyat öncesi ve sonrası olmak üzere karşılaştırıldı. Ayrıca çalışma grubu içinde bu değerlerin tümörün evre, grade, sayı ve tipine göre gösterdikleri değişim incelendi.

Sonuçta, CEA'nin hem kontrol grubu ve çalışma grubu arasında hem de ameliyat öncesi ve sonrası değerleri arasında anlamlı farklılıklar gösterdiği, B-hCG'nin ise sadece ameliyat öncesi ve sonrası değerleri arasında fark olduğu görüldü. Her iki tümör belirleyicisinin de, tümörün evre, grade, tip ya da sayısına göre anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü.

CEA'nin değişici epitel hücreli mesane karsinomlarının tanısında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceği, CEA ve B-hCG'nin her ikisinin de operasyon sonrası hasta izlenmesinde yardımcı olabildiği sonucuna varıldı.

SUMMARY

Tumor markers have a special value in the early diagnosis of cancer patients, in tumor staging, in programming the therapy, in assessing both the answer to the therapy and metastasis. In pathologies, with high frequency and recurrence rate, like bladder cancer, this value is more significant.

So, in 14 cases, who were treated for bladder cancer in the Urology Department, between March/90 and November/91, B-hCG and CEA are evaluated for their importance as a tumor marker.

Serum levels of both markers are compared with control groups and also studied between values in pre, and postoperative periods. In addition, the relation with tumor grade, stage, multiplicity and type is investigated.

So, CEA is found to be an adjunctive method in the diagnosis of bladder cancers, and both CEA and B-hCG, for the follow-up of these patients.

GİRİŞ

Kanserden ölümler, bir çok yeni tedavi metodu ve yeni ajana rağmen, ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu sorunun çözülmesinde, şüphesiz en başarılı yaklaşım, riskli popülasyonun tanınması ve korunması, erken tanı, uygun ve etkin tedavinin yanısıra, tedavi sonrasındaki rezidiv, metastaz ve nüks gibi patolojilerin tanınabilmesidir.

Tümör belirleyicileri, tanı konulmasında başlangıçta ümedilen hassasiyet ve özgüllüğü ne yazık ki sağlayamamışlar ve yerlerini gelişen teknolojinin yeni olanaklarına bırakmışlardır. Ancak tedavinin izlenmesinde ve prognozun tayinindeki yararları halen genel kabul görmektedir. Konu, üroepitelial tümörler olduğunda, bu yararın anlamı daha da artacaktır.

HCG, trofoblastik tümörlerin varlığının en kesin delili kabul edilen bir glikoproteindir. Değişik tümörlerde % 56 ile % 94 arasında artış gösterdiği bildirilmiştir. Bunun dışında, gastrointestinal sistemin inflamatuvar hastalıklarında, peptik ülser ve siroz gibi patolojilerde de hafif bir artış olduğu saptanmıştır.

CEA, hemen hemen bütün ekstrasellüler vücut sıvılarında tesbit edilebilen bir glikoproteindir. Gastrointestinal sistemin tümörlerinin yanısıra, peptik ülser, hepatit, obstrüktif sarlıklar ve ayrıca pnömoni, amfizem, bronşit gibi bir çok malign olmayan durumda da yükselmektedir.

Değişici epitel hücreli karsinom olgularının tanı ve takibinde bu iki tümör belirleyicisinin değerini araştırmak üzere bu çalışmayı düzenledik.

MATERYAL VE METOD

Çalışmaya Mart 1990-Mayıs 1991 yılları arasında Anabilim Dalımızda mesane değişici epitel hücreli karsinom nedeniyle tedavi edilen, biri

kadın 14 olgu dahil edildi. kontrol grubu olarak SSK Edirne Hastanesi laboratuvarında, değişik kliniklerde tetkikleri istenen ve en az 10 rutini normal çıkmış olan ve infeksiyon ya da malignitesi olmayan 14 olgu seçildi.

Tümörlü olgularda ameliyat öncesi aç karnına kan örneği alındı ve ameliyat sonrası 1. ve 3. haftalarda tekrarlandı. Kontrol grubunda ise bir kez aç karnına kan örneği alındı.

