مجله دانشکده پزشکی اصفهان **مقاله پژوهشی**
سال بیست و نهم/شماره ۱۵۵/هفته سوم آبان ماه ۱۳۹۰
تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۲۴ **تاریخ پذیرش:** ۹۰/۳/۱

بررسی ارتباط بین سطح سرمی مارکرهای توموری با شدت فیبروز کبد در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن و سیروز

دکتر مریم حیدرپور[۱]، دکتر حمید توکلی[۲]، دکتر داوود شفیعی[۳]، نوید کلینی[۴]، دکتر اکبر ارجمندپور[۵]

خلاصه

مقدمه: مطالعات متعدد در جوامع مختلف ارتباط بین سطح سرمی بعضی مارکرهای بیوشیمیایی مانند CA125، CA15-3، α.Fetoprotein و CA19-9 را با شدت فیبروز کبدی نشان داده‌اند. مطالعه‌ی حاضر جهت بررسی این ارتباط در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن انجام گرفت.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی توصیفی- تحلیلی در مجموع ۳۰ بیمار در شهرستان اصفهان بررسی شدند. ابتدا اطلاعات دموگرافیک، قد و وزن کلیه‌ی بیماران ثبت و سپس میزان پلاکت، AST، ALT، CA 19-9، CA15-3، CA-۱۲۵ و آلفا فیتوپروتئین سرم آن‌ها اندازه‌گیری شد. آن گاه، بیوپسی کبد انجام و شدت فیبروز با استفاده از روش طبقه‌بندی شاخص فعالیت بافتی (Histological activity index یا HAI) تعیین شد. داده‌ها توسط آزمون‌های Multivariant logistic regression، ضریب همبستگی Spearman و Generalized linear regression تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: سطح سرمی CA15-3، CA19-9 و آلفا فیتوپروتئین با شدت فیبروز کبد ارتباط معنی‌دار داشت. این ارتباط بین سطح سرمی CA125 و فیبروز کبد یافت نشد (P = ۰/۰۷۹).

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما ارتباط بین CA15-3، CA19-9 و آلفا فیتوپروتئین را با فیبروز کبدی نشان داد. به علت حجم نمونه‌ی کم نمی‌توان استفاده از تومور مارکرهای فوق را به عنوان راهی برای تشخیص مرحله‌ی فیبروز کبدی معرفی کرد اما می‌توان بیان کرد که بالا بودن سطح سرمی تومور مارکرها به طور قطع نشانه‌ی بیماری بدخیم در این گروه بیماران نیست.

واژگان کلیدی: CA15-3، CA 125، CA19-9، آلفافیتوپروتئین، فیبروز کبد، هپاتیت مزمن.

مقدمه

هپاتیت مزمن یک بیماری فیبروز دهنده ی کبد است. امروزه در حدود ۱۷۰میلیون نفر در جهان مبتلا به این بیماری هستند (۴-۱) و ۷ تا ۲۰ درصد از این بیماران دچار سیروز می‌شوند (۸-۵). از سوی دیگر، سیروز باعث عوارض وخیمی مانند سرطان کبد و هیپرتانسیون پورت می‌شود (۱۱-۹). بنابراین پایش و درمان زود هنگام این بیماران از اهمیت زیادی برخوردار است؛ اما برای تعیین پیش‌آگهی و تصمیم‌گیری صحیح نیاز به آگاهی داشتن از شدت فیبروز کبدی داریم.

تا به امروز بیوپسی کبد جهت بررسی بافت شناسی و تعیین شدت فیبروز به عنوان استاندارد طلایی شناخته می‌شده است (۱۵-۱۲، ۵). بیوپسی کبد یک روش تهاجمی و تا حدی گران است و ۰/۳ درصد بیماران عوارض آن مانند درد شدید یا خون‌ریزی نیازمند به جراحی هستند. خطر مرگ نیز در این روش تشخیصی

---

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

[۱] دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۲] دانشیار، گروه بیماری‌های گوارش، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۳] متخصص قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۴] دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.
[۵] فوق تخصص بیماری‌های گوارش، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی نجف آباد، ایران.
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر حمید توکلی
Email: h_tavakoli@med.mui.ac.ir

www.mui.ac.ir

۰/۰۳ درصد می‌باشد (۱۸-۱۶، ۱۴-۱۲). از طرفی در بعضی از بیماران، که دارای اختلال انعقادی هستند، بیوپسی ممنوع است (۵). در ضمن به دلیل ماهیت روش انجام بیوپسی، که ورود سوزن به شکل تصادفی (Blind) است، در ۲۴ درصد موارد بیوپسی نتیجه‌ی منفی کاذب به دست می‌آید؛ یعنی در روش بیوپسی در حدود ۲۴ درصد بیماران فقط متحمل هزینه و عوارض این روش می‌شوند (۱۹).

