

Malign mide ülserlerinin ayırıcı tanısında ülser çevresi dokunun histopatolojik özellikleri ve CA 19-9

CA 19-9 and morphologic criteria in differential diagnosis of malign gastric ulcers

Dr. Şükrü DURLU¹, Dr. Mehmet CİNDORUK¹, Dr. Selahattin ÜNAL¹, Dr. Ümit Bilge DOĞAN¹

Dr. Ahmet GÖRGÜL¹, Dr. Aytuğ ÜNER², Dr. Uğur KANDILCI¹

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Gastroenteroloji¹ ve Onkoloji Bilim Dalları², Ankara

ÖZET: CA 19-9 ilk defa 1978'de saptanmış bir tümör belirleyicisi olup, mide malignitelerinin %62'sinde yükselmektedir. Ülser çevresindeki mukoza değişiklikleri, malign ülserlerin benign ülserlerden ayrılmasında önemlidir. Bu çalışmanın amacı malign mide ülserlerini, benign mide ülserlerinden ayırmada CA 19-9'un ve çevre mukozanın önemini araştırmaktır. Bu amaçla endoskopik olarak mide ülseri saptanan 41 hasta (29 E, 12 K; 51.32±12.44 yaş) çalışmaya katıldı. Ülser kenarından ve çevre mukozadan biopsiler alındı. Ayrıca CA 19-9 çalışıldı. 18 hastaya histopatolojik olarak malignite tanısı kondu. Malign ülserlerin %77.78'inde, benign ülserlerin ise %78.26'sında endoskopik tanı doğrulandı. Yaş ve cinsiyet, her iki grupta da benzerdi. Mide ağrısı genel bir yakınmaydı. Malign ülserler, angulus kenarı ve antrum (%62.50) dışında, korpus (%25) ve fundusta (%12.5) da bulunurken, benign ülserlerin tamamı angulus kenarında ve antrumda yerleşiyordu. Malign ülserlerin çevre mukozasında atrofik gastrit (%50) ve intestinal metaplazi (%50) ön planda iken, benign ülserlerin çevre mukozasında, süperfisiyel gastrit (%78.26) ve atrofik gastrit (%21.74) ön plandaydı. CA 19-9 malign ülserlerin %33.33'ünde, benign ülserlerin ise %8.7'sinde yüksek bulundu ($p<0.03$). Malign ülserlerle CA 19-9 seviyesi arasında iyi bir korelasyon vardı ($r=0.36914$, $p<0.05$). Malign ülserlerde CA 19-9'un sensitivitesi %33.33, spesifitesi ise %91.30'du. Sonuç olarak endoskopik görünüm, ülser yeri, ülser çevresindeki mukoza ve CA 19-9 malign ülserlerin, benign ülserlerden ayrılmasında önemli bulundu. CA 19-9 yüksekse ülserin malign olma şansı çok artmakta, ancak düşüğe malignite ekarte edilememektedir.

Anahtar Kelimeler: **Ca 19-9, malignensi, mide ülseri**

GASTROİNTESTİNAL malignensilerde karsinoembryonic antijen (CEA), alfafetoprotein (AFP) ve CA 19-9 gibi tümör belirleyicileri yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu belirleyiciler normal fizyolo-

