

MESANE TÜMÖRLERİNDE KARBONHİDRAT ANTİJEN 19-9 (CA 19-9) VE TRANSFERRİNİN ÖNEMİ

THE SIGNIFICANCE OF CARBOHYDRATE ANTIGEN 19-9 AND TRANSFERRIN IN BLADDER NEOPLASMS

Yılmaz AKSOY, İsa ÖZBEY, Hülya AKSOY, Özkan POLAT, Yılmaz BAYRAKTAR

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji (YA, İÖ, ÖP, YB) ve Biyokimya (HA) Anabilim Dalları, Erzurum

Özet

Temmuz 1994-Şubat 1996 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Kliniğine mesane tümörü tanısıyla yatırılarak tedavi edilen 65 hasta ve 15 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunun serum ve idrarlarında karbonhidrat antijeni 19-9 (CA 19-9) ve transferrin (TRF) düzeyleri araştırıldı. CA 19-9 kemiluminescent metoduyla, transferrin ise spektrofotometrik metodla tayin edildi. Serum CA 19-9 evre T_{3b} tümörlerde yüksek bulundu. Serum TRF düzeyleri tümör evre ve grade'inden bağımsız olarak bulundu. İdrar TRF'i invaziv mesane kanserlerinde ve kötü diferansiye kanserlerde önemli derecede yüksek bulundu. Sensitivitesi % 29, spesifitesi % 80 olarak tesbit edildi. Serum ve idrar CA 19-9'un ve serum TRF'inin mesane tümör tanı ve takibinde önemi olmadığı, idrar TRF değerlerinin ise mesane tümürlü hastaların takibinde kullanılabileceği, ancak düşük sensitivite ve spesifitesi dolayısıyla kullanımının sınırlı kalacağı sonucuna varıldı.

Anahtar kelimeler: *Mesane Kanseri, Karbonhidrat antijen 19-9, Transferrin*

Summary

In this study, serum and urine carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) and transferrin (TRF) levels were measured in 15 healthy person (control group) and 65 patients with bladder tumor who were admitted and hospitalised in Urology Department, Medical School, Atatürk University between July 1994 and February 1996. CA 19-9 were measured by chemiluminescence method and TRF by spectrophotometric method. Serum CA 19-9 was high in stage T_{3b} tumors. Serum TRF levels were independent of tumor stage and grade. Urine TRF values were considerably increased in patients with invasive bladder and poorly differentiated cancers (sensitivity 29 % and specificity 80 %). We found that serum and urine CA 19-9 and serum TRF values were not significant in diagnosis and following-up of patients with bladder neoplasm. In conclusion, however, we believe that because of its low sensitivity and specificity, the usage of urine TRF values are limited in following-up of patients with bladder neoplasm.

Key words: *Bladder Neoplasms, Carbohydrate Antigen 19-9, Transferrin*

Tablo 1. Olguların Tümör Evrelerine ve Grade'lerine Göre Dağılımı

tümör evresi	n	%
evre T2	32	49.23
evre T2	9	13.85
evreT3a	13	20.00
evre T3b	6	9.23
evre T4	2	3.08
evre M1	3	4.61
toplam	65	100
tümör grade'i	n	%
grade-I	11	16.92
grade-II	32	49.23
grade-III	22	33.85
toplam	65	100

Giriş

Ürotelyal kanserlerin doğal seyirleri çok büyük varyasyonları içermekte olup, bu hastaların takibinde birçok prognostik tümör belirleyicisi araştırma konusu olmuştur. Ancak mesane kanseri için bugüne kadar yaygın klinik kullanım alanı bulabilmiş bir tümör belirleyicisi bulunamamıştır. Karbonhidrat antijen 19-9 (CA 19-9) ilk kez Koprowski tarafından insan kolorektal karsinoma hücrelerine (SW 1116) karşı immunize edilen bir fareden, myeloma hücreleri ve splenositlerinin somatik somatik hibridizasyonu ile üretilen murin monoklonal antikörle (1116 NS 19-9) belirlenmiş oligosakkarid yapısında bir antijendir (1,2). Fetusta; göz yaşı ve tükürük bezleri, solunum ve gastrointestinal sistem dokularında mevcuttur. Erişkinde ise, pankreas ve tükürük bezi kanal epiteli, safra kesesi ve endoserviks mukozasında bulunduğu immunohistokimyasal çalışmalarla ortaya çıkarılmıştır (1,3). Transferrin (TRF) 77.000 dalton molekül ağırlığı olan bir glikoprotein olup, testisler ve overler gibi endokrin glandlar, retikülo endotelial sistemin küçük bir kısmı ve karaciğerde sentez edilir (4). TRF, albumin, prealbumin ve beta-lipoprotein seviyeleri serumda inflamasyonlarda ve malignansilerde düşerken, idrar düzeyleri malignansilerde yükselir (4,5). Biz bu çalışmamızda, mesane kanserli hastaların serum ve idrarlarında tümör belirleyicisi olarak CA 19-9 ve TRF'in düzeylerini araştırmayı planladık.

