

* Anahtar Kelimeler: Mesane kanseri, tümör belirteçleri, CA 19-9, CA 125; Key Words: Bladder cancer, tumor markers, CA 19-9, CA 125; Alındığı Tarih: 11 Mayıs 2004; Dr. Hüseyin Hameli, Dr. Burak Özkan, Prof. Dr. Ahmet Erözenci, Prof. Dr. Vural Solok: İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul; Yazışma Adresi (Address): Dr. Burak Özkan, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, 34303, Cerrahpaşa, İstanbul.

MESANE KANSERİ TANISINDA SERUM CA 19-9 VE CA 125 DÜZEYLERİNİN ROLÜ *

Hüseyin HAMELİ, Burak ÖZKAN, Ahmet ERÖZENCİ, Vural SOLOK

Background and design.- A non-invasive marker test for bladder carcinoma would not only decrease the cost, but also improve patient quality of life. For bladder carcinoma, tumor growth or invasion associated molecules may serve as markers and they may be detected non-invasively. Carbonhydrate antigen (CA) 19-9 and 125 are useful tumor markers for human cancer, especially in gastrointestinal and gynecologic malignencies. In this study, our aim is to determine the efficiancy of serum CA 19-9 and 125 levels for the detection of bladder carcinoma different from other studies. For this purpose, serum samples were obtained from 49 patients with bladder carcinoma and from 24 patients with benign prostate hyperplasia and 23 patients with nephrolithiasis. Approximately 2 ml serum sample was obtained and aliquated for electro-chemiluminesence immunoassay.

Results.- CA 19-9 was determined as positive for 6 patients in bladder carcinoma group. It was positive for 1 patient in the benign prostate hyperplasia and for 4 patients in the nephrolithiasis group ($p > 0.05$). CA 125 was determined as positive for only one patient in the bladder carcinoma group. 4 patients in the nephrolithiasis group had positive CA 125

level ($p > 0.05$). The overall sensitivity and specificity were % 12.2 and % 89.4 for CA 19-9. CA 125 has % 2 sensitivity and %91.5 specificity for bladder carcinoma.

Conclusion.- In the population tested, serum CA 19-9 and CA 125 determined as not effective in the diagnosis of bladder carcinoma with regard to the sensitivity and specificity values and they could not offer more sensitivity than the other tumor markers and/or cytology for bladder carcinoma.

Hameli H, Özkan B, Erözenci A, Solok V. The role of the serum levels of ca 19-9 and ca 125 in the diagnosis of bladder cancer. Cerrahpaşa J Med 2004; 35:

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD.) her yıl 54.000 yeni mesane kanseri vakası saptanmaktadır.¹ Transizyonel hücreli karsinoma (THK) mesane kanserlerinin % 90'nını oluşturmaktadır.^{2,3,4} Skuamöz hücreli karsinom ve adenokarsinomlar ise kalan % 10'luk kısmı meydana getirmektedir. Mesane kanserlerinde tedavi tipinin ve prognozunun belirlenmesinde en önemli etmenler tümör grade ve evresidir.^{5,6} Düşük grade'li tümörler (G1) mukozaya sınırlıdır (düşük evre: Ta) ve nadir progresyon gösterir (< 2%).^{2,7} Orta grade (G2) tümörler non-invaziv (Ta) tümörlerden lamina propria ve daha ileriye invazyon gösteren ($\geq T1$) tümörlere kadar gidebilir.² Karsinoma in situ haricindeki yüksek grade'li (G3) tümörlerin büyük kısmı ise evre T1 ya da daha ileri evrede tanımlanabilir.^{7,8} Mesane tümöründe takip, tümör nüksünün ve yeni gelişen tümörlerin belirlenmesi açısından önemlidir. Günümüzde mesane kanserinin tanı ve izleminde standart metodlar sistoskopi, idrar sitolojisi ve şüpheli alanların biyopsisidir.^{3,9} Ayrıca günümüzde kullanımda olan ya da rutin kullanıma girmeye çalışan çok sayıda tümör belirteçi de bulunmaktadır. Serum karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) özellikle gastrointestinal ve pankreatik tümörler için uzun yıllardır kullanılan bir serum belirteçidir.¹⁰ Serum karbonhidrat antijen 125 (CA-125) ise jinekolojik kanserlerin prognozu ve takibinde kullanılan glikoprotein yapıda bir

belirteçidir.¹¹ Bu çalışmada amacımız çeşitli kanserlerin tanı ve takibinde yıllardır kullanılan serum karbonhidrat antijenlerinin mesane kanseri tanısındaki yerini ve etkinliğini belirleyebilmektir.