SUMMARY: CA 19-9 is a tumor marker that was first discovered in 1978, and found to rise in up 62% of gastric malignancies. Mucosal lesions around the ulcer are important in the differentiation of malign ulcer from benign ulcer. The aim of this study is to investigate the importance of CA 19-9 and surrounded mucosal lesions for differentiation of malign ulcer from benign ulcer. 41 patients (29 M, 12F; 51.32± 12.44 yrs) with gastric ulcer were studied. Multiple biopsies were taken from edge and around of ulcer. Also, CA 19-9 levels were measured. 18 patients were diagnosed as malignancy with histopathology. Endoscopic appearances were confirmed in 77.78% of malign ulcer and 78.26% of benign ulcer. Age and sex were comparable in both groups. Gastric pain was the most common complaint. Malign ulcers were found in antrum (%62.50), corpus (%25) and fundus (%12.5). But, all benign ulcers were found in antrum. The most frequent mucosal lesions were atrophic gastritis (%50) and intestinal metaplasia (%50) around of malign ulcer, but superficial gastritis (%78.26) and (%21.74) atrophic gastritis around the benign ulcer. CA 19-9 level was elevated in 33.33% of patients with malign ulcer and 8.7% of patients with benign ulcer ($p<0.03$). There was a good correlation with malign ulcers and CA 19-9 levels ($r=0.36914$, $p<0.05$). In patients with malign ulcer, sensitivity and specificity were found 33.33% and 91.30%, respectively. In conclusion, endoscopic appearance, location of ulcers, mucosal lesions around the ulcer, and CA 19-9 levels were found as important for differentiation of malign ulcers from benign ulcers. If CA 19-9 is high, ulcer is possibly malignant; but, if CA 19-9 is low, malignancy can not be ruled out.

Key Words: **Ca 19-9, malignancy, gastric ulcer**

jik koşullarda da üretilirler ve düşük seviyelerde bulunmaları malign neoplazmlar için spesifik değildir. Birçok benign inflamatuvar durum, tümör belirleyicilerinin serum konsantrasyonlarını yükseltebilir ancak bu seviyeler genellikle malignensilere göre düşüktür.

CA 19-9 ile ilk çalışmalar 1970 sonlarında başlamıştır. O zamanlar CA 19-9 gastrointestinal kanser antijeni olarak bilinmekteydi (1). CA 19-9, CEA gibi bir gen ürünü olmaktan ziyade fucosyl-transferase enzimiyle oluşan bir reaksiyonun ürünüdür (2,3). CA 19-9'un doku dağılımı CEA'den farklıdır. Pankreas ve safra kesesinden normalde yüksek miktarda CA 19-9 sekrete edilir ve bu organlardan elde edilen dokular CA 19-9 yönünden yüksek pozitif olarak boyanırlar (4). Sirozda, pankreatitte ve akut kolestaz durumlarında CA 19-9'un yüksek serum konsantrasyonları görülebilir (5,6). CA 19-9'un serum düzeyi sirozda sıklıkla 100 U/ml'nin üstündedir (7) ve akut kolanjitte 1000 U/ml kadar yüksek olabilir (8). Normal insanlarda CA 19-9'un ortalama değeri 0-32 arasında değişmekle birlikte ortalama 9.4 U/ml'dir (9). 37 U/ml'den fazla olan değerler yüksek olarak düşünülmelidir. Gastrointestinal malignansilerde CA 19-9'un diagnostik özelliği Tablo 1'de gösterilmiştir (10).

"Tip-1 procollagen carboxyterminal" peptide karşı monoklonal antikorlar (P-1-P), gastrik kanserli hastalarda tesbit edilen yeni bir tümör belirleyicisidir. Ancak gastrik kanserli hastalarda P-1-P oranı CEA veya CA 19-9'dan belirgin olarak düşük bulunmuştur (11).

Ülser çevresindeki mukoza değişiklikleri de malign ülserlerin benign ülserlerden ayrılmasında önemlidir. Mide kanserlerinde etraf mukoza ile ilgili yapılan incelemelerde %40-60 arasında intestinal metaplazi ve/veya atrofik gastrit bulunduğu ilişkili çalışmalar mevcuttur (12,13).

Bu çalışmanın amacı malign mide ülserlerini, benign mide ülserlerinden ayırmada CA 19-9'un ve çevre mukozanın önemini araştırmaktır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Hastalar: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi endoskopi ünitesine başvuran ve endoskopik olarak mide ülseri saptanan 41 hasta çalışmaya alındı. Bütün hastaların CA 19-9 seviyelerine bakıldı. Karaciğer fonksiyon testleri, hepatit markerları, serum amilaz ve lipaz değerleri, idrar ve gaita tahlilleri, üst abdominal ultrasonografi (USG) ve abdominal tomografi (CT) tetkikleri bütün hastalarımıza yapıldı. Hiçbir hastamızda pankreatit, kolestaz, kronik karaciğer hastalığı ve karaciğer metastazı gibi CA 19-9 seviyesini yükseltebilecek bir hastalık saptanmadı. Ülserin, yeri ve ülser çevresindeki mukozanın histopatolojik değerlendirilmesi yapıldı.