B-HCG için Amersham firmasının Amerlex-M B-hCG RIA (kod:IM. 3091/IM. 3094) kullanıldı. CEA içinse Amersham firmasının Amerwell CEA Assay (monoclonal) kiti (kod:IM.3510) kullanıldı. Ölçümleri ve değerlendirme Biyokimya Anabilim Dalı'nda, aynı kişi gerçekleştirdi. Çalışma grubu öncelikle ameliyat öncesi değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı. Daha sonra, çalışma grubu, kendi içinde, tümör makroskopisi, tümör odak sayısı, tümörün gradesi ve evresi yönünden alt gruplara ayrılarak karşılaştırıldı. Ayrıca, çalışma grubunun ameliyat öncesi ve sonrası değerleri karşılaştırıldı. Son olarak, çalışma grubunun ameliyat sonrası değerleri ile kontrol grubu arasında karşılaştırma yapıldı.

Bulguların istatistiksel olarak değerlendirilmesinde, çalışma ve kontrol grubunu oluşturan olgu sayısı 30'dan az olduğu varyansların homojen olmaması ve normal dağılıma uymamaları dolayısıyla parametrik olmayan testler kullanıldı.

NO	İSİM	YAŞ/CİNS	TÜMÖRÜN				serum B-hCG mIU/ml		serum CEA ng/ml	
			TİPİ	SAYISI	GRADE	EVRE	preop	postop	preop	postop
1	A.O.	80/E	papiller	2	III	T1	4	4	4.5	2.9
2	İ.S.	44/E	papiller	2	II	T1	4.1	4	1.9	0.9
3	Ö.E.	54/E	papiller	1	II	TA	4.2	2.2	5	3.1
4	S.Ç.	62/K	papiller	2	II	T2	5	3	4.9	3.0
5	E.Ö.	54/E	papiller	2	II	Ta	3.2	2.7	3.1	0.3
6	O.C.	75/E	papiller	multiple	II	Ta	1.7	1.6	1.8	0.5
7	Ş.Ç.	69/E	papiller	multiple	I-II	Ta	4.7	4.2	3.5	2.9
8	A.S.	70/E	papiller	1	II	Ta	2.1	1.2	1.1	1.0
9	A.K.	72/E	papiller	1	I-II	T4a	1.3	1	0.7	0.3
10	O.F.	45/E	İnfiltran	multiple	IV	T2	6.5	5.1	8.5	3.4
11	İ.O.	65/E	infiltran	multiple	II-III	Ta	4.5	4.3	3.5	1.2
12	F.T.	49/E	papiller	1	I	Ta	1	1	2.6	2.7
13	Ş.Ö.	76/E	infiltran	multiple	IV	T3b	1	1	2.9	2.9
14	M.E.	67/E	infiltran	multiple	III	T3b	1	1	2.6	2.5

Tablo-1: Çalışma grubunun demografik özellikleri, tümör özellikleri ve araştırılan tümör belirleyicilerinin ameliyat öncesi ve sonrası serum seviyeleri.

BULGULAR

Çalışma grubumuzun demografik özellikleri tablo:1'de, kontrol grubununkilerse tablo:2'de gösterilmiştir.

Tablo:2 Kontrol grubunun demografik özellikleri ile serum B-hCG ve CEA seviyeleri

NO	İSİM	YAŞ CİNS	serum B-hCG	serum CEA
1	P.S.	65/K	1.5	0.7
2	M.A.	71/K	1.7	1.5
3	K.S.	59/K	1.0	1.4
4	Ö.D.	48/E	2.8	0.9
5	A.S.	75/E	1.7	1.3
6	M.K.	60/E	1.6	1.0
7	N.E.	44/E	1.9	0.3
8	A.K.	71/E	1.4	1.4
9	İ.C.	39/E	1.8	1.8
10	S.G.	75/E	1.9	1.0
11	H.K.	35/E	1.5	1.7
12	H.Ç.	45/E	2.8	0.9
13	F.B.	71/E	3.4	0.7
14	N.G.	47/E	1.3	1.2

Çalışma grubumuzun tümör özellikleri de tablo: 1'dedir. Buna göre tümör, % 71.4 papiller, % 14.3 infiltran ve % 14.3 papiller-infiltran tiptedir. % 42.8 olguda multiple, % 28.6 olguda 2 odak halinde ve % 28.6 olguda da soliter tümör saptanmıştır. Olguların % 7 si grade I, % 57 si grade II, % 21 i grade III ve % 15 i de grade IV dür. Olguların % 50 sinde tümör evresi Ta, % 14 ünde evre T1, % 14 ünde evre T2, % 14 ünde evre T3b ve % 7 sinde evre T4a dır.

Cerrahi yöntem % 64 transüretal, % 36 açık girişim şeklindedir. 3 olguda, biri transüretal olmak üzere eş zamanlı prostatektomi de uygulanmıştır. Bir olguda parsiyel sistektomi ve bir diğer olgu da ise üreterocutaneostomi uygulanmıştır.