MATERYAL VE METOD

Kliniğimizde, 2002 – 2003 yılları arasında prospektif, randomize olarak mesane kanseri tanısı alan, ortalama yaşları 60 olan (28 - 80) 49 hasta (38 erkek, 11 kadın) çalışma kapsamına alındı. Hastalarda mesane kanseri tanısı, genel anestezi ve/veya spinal anestezi altında sistoskopiye takiben gerçekleştirilen transüretral tümör rezeksiyonu (TUR-T) ve elde edilen materyallerin, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda incelenmesi ile konulmuştur. Mesane kanseri evrelendirmesi 1997 TNM sınıflamasına göre, tümör grade derecelendirmesi WHO – ISUP 1998 sistemine göre gerçekleştirildi.^{12,13} Kontrol grubu olarak, benin prostat hipertrofisi (BPH) tanısı alan 24 hasta ve böbrek taşı tanısı alan 23 hasta çalışmaya dahil edilmişlerdir. Hastaların herbirinden heparinize enjektör ile 2 cc kan alındı ve 3000 dak./devir ile santrifüj edilerek plazma ayrıştırıldı.

CA 19-9 Tayin yöntemi: 10 µl monoklonal CA 19-9 spesifik antikoru ayrıştırıldıktan sonra, Hitachi E 170 (Roche) modüler analizatörde, hazır kitler kullanılarak elektrokemoluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile serumda gerçekleştirilmiştir.

CA 125 Tayin yöntemi: 10 µl monoklonal CA 19-9 spesifik antikoru ayrıştırıldıktan sonra, Hitachi E 170 (Roche) modüler analizatörde, hazır kitler kullanılarak elektrokemoluminesans immunoassay (ECLIA) yöntemi ile serumda gerçekleştirilmiştir.

Buna göre; mesane kanseri olan ve kontrol grubu olarak belirlenen BPH'lı ve böbrek taşı olan hastalarda CA 19-9 ve CA-125 anlamlılığı açısından istatistiksel ilişki ki-kare testi kullanılarak araştırılmıştır. CA 19-9 ve CA- 125 belirteçlerinin sensitivite ve spesifiteleri ayrı ayrı hesaplanmıştır.

BULGULAR

THK tanısı alan 49 hastanın ortalama yaşı 60'dır.²⁸⁻⁸⁰ Hastaların transüretral tümör rezeksiyonu sonrasında patoloji örneklerinin incelenmesi sonucunda evre ve grade'lere göre dağılımları tablo 1'de gösterilmektedir. CA 19-9, mesane tümörü tanısı olan 49 hastanın 6'sında pozitif olarak saptanırken, kontrol grubunda 5 hasta da (böbrek taşı olan 4 hasta ve BPH olan 1 hastada) pozitif olarak saptanmıştır (p=0.199). CA 19-9 için duyarlılık 12.2 %, seçicilik 89.4 % olarak hesaplanmıştır (tablo 2). CA 125, mesane kanseri tanısı olan 49 hastanın sadece 1'inde pozitif olarak saptanmış, kontrol grubunda ise 4 hastada (hepsi böbrek taşı) pozitif olarak saptanmıştır, p= 0.805. Duyarlılık CA 125 için 2 %, seçicilik ise 91.5 % olarak hesaplanmıştır (tablo 3). CA 19-9 ve CA 125 için p değerleri sırası ile 0.199 ve 0.805 olup, CA 19-9 ve CA 125 için mesane kanseri açısından istatistiksel anlamlılık bulunmamıştır.

TARTIŞMA

Mesane tümöründe takip, tümör nüksünün ve yeni gelişen tümörlerin belirlenmesinde önemlidir. Günümüzde mesane kanserinin tanı ve izleminde standart metodlar sistoskopi, idrar sitolojisi ve şüpheli alanların biyopsisidir.^{3,9} Mesane kanseri tanısında altın standart olarak değerlendirilen sistoskopi ve biyopsi, invaziv, maddi yük getiren, yaşam kalitesini etkileyen ve potansiyel morbiditeye sahip işlemlerken, idrar sitolojisinin uygulaması kolay ancak düşük grade'li tümörlerin yakalamasındaki duyarlılığı düşüktür. Deneyimli bir sitopatoloğa ihtiyaç gösterir ayrıca kalitatif değil objektif bir yöntemdir. Mikroskopik sitoloji iyi diferansiye kanser hücrelerini normal hücrelerden her zaman ayırtedemez, bu yüzden sitoloji yüksek grade'li kanseri olan veya karsinoma in situ'su bulunan hastalarda daha duyarlıdır. Yüksek grade'li tümörlerde ise sitolojinin yanlış negatiflik oranı 20 %'dir.