Tablo 1. Gastrointestinal malignansilerde CA 19-9

TEŞHİS	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
Pankreatik kanser	81	90
Hepatobiliyer kanser	67	
Gastrik kanser	62	
Kolorektal kanser	18	

Endoskopi: Endoskopik incelemeler Olympus GIF XQ 200 Video-endoskop ile yapıldı. Önce görünüm özelliklerine göre ülserlerin benign veya malign oldukları ve ülser yeri kaydedildi. Sonra ülser kenarından ve 3 cm. lik çevre mukozadan multipl biyopsiler alındı. Alınan biyopsiler %10'luk formolle fikse edilip patoloji laboratuvarına gönderildi. Burada kesitler Hematoxylen-Eosin ile boyanarak incelendi.

İstatistik: İstatistiki incelemeler için "Student' s t testi" ve "çapraz korelasyon yöntemi" kullanıldı. p<0.05 olan değerler anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Hastaların 29'u erkek, 12'si kadını ve yaş ortalaması 51.32±12.44 idi. Bütün hastaların üst abdominal USG'leri, abdominal CT'leri ve laboratuvar tetkikleri normaldi.

Histopatolojik olarak 23 hastaya benign ülser, 18 hastaya ise malign ülser tanısı kondu. Her iki grubun özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir. Yaş ve cinsiyet her iki grupta da benzerdi. Mide ağrısı genel bir yakınmaydı ve %61.29 hastada mevcuttu. Dispepsi, kilo kaybı ve hematemiz diğer yakınmaları oluşturmuyordu. Her iki grup arasında yakınma açısından fark bulunmadı. Ortalama CA 19-9 değeri malign ülserlerde 96.91±170.76 U/ml iken, benign ülserlerde 16.42±10.57 U/ml idi (p=0.02). CA 19-9 malign ülserlerin %33.33 (6/18) inde, benign ülserlerin ise %8.7 (2/23) sinde yüksek bulundu (p<0.03).

Ülserlerin lokalizasyonu ve çevre dokunun histolojik bulgularının malign ve benign ülseri olan hastalardaki dağılımı Tablo 3'de gösterilmiştir. Endoskopik inceleme sırasında malign ülser olarak değerlendirilen 19 hastanın 14'ünde (%77.78) malignite, benign ülser olarak değerlendirilen 22 hastanın ise, 4'ünde (%21.74) malignite vardı. Onsekiz hasta ise (%78.26) benign idi. Histopatolojik malign ülserler, angulus kenarı ve antrum (%62.50) dışında korpus (%25) ve fundusta (%12.5) da bulunurken, benign ülserlerin tamamı angulus kenarında ve antrumda yerleşiyordu.

Tablo 2. Histopatolojik olarak malign ve benign mide ülseri olan hastalarda bulgular

Bulgular	Malign Ülser	Benign Ülser	p Değeri
Yaş (yıl)	51.00±10.06	48.65±14.21	NS*
Erkek/ Kadın oranı	13/5	16/7	NS
Ca 19-9 değeri (ortalama)	96.91±170.76	16.42±10.57	p= 0.02
Ca 19-9 yüksekliği (%)	33.33	8.7	p<0.03

*İstatistiki olarak anlamlı değil

Malign ülserlerin çevre mukozasında atrofik gastrit (%50) ve intestinal metaplazi (%50) ön planda iken, benign ülserlerin çevre mukozasında süperfisiyel gastrit (%78.26) ve atrofik gastrit (%21.74) ön plandaydı.