Hastalar ve Yöntem

Bu çalışma Temmuz 1994 ile Şubat 1996 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı Kliniğine yatırılarak tedavileri yapılan 65 mesane tümürlü hastayı ve benzer demografik özelliklere sahip 15 sağlıklı kişiden oluşan kontrol grubunu içermektedir. Hastaların 64'ü (% 98.46) erkek, 1'i (% 1.54) kadındı. Yaş ortalaması 58.36 (24-80) yılı. Kontrol grubunun yaş ortalaması 57.26 (45-68) yıl olup, 14'ü (% 93.33) erkekti. Hastaların rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikleri (BUN, Kreatinin, Glukoz, Sodyum, Potasyum, Hemogram) yapıldı. Yirmi dört saatlik idrar örnekleri temiz cam şişelerde toplanarak kreatinin klirensleri hesaplandı ve kreatinin klirensi 70 ml/dakika'nın altında olan olgular çalışmaya alınmadı. İdrarda TRF değerleri, proteinüri tesbiti olduğu için 24 saatlik idrar örneklerinde çalışıldı. İdrar kültürleri rutin olarak yapıldı, kültürde üreme olan olgular antibiyotik tedavisi sonrası kültürleri negatif olduktan sonra çalışmaya alındı. TRF değerlerinin anemi nedeniyle farklılık göstermesini azaltmak için hemoglobinin 10 gr/dl ve hematokrit değerlerinin % 30 ve daha yüksek olmasına dikkat edildi. Hastaların tümüne sistoskopi yapılarak histopatolojik tanı transüretral rezeksiyon (TUR) materyalinden veya mesane biyopsisi yapılarak konuldu. TUR materyalinin histopatolojik incelemesi yanında tümör evresinin belirlenmesinde radyolojik görüntüleme yöntemlerinden (ultrasonografi, intravenöz ürografi, kompüterize tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme) en az ikisinden yararlanıldı. Tümör grade'lemesinde WHO sistemini, evrelemesinde ise UICC (International Union Against Cancer Committee)'nin TNM klasifikasyonunu kullandık. Hastalardan ameliyat öncesi erken sabah idrarı alınıp 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra 0.45 mikronluk millipordan geçirilerek partikülleri uzaklaştırılıp, kuru cam bir tüpe alınarak ağız kapatıldı. TRF için bu işlem 24 saatlik idrar örneklerinden alınarak yapıldı. Ayrıca sabah aç karnına 10 cc. venöz kan alınıp, oda ısısında pıhtılaştıktan sonra 3500 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kuru cam bir tüpe alınıp ağız kapatıldı. Serum ve idrar örnekleri analiz yapıncaya kadar -20 °C'de derin dondurucuda saklandı ve tüm örnekler aynı anda çalışıldı. CA 19-9 kemilüminesent metoduyla, TRF ise spektrofotometrik metotla tayin edildi. İstatistiksel değerlendirme gruplar arasında ANOVA

Tablo 2. Olguların Tümör Evre ve Grade'ine Göre Serum ve İdrarda CA 19-9 ve Transferrin Düzeyleri

gruplar	serum CA 19-9 *Ort± SS (U/ml)	idrar CA 19-9 Ort±SS (U/ml)	serum TRF Ort± SS (mg/dl)	idrar TRF Ort± SS (mg/dl)/gün
evre T1	19.18± 28.17	85.48± 201.41	313.43± 52.52	17.53± 7.64
evre T2	12.77± 11.48	109.31± 174.37	353.00± 57.81	21.44± 6.76
evre T3a	74.43± 115.48	71.91± 67.23	319.53± 86.28	28.84± 8.95
evre T3b	169.35± 376.80	70.35± 65.24	331.50± 70.19	37.33± 4.03
evre T4	37.54± 35.72	23.46± 22.17	280.40± 57.02	43.40± 3.64
grade I	21.15± 38.08	39.25± 63.40	316.00± 48.99	19.81± 11.79
grade II	26.96± 58.17	98.31± 200.10	320.96± 68.75	19.81± 8.22
grade III	82.03± 203.47	73.43± 118.12	318.40± 64.82	25.81± 13.75
kontrol	5.10± 2.76	6.21± 2.09	341.53± 31.76	21.33± 8.10

*Ort ± SS: Ortalama ± Standart sapma

ve Fisher'in PLSD testi ile test edildi. Spesifite ve sensitivite değerleri hesaplandı. Kesişme değerleri Ortalama+ 1 Standart sapma değeriyle hesaplandı veya literatürden alındı. Evre T4, N1-3 ve M1 grubundaki hastalar vaka sayıları az olduğundan istatistiki güvenilirliği artırmak için evre T4 kabul edilerek test edildi.