^{3,9,14,15} Sitolojinin yüksek riskli populasyonlar haricinde tarama amacı ile kullanılması maliyet açısından uygun değildir.⁵ Sistoskopi ve sitolojinin eksikliklerinin olması, yüksek grade'li tümörlerin erken tanınmasındaki önem, yüksek riskli hastalarda tarama ihtiyacı, kanserin biyolojik davranışının belirlenmesi ve tümör nüksü ile yeni tümör oluşumunun saptanabilmesi açısından kanser belirteçlerine ihtiyaç bulunmaktadır.¹⁶ Bu amaçla mesane kanserinin tanısında, idrar örnekleri üzerinde kullanılabilen yeni testler geliştirilmektedir. İdrar bazlı bu testlerde mesane kanseri hücreleri ile ilişkili protein ve faktörlere ait moleküllerin, hücre ürünlerinin ya da ürolojik maligniteye bağlı reaksiyonlarda ortaya çıkan maddelerin saptanması amaçlanmaktadır.¹⁶ İdeal bir kanser belirleyicisinin özellikleri duyarlılığının ve özgüllüğünün yüksek olması, non-invaziv ve kolay uygulanabilen, aynı doğrulukla tekrar edilebilmesi (kendi içinde ve markalar arasında uyum) ve maliyet açısından da tolere edilebilen seviyelerde olmasıdır.¹⁶ Mesane kanseri tümör belirleyicilerinin kullanımı açısından tümör hücrelerinin direkt idrar ile temas halinde olması göz önüne alındığında şanslı bir kanser olarak nitelendirilebilse de mesane kanseri takip ve tanısında ideal bir tümör belirteçi olsaydı güncel takip yöntemlerinin morbiditesi azalabilir ve yaşam kalitesi yükselebilir; yüksek grade'li tümörler invazyon göstermeden tanınabilir, tedavi edilebilir böylece mesane kanserine bağlı mortalitede azalma gözlemlenebilirdi. Mesane kanseri tanısında bir testin değeri, duyarlılık, özgüllük ve yanlış tahmin değeri ile ilişkilidir. Duyarlılık, testin gerçekten hasta olanları yakalama oranı olarak tanımlanırken, özgüllük; testin gerçekten hasta olmayanları yakalama oranı olarak tanımlanır. İdeal bir tümör belirteçinin duyarlılık ve özgüllüğünün 100 %'e yakın olması gerekmektedir. Duyarlılığın tersi yanlış negatiflik olup, ideal bir tümör belirteçinde bu oranın 0 %'a yakın olması gerekmektedir. Özgüllüğün tersi ise yanlış pozitiflik olarak tanımlanır ve ideal tümör belirteçi için bu oranın da 0 %'a yakın olması gerekmektedir.^{1,2,16} Günümüzde çok çeşitli mesane tümörü belirteçi mevcut olup, bunlar içinde en sık