Çapraz korelasyon incelemede, malign ülserlerle CA 19-9 seviyesi arasında iyi bir korelasyon mevcuttu ($r= 0.36914$, $p<0.05$). Malign ülserlerde CA 19-9 un sensitivitesi %33.33, spesifisitesi ise %91.30 olarak tesbit edildi.

TARTIŞMA

Son yıllardaki yeni uygulamaların ışığı altında kolorektal, pankreatik ve gastrik malignitelerin geleceği hakkında yorum yapmada tümör belirleyicilerinden sık olarak yararlanılmaktadır. CA 19-9 ilk defa Kapowski ve arkadaşları tarafından kolon tümörlerinde gösterilmekle birlikte (1), daha sonra yapılan çalışmalarda CA 19-9'un başta pankreas olmak üzere üst GİS tümörlerinde daha spesifik olduğu anlaşılmıştır (10). CA 19-9'un özellikle kanser nükslerinin erken teşhisinde önemli olduğu da vurgulanmıştır (14). Uzun süreli mide ülseri takiplerinde, tanının malignite lehine %3 oranında değişebildiğinin gösterildiği bir çalışmada ise malign mide ülserlerinde anlamlı bir CA 19-9 yükselmesi tesbit edilmemiş, ancak metastazı olan malign vakalarda CA 19-9 yüksek bulunmuştur (15). Ancak bu çalışmada incelenen malign vakaların sayısı azdır. Buna rağmen metastazlı vakalarda CA 19-9'un yüksek bulunması dikkat çekicidir.

Guadagni ve arkadaşları mide kanserlerinde CEA, CA 19-9 ve CA 72-4'ün sensitivitesini sırasıyla %24.2, %32.3 ve %42.2 olarak bulmuşlar, Ca 19-9 ile CA 72-4'ün kombine kullanımı ile de bu oranın %56.5'e ulaştığını göstermişlerdir (16).

Bizim çalışmamızda hiçbir olguda karaciğer metastazı tesbit edilmedi. Buna rağmen malign ülse-

Tablo 3. Histopatolojik olarak malign ve benign mide ülseri olan hastalarda morfolojik kriterler

Morfolojik kriterler	Malign Üls. (%)	Benign Üls. (%)	p Değeri
Endoskopik tanı	77.78	78.26	NS*
Ülser yerleşimi			p<0.01
-Antrum	62.50	100	
-Korpus	25.00	-	
-Fundus	12.50	-	
Çevre mukoza patolojisi			p<0.01
-Süperfisiyel gastrit	-	78.26	
-Atrofik gastrit	50.00	21.74	
-İntestinal metaplazi	50.00	-	

* İstatistiki olarak anlamlı değil

ri olanlarda hem CA 19-9 düzeyi ($p= 0.02$), hem de CA 19-9'u yüksek olanların oranı ($p<0.03$) benign ülserlere göre yüksek bulundu. Ancak malign mide ülseri olanların sadece %33.33'ünde CA 19-9 yüksekti. Bu oran benign mide ülseri olanlara göre yüksek olmakla birlikte, malign mide ülserlerini teşhis etmede CA 19-9'a güvenilemeyeceğini göstermektedir. Çünkü malign ülserlerin %66.67'sinde CA 19-9 değeri normal bulunmuştur.

Benign ülserli 2 olgumuzda (%8.7) CA 19-9 yüksek bulunmuşsa da bu değerler 50 U/ml'nin altındadır (41.12 U/ml ve 39.02 U/ml). Buna göre spesifiklik %91.3 bulunmuştur. Yani CA 19-9 değeri 37 U/ml üstünde bulunduğu taktirde ülserin malign olma şansı %91.3, 50U/ml üstünde bulunduğu taktirde ülserin malign olma şansı %100 olmaktadır. Nitekim çapraz korelasyon incelemede de, malign ülserlerle CA 19-9 seviyesi arasında iyi bir korelasyon tesbit edilmiştir ($r= 0.36914$, $p<0.05$). Bu da CA 19-9 değeri arttıkça ülserin malign olma şansının arttığını gösteren iyi bir bulgudur.

