

KARBOHİDRAT ANTİJENLERİNİN (CA 19-9, CA 125, CA 15-3) MESANE TÜMÖRÜ TANISI VE HASTALIK SEYRİNİ BELİRLEMEDEKİ ETKİNLİĞİ

EFFICACY OF CARBOHYDRATE ANTIGENS (CA 19-9, CA 125, CA 15-3) FOR DIAGNOSIS AND PROGNOSTIC FACTORS OF BLADDER TUMOR

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

ABSTRACT

Introduction: CA (Carbohydrate Antigen) 19-9, CA125, and CA15-3 are well known tumor markers that commonly used in gastrointestinal, ovarian epithelial malignity and breast cancers, respectively. Particularly CA19-9 and CA125 levels are cited from time to time, and their prognostic importance are stressed more frequently. In our study, we compared serum CA19-9, CA125, and CA15-3 levels of our patients, those we follow with the diagnosis of bladder tumor, according to the features of the disease prospectively.

Materials and Methods: Between March 2001 and June 2005, 61 patients that various therapies had been administered because of bladder tumor were included in the study, and 25 patients with benign prostate hyperplasia (BPH) complaining from hematuria initially selected as the control group. The patients with non-Transitional cell carcinoma bladder tumor (4/61) and with hematuria accompanying urinary infections or haemathologic problems (5/25) were excluded. Patients with bladder tumor were divided into two groups, as superficial and invasive groups. Each of the groups were compared individually and with controls in terms of CA19-9 (limit value; 37 IU/ml), CA125 (limit value; 35 IU/ml) and CA15-3 (limit value; 31 IU/ml). Stage, grade and number of focuses were evaluated as prognostic criterias. Independent t-test was used for statistical assessment. $p < 0.05$ values were accepted as significant.

Results: Transitional Cell Carcinoma (TCC) was present in 57 (74%) out of 77 patients who were included in the study. 21 (36.9%) of these were in the invasive group, and 36 (62.1%) were in the superficial group. Transurethral prostate resection was applied to 20 (26%) patients in the control group. Average ages of the tumor group and control group were 62.38 ± 10.83 and 64.35 ± 6.27 , respectively and there were no statistically significant differences between these groups. When CA19-9, CA125 and CA15-3 levels of the tumor and control groups were compared, statistically significant differences were found in CA19-9 and CA15-3 levels. When comparison was performed in terms of prognostic factors, differences were observed in CA19-9 levels with regard to, size and grade of the tumor ($p < 0.05$). There were no positive values detected for all the tumor markers in the control group. It was observed that CA19-9 was positive in 9 patients (15.7%), CA15-3 in 3 (5.7%), and CA125 in only 1 patient.

Conclusion: We believe that carbohydrate antigens have limited efficiency and reliability in diagnosis and follow-up of bladder tumors and CA125 particularly has no place in the diagnosis of bladder tumor. In our study, finding positive results in some bladder tumor cases, suggests that CA19-9 and CA15-3 may have a diagnostic value and can be the indicators that demonstrate the presence of the tumor. Nevertheless, larger series are required for re-determining of the limit values, for urothelial tumors, cited in the literature

Key words: CA19-9, CA125, CA15-3, Bladder cancer, Tumor marker

ÖZET

Çalışmamızda mesane Değişici Hücreli Kanseri (DHK) nedeniyle izlediğimiz hastaların serum CA19-9, CA125 ve CA15-3 düzeylerini hastalık özelliklerine göre prospektif olarak karşılaştırdık.

Mesane tümörü nedeniyle çeşitli tedaviler uygulanan 61 hasta ile hematüri şikayeti ile başvuran Benin Prostat Hiperplazili (BPH) 25 hasta kontrol grubu olarak çalışmaya alındı. DHK dışı mesane tümörü olan hastalar (4/61) ve hematüriye eşlik eden üriner enfeksiyon veya hematolojik problemleri olan hastalar (5/25) çalışma dışı bırakıldı. Mesane tümörlü hastalar yüzeysel ve derin olmak üzere iki gruba ayrıldı. Her iki grup kendi arasında ve tümörlü olan ve olmayan hasta grupları ayrı ayrı CA19-9, CA125 ve CA15-3 düzeyleri açısından karşılaştırıldı.