kullanılanlar; BTA Stat, BTA Trak, NMP 22, ACCU-DX, Immunosit, Telomeraz, HA-HAase ve Kuantosit karyometri sistemi olarak sıralanabilir. Bu tümör belirteçlerinin hepsi idrarda çalışabilmektedir. Bu belirteçlerin duyarlılıkları 65 % - 86 % arasında, özgüllükleri ise 59 % - 90 % arasında değişmektedir.¹ HA-HAase içlerinde duyarlılık ve özgüllüğü en yüksek test olarak görülmektedir (83 % ve 90 %).^{1,2} Bizim çalışmamızda diğer tümör belirteçlerinden farklı olarak CA 19-9 ve CA 125 idrar yerine serumda bakıldı. CA 19-9 için duyarlılık 12.2 %, özgüllük ise 89.4 % olarak, CA 125 için ise duyarlılık 2 %, özgüllük 91.5 % olarak hesaplandı. Bu değerlerin kanser tanısı ve kontrolünde yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmadıkları görülmektedir. CA 19-9 ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran başka çalışmalarda mevcut olup, Ohnito ve ark. mesanenin yüçük hücreli adenokarsinomları ile serum CA 19-9 arasında ilişki olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷ Kikuna ve ark. urakusun adenokarsinomları ile serum CA 19-9 düzeyleri arasında ilişki olduğunu ve bu tümörlerin takibinde CA 19-9'un yeri olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰ Bu çalışmalarda CA 19-9 'un mesane kanserinin diğer histolojik alt tipleri ile olan ilişkileri araştırılmıştır. Abel, mesane kanseri ile CA 19-9 arasındaki ilişkiyi araştırmış, 20 mesane kanserli hastanın 8'inde CA 19-9 düzeylerinde yükselme saptamıştır. Bu hastaların 2'sinde yüzeysel hastalık, 4'ünde metastatik hastalık, 2'sinde ise hastaliksız devam eden ve takibin 6. ayında nüks gösteren hastalardan oluşmaktadır. Ayrıca mesane kanseri grade'i ile CA 19-9 düzeyleri arasında da ilişki saptamadıklarını bildirmişlerdir.¹⁸ Guarnaccia ve ark. CA 125 düzeyleri ile urakus adenokarsinomları arasında anlamlı bir ilişki saptamışlar, urakus tümörlerinin takibinde bu belirteçin kullanılması gerektiğini belirtmişlerdir.¹⁹ CA 125 ile mesane kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran Izes ve ark. çalışmalarında; CA 125'in ilerlemiş (metastatik) ürotelyal malignansilerde yükseldiğini belirtmişler ancak mesane kanseri tanısı ve taramasında kullanılmayacağını bildirmişlerdir.¹¹ Bizim de sonuçlarımız bu çalışmalar ile paralellik göstermekte olup,

mesane kanseri tanısı koyduğumuz hastalar ile kontrol grubu olarak belirlediğimiz BPH'lı ve böbrek taşı olan hastalar arasında bu belirteçlerin serum düzeyleri arasında anlamlı farklılık olmadığını ($p>0.05$) saptadık.

SONUÇ

Az sayıda metastatik olgularda (gastrointestinal organlara) CA 19-9 ve CA 125'de anlamlı olarak yüksek değerler saptayan çalışmalar olsa da bizim sonuçlarımızda serum CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin mesane kanseri tanı ve takibinde sistoskopinin yerini alabilecek yeterli duyarlılık ve özgüllükten uzak olduğunu, sistoskopinin yerini alabilecek ideal tümör belirleyicisi özelliklerinin bulunmadığını düşünmekteyiz.

Tablo 1: Tümör grade ve T evresine göre hastaların dağılımı.

	Düşük grade (n)	Yüksek grade (n)
Ta	24	3
T1	9	4
T2	----	9

Tablo 2: Mesane kanseri hastalarının ve kontrol grubunun CA 19-9 pozitifliğine göre dağılımları.

	Mesane kanseri		Böbrek taşı		BPH	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
CA 19-9						
Negatif	43	87.8	19	82.6	23	95.8
Pozitif	6	12.2	4	17.4	1	4.2

Tablo 3: Mesane kanseri hastalarının ve kontrol grubunun CA 125 pozitifliğine göre dağılımları.

	Mesane kanseri		Böbrek taşı		BPH	
	(n)	%	(n)	%	(n)	%
CA 125						
Negatif	48	98	19	82.6	24	100
Pozitif	1	2	4	17.4	---	----

ÖZET

Mesane karsinomu için non-invaziv bir test yalnızca maliyetleri düşürmez aynı zamanda hastanın yaşam kalitesini de arttırır. Mesane karsinomu için tümör büyümesi ve invazyonu ile alakalı moleküller belirteç olarak kabul edilebilir ve non-invaziv olarak yakalanabilir. Karbonhidrat antijen (CA) 19-9 ve 125, insan kanserlerinden özellikle gastrointestinal ve jinekolojik kanserler açısından yararlı tümör belirteçleridir. Bu çalışmada amacımız serum CA 19-9 ve CA 125 düzeylerinin mesane karsinomu yakalanmasındaki etkinliğini değerlendirmektir. Bu amaçla mesane karsinomu olan 49 hasta, benign prostat hiperplazili 24 hasta ve nefrolithiazisli 23 hastadan yaklaşık 2 ml serum alınarak çalışılmıştır.