Ameliyat öncesi serum B-hCG düzeyleri, çalışma ve kontrol gurubu karşılaştırıldığında farklı bulunmadı.(Mann Whitney U testi, Z= 1.562. P=0.118.p>0.05). CEA'in, ameliyat öncesi serum düzeyleri ise çalışma grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek bulundu.(Mann Whitney U testi, Z=3.607.P=0.003. P<0.05).

Tablo:3 Çalışma grubunun operasyon öncesi; CEA veB-hCG düzeylerinin kontrol grubu ile karşılaştırılması

	CEA			B-hCG		
	n	x	SD	n	x	SD
Çalışma	14	1.129	0.420	14	1.879	0.667
Kontrol	14	3.329	1.980	14	3.164	1.799

Mann Whitney-U

CEA Z= 3.607

p< 0.05

B-hCG Z= 1.562

p> 0.05

Çalışma grubunu oluşturan, 10 papiller ve 4 infiltran özellik taşıyan tümör, bu farklılıkları yönünden birbirleriyle karşılaştırdıklarında gerek B-hCG, gerekse CEA düzeyleri arasında bir fark olmadığı görüldü. Bu karşılaştırmaların sonuçları tablo :4 de gösterildi.

Tablo 4: Olgularda tümör tipine bağlı olarak CEA ve B-hCG düzeylerinin karşılaştırılması

	CEA		B-hCG	
	n	x	n	x
Papiller	10	2.91	10	3.13
İnfiltran	4	3.90	4	3.25

Mann Whitney-U

CEA Z= 0.849

p> 0.05

B-hCG Z=0.141

p> 0.05

Tümör odak sayısı esas alınarak yapılan karşılaştırmada da, her iki tümör belirleyicisinin serum değerleri arasında bir fark görülmedi. Bu karşılaştırmalar tablo :5 de özetlendi.

Tablo: 5 Olgularda, odak sayısına göre CEA ve B-hCG düzeylerinin karşılaştırılması

	CEA		B-hCG	
	n	x	n	x
Odak sayısı				
1	4	2.3	4	2.15
2	4	3.6	4	4.07
Multiple	6	3.8	6	3.23

Kruskall Wallis varyans analizi

CEA T= 4.679

p> 0.05

B-hCG T= 1.624

p> 0.05

Aynı şekilde çalışma grubu grade açısından kategorize edilerek karşılaştırıldığında da, serum B-hCG ve CEA değerleri arasında bir fark saptanmadı.(Tablo:6).

Tablo : 6 Olgularda grade'lere göre ortalama serum CEA ve B-hCG düzeyleri

GRADE	CEA		B-hCG	
	n	x	n	x
I	1	2.6	1	1
II	8	2.75	8	3.28
III	3	3.5	3	3.16
IV	2	5.7	2	3.75

Kruskall Wallis varyans analizi

CEA T= 1.892

p> 0.05

B-hCG T= 2.057

p> 0.05

Çalışma grubunu oluşturan değişici epitel hücreli kanserleri, yüzeysel derin ve metastatik diye sınıflayarak karşılaştırdığımızda, bu alt gruplar arasında, çalıştığımız tümör belirleyicilerinin serum seviyeleri farklılık göstermediler. (Tablo :7).

Tablo-7: Olgularda tümörün evresine göre CEA ve B-hCG düzeylerinin karşılaştırılması.

	CEA		B-hCG	
	n	x	n	x
Yüzeysel	8	2.64	8	2.89
Derin	5	3.4	5	2.94
Metastatik	1	8.50	1	6.50

Kruskall Wallis varyans analizi

CEA T= 3.510

p> 0.05

B-hCG T= 2.874

p> 0.05

Ameliyat öncesi ve sonrası değerler dikkate alındığında, B-hCG ve CEA değerlerinin, ameliyat sonrasında anlamlı ölçüde düşük olduğu saptandı. (Tablo :8).

Tablo-8 : Olgularda operasyon öncesi ve sonrası CEA ve B-hCG düzeylerinin karşılaştırılması.

	CEA			B-hCG		
	n	x	SD	n	x	SD
PRE-OP	14	3.329	1.980	14	3.164	1.799
POST-OP	14	1.971	1.183	14	2.593	1.497

Wilcoxon Testi

CEA Z= 2.970

p< 0.05

B-hCG Z= 2.803

p> 0.05

Çalışma grubunun ameliyat sonrası değerleri ile kontrol grubunun değerleri karşılaştırıldığında, her iki tümör belirleyicisinin de istatistiksel anlamlı bir farklılık göstermediği görüldü. Tablo:9.