DHK'li hastaların 21 tanesi (%36,9) invaziv, 36 tanesi (%63,1) yüzeysel grupta bulunuyordu. Tümör grubuyla kontrol grubunun CA19-9, CA125, CA15-3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık CA19-9 ve CA15-3 arasında bulundu. Prognostik etkenler açısından değerlendirildiğinde, evre, farklılaşma derecesi ve tümör boyutu açısından CA19-9 düzeylerinde farklılık saptandı ($p < 0,05$). Tümör belirleyicileri yönünden kontrol grubunda pozitif değer yoktu. Mesane tümörlü hastalarda CA19-9'un 9 (%15,7), CA15-3'ün 3 (%5,2) ve CA125'in sadece 1 hastada pozitif olduğu gözlemlendi.

Dergiye Geliş Tarihi: 16.12.2007

Yayına Kabul Tarihi: 07.05.2008 (Düzeltilmiş hali ile)

Çalışmamızda mesane tümörü varlığında testin bazı olgularda pozitif bulunması, CA19-9 ve CA15-3'ün tanısal değeri ve tümör varlığıyla ilgili olarak bir gösterge olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte, risk etkenlerinin analizi için daha geniş serilere ve yayınlarda bildirilen sınır değerlerin üroteliyal tümörler için yeniden sorgulanmasına ihtiyaç olabilir.

Anahtar kelimeler: CA19-9, CA125, CA15-3, Mesane tümörü, Tümör belirleyici

GİRİŞ

Mesane tümörlerinin tanı ve izleminde altın standart yöntem sistoskopidir¹. Bununla birlikte invaziv olan bu yöntem dışında mesane tümörü tanısında kullanılabilecek, serum veya idrarda bakılarak kolay uygulanabilen, tekrarlanabilen, ucuz, özgül ve duyarlılığı yüksek bir tümör belirleyici hala klinik kullanıma kazandırılmamıştır. Üroteliyal tümörler için birçok tümör belirleyici üzerinde çalışmalar bulunmaktadır. Karbohidrat antijenler için de sporadik olgulardaki yüksek değerlerinin bildirilmesinden sonra, mesane tümörleri için prognostik ve tanısal değeri yönünden çeşitli çalışmalara konu olmuştur. CA (Karbohidrat Antijen) 19-9, CA125, CA15-3 sırasıyla gastrointestinal, overyan epiteliyal maliniteler ve meme kanserinde bilinen ve yaygın olarak kullanılan tümör belirleyicilerdir²⁻⁴.

CA19-9'un bir tümör belirleyici olarak üroteliyal kanserlerdeki önemi üzerine ilk çalışma 1987 yılında Abel ve arkadaşları tarafından bildirilmiştir⁵. CA125, Guarnaccia ve arkadaşları tarafından ilk kez bir olgu sunumunda urakal adenokarsinomada yüksek bulunmuş ve kemoterapiye yanıt alınmıştır⁶. CA15-3, meme kanserinde sık kullanılan, ancak üroteliyal kanserlerde belirgin olarak çalışılmamış bir belirleyicidir⁴.

Günümüzde araştırmacılar CA19-9 ve CA125 düzeylerinin mesane tümörünün tanısındaki yerini ve özellikle prognostik önemini incelemektedirler. Bu çalışmada prospektif olarak mesane tümörü nedeniyle izlediğimiz hastaların serum CA19-9, CA125, CA15-3 düzeylerini hastalık özelliklerine göre karşılaştırdık.

GEREÇ ve YÖNTEM

Mart 2001 ve Haziran 2005 tarihleri arasında hematüri nedeniyle başvuran 86 hasta çalışmaya alındı. Hastalara ameliyat öncesi dönemde rutin biyokimyasal, hematolojik testler, üriner sisteme yönelik intravenöz piyelografi (IVP), ultrasonografi (USG) ve sistoskopik değerlendirmeler yapıldı. Ayrıca, serum CA19-9, CA125, CA15-3 düzeylerine bakıldı. Tüm hastalara Bilgisayarlı Tomogra-

fik inceleme yapıldı ve bu tümör belirleyicilerin serum seviyelerinde yükselmeye neden olabilecek diğer etkenlerin ve malinitelerin olmadığı bu tomografik incelemeler ve enfeksiyonlar ekarte edilerek gösterildi.