Malign ülserlerin çevresinde bulduğumuz intestinal metaplazi ve atrofik gastrit oranları literatürle uyumlu olup, malign ülserlerde çevre mukozayı incelemenin önemini göstermektedir (12,13). Yine malign ülserlerin yerleşim yerleri de benign ülserlere göre farklı bulunmuştur.

Sonuç olarak endoskopik görünüm, ülser yeri, ülser çevresindeki mukoza ve CA 19-9 malign ülserlerin, benign ülserlerden ayrılmasında önemli bulunmuştur. CA 19-9 yüksekse ülserin malign olma şansı çok artmakta, ancak düşükse malignite ekarte edilememekteydi.

KAYNAKLAR

1. Koprowski H, Steplewski Z, Mitchell K, et al. Colorectal carcinoma antigens detected by hybridoma antibodies. *Somat Cell Genet* 1972; 5: 957-972.
2. Itzkowitz S, Kim K: New carbohydrate tumor markers. *Gastroenterology* 1986; 90: 491-494.
3. Grollman E, Kobata A, Ginsburg V: An enzymatic basis for Lewis blood types in man. *J Clin Invest* 1969; 48: 1489-1494.
4. Atkinson B, Ernst C, Herlyn M, et al. Gastrointestinal cancer-associated antigen in immunoperoxidase assay. *Cancer Res* 1982; 42: 4820-4823.
5. Haglund C, Roberts P, Kuusela P, et al. Evaluation of CA 19-9 as a serum tumour marker in pancreatic cancer. *Br J Cancer* 1986; 53: 197-202.
6. Piantino P, Andriulli A, Gindro T, et al. CA 19-9 assay in differential diagnosis of pancreatic carcinoma from inflammatory pancreatic diseases. *Am J Gastroenterol* 1986; 81: 436-439.
7. Craxi A, Patti C, Aragona E. Serum CA 19-9 levels in patients with hepatocellular carcinoma or cirrhosis. *Ital J Gastroenterol* 1985; 17: 288-289.
8. Albert M, Steinberg W, Henry J. Elevated serum levels of tumour marker CA 19-9 in acute cholangitis. *Dig Dis Sci* 1988; 33: 1223-1225.
9. Ritts R, Del Villano B, Go V, et al. Initial clinical evaluation of an immunoradiometric assay for CA 19-9 using the NCI serum bank. *Int J Cancer* 1984; 33: 339-345.
10. Johnson KA, Woolley PV. The role of tumor markers in the management of gastrointestinal malignancies. In: *Gastrointestinal oncology*. Ahlgren J, Macdonald J, editors. Lippincott company. Philadelphia. 1992; 6: 61-68.
11. Ogawa K, Naritaka Y, Katsube T, et al. Clinical studies of type-I procollagen carboxyterminal peptide in serum of patients with gastric cancer: comparison with CEA and CA 19-9. *J Gastroenterol* 1994; 29(3): 250-256.
12. Segua DI, Montero C. Histochemical characterization of different types of intestinal metaplasia in gastric mucosa. *Cancer* 1983; 52: 498-503.
13. Mukowa et al. Histopathogenesis of intestinal metaplasia; minute lesions in ulcerated stomachs. *J Clin Pathol* 1987; 40: 13-18.
14. Barillari P, Sammartino P, Cardi M, et al. Gastrointestinal cancer follow-up: the effectiveness of sequential CEA, TPA and CA 19-9 evaluation in the early diagnosis of recurrences. *J Surg* 1991; 61: 675-680.
15. Kara B, Ünsal B, Altınay ZA, ve ark. Mide ülserlerinde endoskopik görünüm, ülse kenarı ve çevre mukozasının histopatolojik değerlendirilmesi ile CA 19-9 düzeyleri. *Gastroenteroloji* 1993; 4: 648-649.
16. Guadagni F, Roselli M, Cosimelli M, et al. Correlation between positive CA 72-4 serum levels and lymph node involvement in patients with gastric carcinoma. *Anticancer Res* 1993; 13 (6B): 2409-2413.