Bulgular

Çalışmaya alınan tüm hastaların histopatolojik tanıları transizyonel hücreli karsinomdu. Bu hastaların tümör evre ve grade'ine göre dağılımı Tablo-1'de gösterilmiştir. Çalışmaya alınan 80 olgunun serum ve idrarda CA 19-9 ve TRF düzeyleri tümör evre ve grade'ine göre Tablo-2'de gösterilmiştir. Serum CA 19-9 düzeyleri evre T1-T3b, evre T2-T3b ve kontrol grubu-evre T3b grupları arasında istatistiksel olarak önemli derecede ileri evre lehine yüksek bulundu ($p<0.05$). Diğer gruplar arasındaki fark ise önemsizdi ($p>0.05$). Çalışma kapsamına alınan hasta grubunun serum ve idrar CA 19-9 düzeylerinin dağılımı heterojen olup, uc değerler fazlaydı. Haliyle varyansı oldukça yüksek olan CA 19-9 düzeylerinin hasta ve kontrol grubuyla yapılan grup karşılaştırma testine göre farkı istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0.05$). Tümör grade'lerine göre yapılan varyans analizinde serum ve idrar CA 19-9 düzeylerindeki değişim önemsiz bulundu ($p>0.05$). Tümör evrelerine ve grade'lerine göre serum TRF düzeyleri arasında istatistiksel olarak önemli fark tesbit edilemedi ($p>0.05$). İdrar TRF düzeyleri ise; kontrol grubu, evre T1 ve T2'de evre T3a, T3b ve T4'e göre daha düşük seviyelerde tesbit edildi. Kontrol, evre T1 ve T2 ile evre T3a, T3b, T4 arasındaki fark

istatistiksel olarak önemli derecede ileri evre lehine yüksek bulundu ($p<0.05$). İleri evre mesane tümörlü hastaların idrar TRF düzeyleri evre T3b ile evre T4 arasında istatistiksel olarak önemli fark göstermezken ($p>0.05$), evre T3a ile evre T3b ve T4 arasındaki fark istatistiksel olarak önemli bulundu ($p<0.05$). İdrar TRF düzeyleri grade-II tümörlü hastalarla grade-III tümörlü hastalar arasında kötü diferansiye grup lehine anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). İdrar transferrini için kesişme değeri 29.43 mg/dl olarak alındığında, mesane kanserleri için sensitivitesi % 29, spesifitesi ise % 80 olarak tesbit edildi.

Tartışma

Kanser birçok 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 erken belirlenmesidir. Mesane tümörlerinin tanısına izlemine ve biyolojik davranışlarına ışık tutacak tümör belirleyicilerinin olmayışı çalışmaları bu alanda yoğunlaştırmıştır. Akut pankreatit, karaciğer, safra yolları hastalıkları, ülseratif kolit, divertikülit gibi benign hastalıklarda da yükselebilen CA 19-9'un gastrointestinal tümörlerden özellikle pankreas kanserinde % 79 gibi yüksek bir sensitiviteye sahip olduğunu Del Villano rapor etmiştir (1). Abel (3), ilk kez 1987'de CA 19-9'un mesane ve prostat kanserlerindeki serum değerlerini tesbit etmiştir. Yirmi mesane kanserli hastanın 8'inde CA 19-9 seviyelerini 37 U/ml'nin üzerinde tesbit ederek,