Tablo-9: Olgularda ve kontrol grubunda, tedavi sonrası CEA ve B-hCG düzeylerinin karşılaştırılması.

	CEA			B-hCG		
	n	x	SD	n	x	SD
Çalışma	14	1.129	0.420	14	1.879	0.667
Kontrol	14	1.971	1.183	14	2.593	1.497

Mann Whitney-U

CEA Z= 1.539

p> 0.05

B-hCG Z= 0.712

p> 0.05

TARTIŞMA

Tümör tanısı ve prognoz tayininde tümör belirleyicileri son yıllarda birçok çalışmacı tarafından araştırılmıştır.

Kawamura (4) 1978 de „primer ve metastatik mesane tümürlü olgularda doku hCG düzeyinin yüksek olduğunu bildirmiştir. Buna paralel olarak Wurzel (2) 1987 de hCG düzeylerinin ileri evre değişici epitel hücreli karsinom olgularında belirgin bir artış gösterdiğini saptamıştır.

CEA, normal üroepitel hücresinde bulunmazken, az farklılaşmış hücrelerde % 60 oranında raslanmaktadır (3). Dexeus (1) da ilerlemiş mesane kanserleri için CEA'nin yararlı olabileceği kanısındadırlar.

Alıcı (5) ve arkadaşları, çalışmalarında, B-hCG'in özgül olmamakla beraber, mesane tümörü evrelendirilmesi ve tedavinin planlanmasında yardımcı bir yöntem olarak kullanılabileceğini düşünmektedirler. Baltacı (6) ve arkadaşları da, özellikle doku hCG'nin, grade II ve III olgularda % 100 oranında yükselme gösterdiklerini, serum değerlerindeki artışın bu derece anlamlı olmadığı sonucuna varmışlardır. Küllü (8) de doku hCG'nin, tümör farklılaşmasının güçlü bir belir-

teci olduğu kanısındadır. Erduran (7) ise uzak metastaz kliniği gösteremeyen olgularda, yükselen hCG düzeyinin, % 80 hassasiyet ile metastaz habercisi olduğunu gözlemlemiştir.

Bizim çalışmamızda, tümürlü grubun cerrahi tedavi öncesi ortalama serum B-hCG düzeyi, 3.164 mIU/ml, ortalama CEA düzeyi 3.329 ng/ml dir. Bu değerler kontrol grubunda B-hCG için 1.879 mIU/ml, CEA için 1.129 ng/ml olarak bulunmuştur.

Her iki parametrede de kontrol grubuna göre artış olduğu ancak sadece CEA düzeylerindeki artışın istatistiksel değeri olduğu görülmüştür. Her iki tümör belirleyicisinin serum seviyeleri de ameliyat sonrasında, ameliyat öncesine göre anlamlı ölçüde düşüş göstermiştir.

Sonuç olarak, tanının desteklenmesinde, CEA'nin, yararlı olabileceğini, operasyon sonrası takiplerde ise her iki tümör belirleyicisinin de kullanılabilceğini düşünüyoruz. Ancak, her iki parametrenin de tümörün evre, grade, multibilite ya da tip yönünden yol gösterici olmadığı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Dexeus, F., et al.: Carcinoembryonic antijen and B-human chorionic gonadotropin as serum markers for advanced urothelial malignancies. The Journal of Urology, 136:404-409, 1986.
2. Wurzel, R.S., et al.: Ectopic production of human chorionic gonadotropin by poorly differentiated transitional cell tumors of the urinary tract. The Journal of Urology, 137: 502-503, 1987.
3. Boileau, M., et al.: Bladder cancer detection and surveillance: Carcinoembryonic antigen as a monitor of neoplastic transformation. J.Surg. Oncol., 35:120-123, 1987.
4. Kawamura, J., et al.: Bladder carcinoma associated with ectopic production of gonadotropin. Cancer, 42:2773-2780, 1978.
5. Alıcı, B., Akaydin, A.: Mesane tümürlü hastalarda marker olarak B-hCG. Türk Üroloji Dergisi kongre Özel Sayısı, sayfa:94, 1991.
6. Baltacı, L., Özkardeş, H. : Mesane tümörlerinde B-hCG'in önemi. Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, sayfa:95, 1991.
7. Erduran, D. Demirci, M.: Mesane kanserlerinde serum B-hCG ve CEA ölçümlerinin değeri. Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, sayfa:104, 1991.
8. Küllü, S., Türkeri, L.: Mesane kanserlerinde ektopik hCG yapımının prognostik değeri. Türk Üroloji Dergisi Kongre Özel Sayısı, sayfa:99, 1991.