Bu hastalardan 61 tanesinde çeşitli evrelerde mesane tümörü saptanırken, herhangi bir üroteliyal tümör tespit edilemeyen 25 hasta, çalışmanın kontrol grubu olarak belirlendi. Değişici hücreli kanser (DHK) dışı mesane tümörü olan 4 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 57 hastanın patolojik tanısı DHK idi. Kontrol grubunda, hematüri sebebi üriner enfeksiyon ve hematolojik sorunlar olan 5 hasta çalışma dışı bırakıldı. Kalan 20 hastada hematüri sebebi benin prostat hiperplazisi (BPH) olarak saptandı. BPH tanısı kesinleşen hematürlü kontrol grubunun tamamına transüretral rezeksiyon (TURP) uygulandı.

Patolojik evreleme 1997 TNM Sınıflamasına uygun olarak yapıldı⁷. Histopatolojik tipi ve derece belirlenmesinde ise WHO 1998 sınıflaması kullanıldı⁸. Yüzeyel mesane tümörü saptanan hastalar transüretral rezeksiyon sonrasında ilk 2 yıl 3'er aylık, daha sonra 6'şar aylık aralıklarla izlendi. Hastalar endikasyonlarına göre intravezikal immünoterapi, kemoterapi veya izlem protokollerine alındı. İnvaziv mesane tümörü saptanan hastalar ise risk etkenleri ve komorbiditelerine göre uygun tedavi seçeneklerine yönlendirildi.

Kontrol ve mesane tümörü bulunan hastaların tümünde ameliyat öncesi dönemde ölçülen serum CA düzeyleri, hem kontrol ve mesane tümürlü gruplar, hem de mesane tümürlü hastalarda prognostik kriterler olan; tümör evresi (yüzeyel/invaziv), tümörün farklılaşma derecesi (derece), tümör boyutu, odak sayısı göz önünde bulundurularak karşılaştırıldı.

CA19-9 ve CA125 düzeylerine Chemiluminescent Microparticle Immunoassay (CMIA) yöntemiyle, CA15-3 düzeylerine Microparticle Enzyme Immunoassay (MEIA) yöntemiyle bakılmış olup sınır değerleri CA19-9, CA125 ve CA15-3 için sırasıyla 37 IU/ml, 35 IU/ml ve 31 IU/ml idi³⁻⁵.

İstatistiksel değerlendirmede Independent *t*-testi kullanıldı ve $p < 0,05$ değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 77 erkek hastanın 57'sinde (%74) mesane tümörü mevcut olup, bunların 21'i (%36,9) invaziv, 36'sı (%63,1) yüzeysel gruptaydı. Kontrol grubunda bulunan 20 (%26) hastaya BPH nedeniyle TURP uygulandı.

Tümör grubu ve kontrol grubunun yaş ortalamaları sırasıyla $62,38 \pm 10,83$ ve $64,35 \pm 6,27$ (ortalama $\pm$ standart sapma) olup aralarında istatistiksel fark bulunmamaktaydı.

Tablo 1. Mesane Tümörü ve Kontrol Gruplarına göre serum karbohidrat antijen değerlerinin (IU/ ml) dağılımı			
Gruplar	CA19-9	CA125	CA15-3
Mesane Tümörü	24,01 $\pm$ 4,6	15,45 $\pm$ 4,8	18,76 $\pm$ 0,93
Kontrol (BPH)	11,3 $\pm$ 2,31	13,85 $\pm$ 0,9	9,94 $\pm$ 1,03
p değeri	0,01	0,84	<0,001

Değerler ortalama $\pm$ standart hata olarak gösterilmiştir
(Independent *t* test; $p < 0,05$).

Tümör grubuyla kontrol grubunun CA19-9, CA125, CA15-3 düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık CA19-9 ve CA15-3 arasında bulundu. Diğer taraftan tümör ve kontrol grubu karşılaştırıldığında CA125 açısından istatistiksel anlamlı farklılık yoktu (Tablo 1). Tüm tümör belirleyicileri yönünden kontrol grubunda pozitif değer yoktu. Mesane kanserli hasta grubunda ise CA 19-

9'un 9 (%15,7), CA 15-3'ün 3 (%5,2) ve CA125'in sadece 1 hastada pozitif olduğu gözlemlendi.