sensitivitesini % 40 olarak saptamış, buna rağmen mesane kanserinin grade'i ile CA 19-9 düzeyleri arasında ilişki olmadığını ve prognostik bir gösterge olarak açık değerinin olmadığını ve tarama testi olarak kullanılamayacağını belirtmiştir. Casetta (6) ise mesane kanserli hastaların idrarlarında CA 19-9 düzeylerini tüm grade ve evrelerde normalden yüksek olarak tesbit etmiş, infiltratif tümörlerde yüksek antijen seviyelerinin kötü prognozu gösterdiğini bildirmiştir. Bizim çalışmamızda kontrol grubuna göre CA 19-9'un gerek serum ve gerekse idrar düzeyleri tümörlü hastalarda önemli derecede yüksek bulunmasına rağmen değerlerin varyansının yüksek olması nedeniyle istatistikî önem arzemediği saptandı ($p>0.05$). Sadece evre T_{3b} tümörlerdeki serum CA 19-9 düzeyleri diğer evrelerden ve kontrol grubundan önemli derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Protein fraksiyonlarının idrara ekskresyonu tümörün büyüklüğü yanında daha çoğunlukla infiltrasyon derecesiyle doğru orantılı olarak artmaktadır (4). Johansson ve Kistner (7), 59 üroepitelyal tümörlü hastada yaptıkları bir çalışmada tümörün evre, grade ve büyüklüğü ile serum TRF düzeyleri arasında bir ilişki olmadığını rapor etmişlerdir. Bizim serimizde de serum TRF düzeylerinin tümör grade ve evresiyle önemli değişikliğe uğramadığını tesbit ettik. Nisbeten lokalize T₁, T₂ tümörler düşük TRF ekskresyonlarına sebebiyet verirken, daha infiltran T₃, T₄ tümörlerin daha yüksek TRF ekskresyonlarına neden olduğu rapor edilmiştir (7). Mesane tümörlü hastalarda gösterilen plazma proteinlerinin artmış üriner ekskresyonunun sebebi olarak, tümör yüzeyinden idrara proteinlerin karışması veya tümörden derivate edilen antijen-antikor komplekslerinin glomerüllerde birikimine bağlı glomerüler bir lezyon gösterilmiştir (5). Johansson (7), üriner protein ekskresyonunun başarılı tedaviyi takiben veya üriner diversiyondan sonra azaldığını, ancak normale dönmediğini göstermiştir. Hemmingsen (5), TRF'in relatif klirensindeki artışın, rezidüel veya rekürren tümörlerin tesbitinde diagnostik bir test olarak kullanılabileceğini ve düşük grade'li tümörlerde sınırlı bir değere sahipken, kötü diferansiye tümörlerde tanı değerinin % 92'ye kadar çıkabildiğini göstermiştir. Bizim serimizde de idrar TRF düzeylerini invazif mesane kanserlerinde (evre T_{3a}, T_{3b}, T₄)

yüzeysel mesane kanserlerine göre daha yüksek olarak saptadık ($p<0.05$). Serimizde; kötü diferansiye mesane kanserlerindeki ortalama idrar TRF düzeyleri, iyi ve orta diferansiye tümörlerdeki ortalamalardan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.05$). Bu bulgularımız Hemmingsen ve Johansson gibi araştırmacıların sonuçlarını destekler niteliktedir. Çalışma grubumuzdaki olgular için idrar TRF düzeylerinin kesişme değerini 29.43 mg/dl aldığımızda, sensitivitesini % 29, spesifitesini ise % 80 olarak tesbit ettik.

Sonuç olarak; CA 19-9'un serum ve idrar değerlerinin ve serum TRF değerlerinin mesane kanserleri için gerek diagnostik gerekse takip açısından önemi olmadığı, idrar TRF düzeylerinin ise özellikle tümörlü olguların takibinde kullanılabileceği, ancak sensitivite ve spesifitesinin düşük olması nedeniyle kullanılabilirliğinin sınırlı kalacağı sonucuna varılmıştır.

Kaynaklar

1. Del Villano BL, Brennon S, Brock P. Radioimmunometric assay for a monoclonal antibody-defined tumor marker, CA 19-9. Clin Chem 1983; 29: 549
2. Özet A, Özet G, Baykal Y. Tümör belirleyicileri. Yeni Tıp Dergisi 1995; 12:304-306
3. Abel PD, Cornell C, Buamah PK, Williams G. Assesment of serum CA 19-9 as a tumour marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. Br J Urol 1987; 59: 427-429
4. Silverman LM, Christenson RH. Amino acids and proteins. In: Burtis CA, Ashwood ER eds. Tietz Textbook of Clinical Chemistry. Philadelphia: W B Saunders, second edit. 1994:625-734
5. Hemmingsen F, Rasmussen P, Skaarup P, Wolf H. Urinary protein profiles in patients with urothelial bladder tumours. Br J Urol 1981; 53:324-329
6. Casetta G, Piano P, Cavallini A, Vottero M, Tizzani A. Urinary levels of tumour associated antigens (CA 19-9, TPA and CEA) in patients with neoplastic and non-neoplastic urothelial abnormalities. Br J Urol 1993; 72: 60-64
7. Johansson B, Kistner S. Proteinuria in patients with uroepithelial tumours with special regard to tumour size, clinical staging and grade of malignancy. Scand J Urol Nephrol 1975; 9:45-49

Yazışma Adresi:

Dr. Yılmaz AKSOY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı
25240, Erzurum
Tel: 0-442-3166333/2334-2313