CA 19-9, mesane karsinomlu 6 hastada, benign prostat hiperplazili 1 hastada ve nefrolithiazisli 4 hastada pozitif olarak bulunmuştur ($p > 0.05$). CA 125, mesane karsinomlu sadece 1 hastada ve nefrolithiazisli 4 hastada pozitif olarak saptanmıştır ($p > 0.05$). CA 19-9 için sensitivite ve spesifite % 12.2 ve % 89.4 olarak, CA 125 için sensitivite ve spesifite ise % 2 ve % 91.5 olarak hesaplanmıştır.

Test yapılan popülasyonda serum CA 19-9 ve 125 düzeyleri sensitivite ve spesifite değerlerine göre mesane kanseri tanısında yeterli olabilecek düzeylere ulaşmamış, mesane kanseri tanısında kullanılan diğer tümör belirteçleri ve/veya sitolojiden daha sensitiv olarak kabul edilmemişlerdir.

KAYNAKLAR

1. Landis SH, Murray T, Bolden S. and Wingo PA. Cancer Statistics, 1998. CA Cancer J Clin, 1998; 48: 6-9.
2. Heney NM, Natural history of bladder cancer. Urol Clin North Am, 1992; 19: 429-432.

3. Soloway MS, The management of superficial bladder cancer. *Cancer*, 1980; 45: 1856-1858.
4. Murphy WM, Diseases of the urinary bladder, urethra, ureters and renal pelvis. In: *Urological Pathology*. Edited by W.M. Murphy. Philadelphia: W.B. Saunders Co, pp, 1989; 34-146.
5. American Joint Committee on Cancer, Staging of cancer at genito-urinary sites. In: *Manual for staging Cancer*, Ed. 3. Philadelphia: J.B. Lippincott Co, pp, 1988; 194-5.
6. Soloway MS. Invasive bladder cancer: selection of primary treatment, *Semin Oncol*, 1990; 17: 551-554.
7. Heney NM, Ahmed S, Flanigan MJ, Frable W, Corder MP, Haferman MD. and Hawkins IR. Superficial bladder cancer progression and recurrence. *J Urol*, 1983; 130: 1083.
8. Friedell GH, Soloway MS, Hilgar AG. and Farrow GM. Summary of workshop on carcinoma in situ of the bladder. *J Urol*, 1986; 136: 1047.
9. Weiner HG, Vooijis GP. and Van't Hof-Grootenboer B. Accuracy of urine cytology in the diagnosis of primary and recurrent bladder cancer. *Acta Cytol*, 1993; 37: 163.
10. Kikuno N, Urakami S, Shigeno K, Shiina H, Igawa M. Urachal carcinoma associated with increased carbohydrate antigen 19-9 and carcinoembryonic antigen. *J Urol*, 2001; 166: 604.
11. Izes JK, Dyer MW, Callum MG, Bankes P, Libertino JA, McCaffrey JA. CA 125 as a marker of tumor activity in advanced urothelial malignancy. *J Urol*, 2001; 165: 1908.
12. Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, Mostofi FK. The World Health Organization / International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the uriner bladder. Bladder Consensus Conference Comitee. *Am. J. Surg Pathol*, 1998; 22 : 1435-1448.

13. Sobin LH, Wittekind C. International Union Against Cancer (UICC). Urinary bladder. In TNM: Classification of Malignant Tumors. New York, Wiley- Liss, 1997; 187-190.
14. Murphy WM. Current status of urinary cytology in the evaluation of bladder neoplasms. Hum Pathol, 1990; 21: 886.
15. Droller MJ, Current concepts of tumor markers in bladder cancer. Urol Clin North Am, 2002; 29: 229.
16. Lokeshwar VB, Soloway MS. Current bladder tumor tests: Does their projected utility fulfill clinical necessity. J Urol, 2001; 165: 1067.
17. Ohnita T, Sakai H, Matsuo M, Hisamatsu H, Shimokawa I, Saito Y. Primary signet ring cell adenocarcinoma of the bladder with elevated serum carbohydrate antigens 19-9 and 50. J Urol, 1998; 159: 1641.
18. Abel PD, Cornell C, Buamah PK, Williams G. Assessment of serum CA 19.9 as a tumour marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. Br J Urol, 1987; 59: 427.
19. Guarnaccia S, Pais V, Grous J, Spirito N. Adenocarcinoma of the urachus associated with elevated levels of CA 125. J Urol, 1991; 145: 140.