CA19-9 düzeyleri açısından invaziv ve yüzeysel tümürlü olan gruplar arasında fark gözlemlendi ($p < 0,05$). Ayrıca CA19-9 düzeyleri, prognostik risk etkenlerinden tümör boyutu ve tümör farklılaşma derecesi açısından gruplar değerlendirildiğinde farklılık göstermekteydi ($p < 0,05$). Az sayıda hastada pozitif bulunan CA15-3 seviyeleri incelendiğinde, prognostik risk etkenleri yönünden gruplar arasında fark gözlenmemiştir (Tablo 2). Risk etkenleri açısından karşılaştırmalar tümürlü hastaların tümünün serum değerleri göz önünde bulundurularak yapılmıştır.

İnvaziv mesane tümörü saptanan 21 hastanın 16 (%76,1) tanesine radikal sistektomi uygulanırken, 1 (%4,7) hastaya ise eksplorasyonda tümör tüm pelvisi tuttuğu için iki taraflı üreterokuteneostomi uygulanarak adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulandı. Geriye kalan 4 (%21,7) hasta, 3 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 etkenlerine göre intravezikal immünoterapi, kemoterapi veya izlem protokollerine alındı. İntravezikal immünoterapi ve kemoterapi bu hastaların 19 tanesine uygulanırken kalan hastalar sadece izlem protokolüne alındı. Tüm hastalar ilk iki yıl 3'er aylık, daha sonra 6 aylık aralıklarla sistoskopik kontrollere çağrıldı.

Tablo 2. CA 19-9 ve CA 15-3 Düzeyleri (IU/ ml).

Risk etkenleri	Gruplar	Hasta Sayısı (%)	CA19-9 serum düzeyi	CA19-9 pozitifliği (Hasta sayısı/%) (37 IU/ml)		CA 15-3 serum düzeyi	CA15-3 pozitifliği (hasta sayısı/%) (31 IU/ml)	
				pozitif	negatif		pozitif	negatif
Evre	Yüzeysel (Ta-T1)	36 (63.1%)	15,77 $\pm$ 1,9*	3 (8.3%)	33 (91.7%)	19,56 $\pm$ 1,2	3 (8.3%)	33 (91.7%)
	İnvaziv ($\geq$ T2)	21 (36.9%)	38,14 $\pm$ 11,5*	6 (28.5%)	15 (71.5%)	17,38 $\pm$ 1,4	0 (0%)	21 (100%)
Tümör Derecesi	Derece I-II	38 (66.6%)	17,19 $\pm$ 2,4**	4 (10.5%)	34 (89.5%)	19,7 $\pm$ 1,18	3 (7%)	35 (93%)
	Derece III	19 (33.4%)	37,67 $\pm$ 12,5**	5 (26%)	14 (74%)	16,87 $\pm$ 1,4	0 (0%)	19 (100%)
Tümör Boyutu	$\leq$ 3 cm	18 (31.5%)	13,86 $\pm$ 2,7***	4 (22%)	14 (78%)	21,11 $\pm$ 1,8	3 (16%)	15 (84%)
	> 3 cm	39 (68.5%)	28,7 $\pm$ 6,5***	5 (12%)	34 (88%)	17,67 $\pm$ 1,05	0 (0%)	39 (100%)
Odak Sayısı	Tek Odak	18 (31.5%)	19,29 $\pm$ 3,9	2 (11%)	16 (89%)	20,55 $\pm$ 2,0	2 (11%)	16 (89%)
	Çok Odak	39 (68.5%)	26,19 $\pm$ 6,5	7 (18%)	32 (82%)	3 17,93 $\pm$ 0,98	1 (2%)	38 (98%)

CA 19-9 pozitifliği açısından; Independent *t* test, * $p = 0,01$, ** $p = 0,03$, *** $p = 0,04$.

Değerler ortalama $\pm$ standart sapma olarak verilmiştir.

TARTIŞMA

Mesane tümörünün tanı ve izleminde altın standart olan sistoskopi ve idrarın sitolojik incelemesi invaziv bir işlemdir¹. Bu durum göz önüne alınırsa, ürogenital sistemin tümörlerinde de uygun özelliklere sahip, tekrarlanabilen, güvenilir, ucuz, invaziv olmayan tümör belirleyicilerine ihtiyaç olduğu açıktır. Üroteliyal tümörler için; β HCG, CEA, CA19-9, CA125, BTA, NMP22 ve TPA gibi birçok tümör belirleyici kullanılmıştır^{9,10}. 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 üroteliyal tümörlerin takibinde ve tanısında rutin olarak kullanışlıdır. Günümüzde çalışılan belirleyicilerden hiç biri sistoskopinin ve sitolojinin yerini alamamıştır.

Karbohidrat antijenler (Lewis Blood Group antijenler) Tip-1 ve Tip-2 olarak gruplandırılırlar. Tip-2 antijenlerin (SSEA-1 ve sLe^x) kaybı veya salınımı, mesane değişici epitel hücreli tümörlerinin nüktü ve invazivliği ile ilişkili olarak bulunmuştur^{11,12}. Son zamanlarda CA19-9 ve üroteliyal tümörler arasındaki ilişki özellikle vurgulanmaktadır. E ve P-selektin çeşitli kanser hücrelerinin üroteliyuma yapışmasına aracılık eder¹³. Tamamı olmasa da karbohidrat antijenlerin üzerinde bulunan çoğu ligant, sialillenmiş, sülfatlanmış ve/veya fukosillenmiş diziye taşımaktadır¹⁴. Bu selektinler için siyalil Lewis A (sLe^a veya CA 19-9), siyalil Lewis C (sLe^c veya DU-PAN-2) ve siyalil Lewis X (sLe^x) karbohidrat antijenler temel ligantlardır^{13,14}. Üroteliyal kanserlerde, E-selektin ile sLe^x ve/veya sLe² arasında bir yapışmanın olduğu, ayrıca E-selektin salınımı ile klinik prognostik etkenler arasında korelasyon bulunduğu gösterilmiştir¹⁵.

Mesane tümöründe, CA19-9'un serum ve idrar düzeylerine bakılarak yapılan çeşitli çalışmalar bildirilmiş ve birçoğunda özellikle prognostik değeri vurgulanmıştır. CA19-9'un serum düzeylerinin üroteliyal tümörlerde kullanılması üzerine ilk çalışma Abel ve arkadaşları tarafından yapılmıştır⁵. Bu çalışmada, mesane tümürlü 20 hastanın %40'ında CA19-9 pozitifliği (sınır değer 37 U/ml) bildirilmiştir. Daha sonra birçok sporadik olguda; histolojik olarak urakal adenokanserde, mesanenin küçük hücreli ve değişici epitel hücreli tümörlerinde ve mesanenin yüzük hücreli adenokanserinde se-

rum CA19-9 yüksekliği bildirilmiştir¹⁶⁻¹⁸. Bizim verilerimizde, CA19-9'un serum düzeylerinin mesane tümörü bulunan hastaların %15,7'sinde pozitif bulunmasına karşın kontrol grubunda hiçbir hastada pozitif değer saptanmamıştır. Bu bulgu CA 19-9'un tanısal değerinin olduğunu destekler niteliktedir. İshii ve ark. CA19-9'un serum düzeylerinin, bizim çalışmamıza benzer şekilde, üriner kanserlerde anlamlı derecelerde arttığını bildirmiştir¹⁹.

CA 19-9'un tanısal değerinin yanı sıra prognostik önemi de değerlendirilmiştir. Sashide ve arkadaşları serilerinde, serum CA19-9 pozitifliği bulunan grupta anlamlı derecede hastalık seyrinin daha kötü olduğunu bildirmişlerdir²⁰. Testin pozitif olduğu grupta %55,9, negatif olduğu grupta ise %85,9'luk 5 yıllık sağ kalım oranları bildirmişlerdir. Biz de çalışmamızda hastaları prognostik etkenlerine göre değerlendirdiğimizde, tümörün farklılaşma derecesi (derece), evre ve tümör büyüklüğü yönünden fark olduğunu bulduk. Kurokawa ve arkadaşları 43 olguluk serilerinde tümör boyutu, evresi ve tümörün farklılaşma derecesi (derece) yönünden korelasyon bulunmadığını rapor etmişlerdir²¹. İshii ve arkadaşları ise 64 olguluk çalışmalarında yüksek evreli tümörlerde daha yüksek serum CA 19-9 değerleri bildirmişler ve tümör büyüklüğü ile serum düzeyleri arasında korelasyon olduğunu da göstermişlerdir¹⁹. Chuang ve arkadaşları da üriner enfeksiyon varlığında gözledikleri yüksek yanlış-pozitif değerleri vurgulamış, ancak enfeksiyon dışlandığında, düşük-farklılaşma derecesi ve düşük-evreli tümörlerde tanı ve izlem için biyolojik belirleyici olarak kullanılabileceğini bildirmişlerdir²².

CA125 bir glukoprotein olup ilk kez Bast ve ark. tarafından ovarian epitelial malinitelerde gösterilmiştir³. Lenfomalar, endometriyal kanserler ve gastrointestinal kanserlerde CA125 çalışılmış ancak üroteliyal kanserlerle ilgili sınırlı sayıda çalışma yapılmıştır. Yayınlarda, bir urakal kanserde CA 125 pozitifliğinin cerrahi ve kemoterapi sonrasında gerilediği gösterilmiştir⁶. Ammon ve ark. 11 olgunun 3'ünde test pozitifliğini, Izes ve ark. da %71 oranında yüksek serum düzeylerini göstererek, geniş serilere olan ihtiyacı yadsımamakla birlikte, ileri evre hastalarda hastalığın seyri ve tedaviye yanıtı izlemede kullanılabileceğini bildirmişlerdir^{23,24}. Biz serimizde sadece 1 hastada test pozitifliği gösterebilirken serum düzeyi ortalamalarını da düşük saptadık. Bu bulgu bize CA125'in mesane

tümörü tanısında yerinin olmayabileceğini düşündü, ancak hasta sayımızın nispeten az olduğu göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, Margel ve ark.'ı CA19-9, CA125 ve CEA düzeylerinin organa sınırlı invaziv tümörlerde sistektomi öncesi yüksek olmasının ekstraselüler yayılım ve lenf nodu pozitifliği yönünden güçlü bir belirleyici olabileceğini bildirmişlerdir²⁵.

CA15-3 meme kanserinde sık kullanılan güvenilir bir tümör belirleyicidir⁴. Ayrıca over adenokanserleri, kolon ve pankreas kanserlerine yönelik çalışmalar bildirilmiştir^{26,27}. Biz çalışmamızda, mesane kanseri bulunan hastalarda, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek serum değerleri tespit ettik. Literatürde belirtilen sınır değer göz önüne alınarak incelendiğinde, test 3 (%5,2) hastada pozitif bulundu. Ancak düşük bir ortalamaya sahipti ve hiç bir risk etkeni yönünden anlamlı istatistiksel farklılık bulunamadı.

SONUÇ

Karbohidrat antijenlerin tanı koymada ve hastalık izleminde sınırlı etkinlik ve güvenilirliğe sahip olduğu, özellikle CA125'in mesane tümörü tanısında yerinin olmayabileceği kanaatindeyiz. Bizim hasta sayımızın az olması ve ortalama izlem süresinin nispeten kısa olması serum CA15-3 ve CA19-9'un prognostik değeri hakkında kesin bir yargıda bulunmamızı engellemektedir. Bununla birlikte, CA19-9, birçok risk etkeni varlığında yüksek bulunmaktadır. İzlem süresinin uzatılarak sağ kalım yönünden yeni çalışmaların yapılması gerekliliği de ortadadır. Elde edilen ortalamalardaki yüksek standart sapma değerleri de göz önüne alındığında, düşük görünen test güvenilirlikleri, olgu sayısına bağlı olarak yükseltilebilir.

Risk etkenlerinin analizi için daha geniş serilere ve yayınlarda bildirilen sınır değerlerin üroteriyal tümörler için yeniden sorgulanmasına ihtiyaç olabilir. Ancak benin hastalık eşliğinde hematüri ile başvuran hastalarda hiç pozitif değer olmamasına karşın, mesane tümörü varlığında testin bazı olgularda pozitif bulunması, CA19-9 ve CA15-3'ün tanısal değeri ve tümör varlığıyla 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- **Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al:** Colorectal carcinoma antigen detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet.* 5:957-972, 1979.
- 3- **Bast RC Jr, Klug TL, St John TL, et al:** A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 13: 309: 883-887, 1983.
- 4- **Hayes DF:** Tumor markers for breast cancer. *Ann Oncol.* 4: 807-819, 1993.
- 5- **Abel PD, Cornell C, Buamah PK, et al:** Assessment of serum CA 19.9 as a tumor marker in patients with carcinoma of the bladder and prostate. *BJU.* 59: 427-429, 1987.
- 6- **Guarnaccia S, Pais V, Grous J, et al:** Adenocarcinoma of the urachus associated with elevated levels of CA 125. *J Urol.* 145: 140-141, 1991.
- 7- **Fleming ID, Cooper JS, Henson DE et al:** AJCC Cancer Staging Manual, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 241, 1997.
- 8- **Epstein JI, Amin MB, Reuter VR, et al:** The World Health Organization/International Society of Urological Pathology consensus classification of urothelial (transitional cell) neoplasms of the urinary bladder. *Bladder Consensus Conference Committee. Am J Surg Pathol.* 22: 1435-1448, 1998.
- 9- **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: 271-277, 1996.
- 10- **Giannopoulos A, Manousakas T, Mitropoulos D, et al:** Comparative evaluation of the BTastat test, NMP22 and voided urine cytology in the detection of primary and recurrent bladder tumors. *Urology.* 55: 871-875, 2000.
- 11- **Lange PH, Limas C, Fraley EE:** Tissue blood-group antigens and prognosis in low stage transitional cell carcinoma of the bladder. *J Urol.* 119: 52-55, 1978.
- 12- **Coon JS, McCall A, Miller AW 3rd, et al:** Expression of blood-group-related antigens in carcinoma in situ of the urinary bladder. *Cancer* 56: 797-804, 1985.
- 13- **Takada A, Ohmori K, Yoneda T, Tsuyuoka K, et al:** Contribution of carbohydrate antigens sialyl Lewis A and sialyl Lewis X to adhesion of human cancer cells to vascular endothelium. *Cancer Res.* 53: 354-361, 1993.
- 14- **Varki A:** Selectin ligands. *Proc Natl Acad Sci USA* 91: 7390-7397, 1994.
- 15- **Saito K, Fujii Y, Kawakami S, et al:** Increased expression of sialyl-Lewis A correlates with poor survival in upper urinary tract urothelial cancer patients. *Anticancer Res.* 23: 3441-3446, 2003.
- 16- **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.
- 17- **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.
- 18- **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.
- 19- **Ishii T, Iwasaki H, Kikuchi M:** Carbohydrate antigen 19-9 (CA19-9) in urinary tract cancer. *Pathol Clin Med.* 6: 1193-1200, 1988.

- 20- **Sashide K, Isobe H, Wakumoto Y, et al:** CA 19-9 as a serum marker for poor prognosis in urethelial carcinoma. *Urol İnt.* 72: 112-117, 2004.
- 21- **Kurokawa K, Kurihara J, Nakata S, et al:** The clinical significance of carbohydate antigen 19-9 (CA 19-9) in transitional cell cancer of urinary tract. *Nippon Hinyokika Gakkai Zasshi.* 84: 1074-1081, 1993.
- 22- **Chuang CK, Liao SK:** Evaluation of CA19-9 as a tumor marker in urothelial malignancy. *Scand J Urol Nephrol.* 38: 359-365, 2004.
- 23- **Ammon A, Weber MH, Wallner I, et al:** Expression of the tumor-associated glycoproteins MCA, CA 125 and BW 495/36-P in epithelial tumors of the kidney and the urinary bladder. *Int J Biol Markers.* 9: 224-30, 1994.
- 24- **Izes JK, Dyer MW, Callum MG, et al:** Ca 125 as a marker of tumor activity in advanced urothelial malignancy. *J Urol.* 165: 1908-1913, 2001.
- 25- **Margel D, Tal R, Neuman A, et al:** Prediction of extra-vesical disease by preoperative serum markers in patients with clinically organ confined invasive bladder cancer. *J Urol.* 175: 1253-1257, 2006.
- 26- **Cappelli G, Paladini S, D'Agata A, et al:** Tumor markers in the diagnosis of pancreatic cancer. *Tumori.* 85 (1 Suppl 1): 19-21, 1999.
- 27- **Wu JT:** Expression of monoclonal antibody-defined tumor markers in four carcinomas. *Ann Clin Lab Sci.* 19: 17-26, 1989.