امروزه سعی می شود تا مطالعات بیشتری بر روی امکان استفاده از روش های کم عارضه تر مانند بررسی سطح سرمی بعضی از مارکرهای خونی نظیر آلفا فیتوپروتئین، AST (Aspartate aminotransferase)، ALT (Alanine aminotransferase)، هیالورونیک اسید، آمیلاز و CAهای (Cancer Antigen) ۹-۱۹، ۳-۱۵ و ۱۲۵، که در ارتباط با شدت فیبروز کبدی می‌باشند، انجام شود (۲۴-۱۹). تحقیقات اخیر نشان داده است که استفاده از بررسی سطح تومور مارکرهایی مانند CA19-9، CA15-3، CA-125 و آلفا فیتوپروتئین دارای حساسیت بالایی برای تعیین شدت فیبروز کبد می‌باشد (۲۸-۲۰). با توجه به عوارض و مشکلات روش بیوپسی کبد، هدف ما از انجام این مطالعه پاسخ به این سوال بود که آیا بررسی تومور مارکرهایی مانند CA19-9، CA15-3، CA-125 و آلفا فیتوپروتئین می‌تواند شدت فیبروز کبدی را پیش‌گویی کند؟

روش‌ها

در این مطالعه توصیفی- تحلیلی افراد مبتلا به هپاتیت مزمن B، C، الکلی و کریپتوژنیک، که از مهر ماه سال۱۳۸۸ لغایت مهر ماه سال ۱۳۸۹ برای بیوپسی کبد به بخش گوارش بیمارستان الزهرای (س) اصفهان مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. هپاتیت مزمن به گروهی از بیماری‌های کبدی با علل مختلف و شدت های متغیری از التهاب و نکروز کبدی، که حداقل به مدت ۶ ماه طول کشیده بود، اطلاق شد.

بیمارانی که مارکرهای توموری آن‌ها به علت ابتلا به بیماری‌های دیگر (۴۱-۲۸) بالا بود، وارد مطالعه نشدند. بیمارانی که با توجه به شرح حال، معاینه و مدارک قبلی و یا یافته‌های آزمایشگاهی، تصویربرداری، اندوسکوپیک و آسیب شناسی مبتلا به سرطان هپاتوسلولار کبد، کلانژیت اسکلروزان اولیه، سیروز صفراوی اولیه، بیماری ویلسون، هموکروماتوز، پانکراتیت، سرطان پانکراس، سرطان مجاری صفراوی، سرطان تخمدان، سرطان آندومتر، سرطان پستان، سرطان ریه، سرطان مری و معده، بیماری التهابی لگن در زنان، افیوژن وسیع پلور و پریکارد، دوره‌ی منوپوز بودند، از مطالعه خارج شدند.

در آغاز مطالعه به بیماران توضیح داده شد که شرکت در مطالعه اختیاری بوده، شرکت یا عدم شرکت هیچ تأثیری در سیر درمانی آن‌ها ایجاد نمی‌نماید. پس از تکمیل فرم رضایت‌نامه، خون‌گیری و سپس بیوپسی کبد برای کلیه‌ی بیماران، که به مدت ۱۲ ساعت ناشتا بودند، انجام شد. سطح سرمی AST و ALT با سیستم Hitachi modular analyzer ROCHE diagnostic اندازه‌گیری شد. مقادیر CA 19-9، CA15-3، CA-125 و آلفا فیتوپروتئین سرم با به کار گیری سیستم ELECSYS 2010 (ROCHE) سنجیده شد.

بیوپسی کبد با استفاده از ست بیوپسی یک بار مصرف (Hepafix, Braun, Melsunggen, Germany) انجام شد. نمونه‌های به دست آمده پس از تثبیت با فرمالین، با استفاده از پارافین به قطعات با ضخامت ۴

www.mui.ac.ir

میکرون برش داده شد و به روش‌های هماتوکسیلین-ائوزین (Hematoxylin-Eosin) و ماسون تری کروم (Masson trichrome) رنگ‌آمیزی گردید. این نمونه‌ها توسط متخصص پاتولوژی که از وضعیت پاراکلینیکی بیمار و گزارش های پاتولوژی قبلی بیمار اطلاع نداشت، بررسی شد. شدت فیبروز با استفاده از روش طبقه‌بندی شاخص فعالیت بافتی (Histological activity index یا HAI) که فیبروز کبد را به ۶ مرحله تقسیم می‌کند، تعیین گردید (۴۲).

برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های ضریب همبستگی Spearman، Multivariant logistic regression و Generalized linear regression استفاده شد.

یافته‌ها

در مجموع ۳۰ نفر در مطالعه شرکت کردند که ۹ نفر از آن‌ها زن و ۲۱ نفر مرد بودند. جوان‌ترین بیمار ۱۸ و مسن‌ترین بیمار ۶۸ سال سن داشتند. میانگین سنی بیماران ۶۳/۴ سال بود. یافته‌های به دست آمده در معاینه و بررسی‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ آورده شده است.

بر اساس نتایج بیوپسی، شدت بیماری در دو نفر از مردان در مرحله‌ی ۶، ۱ نفر در مرحله‌ی ۴، ۲ نفر در مرحله‌ی ۳، ۱ نفر در مرحله‌ی ۲، ۵ نفر در مرحله‌ی ۱ و ۱۰ نفر در مرحله‌ی صفر بود.

سطح سرمی CA15-3 تنها در دو نفر افزایش یافته بود (بیش از ۳۶ نانوگرم در میلی‌لیتر) که هر دو نفر نیز مبتلا به سیروز بودند.

در ۴ نفر از بیماران سطح سرمی CA19-9 (بیش از ۳۷ نانوگرم در میلی‌لیتر)، در یک بیمار سطح سرمی CA-125 (بیش از ۳۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) و در ۶ نفر از بیماران مقدار آلفا فیتوپروتئین سرم (بیش از ۱۰ نانوگرم در میلی‌لیتر) افزایش یافته بود (جدول ۲).

جدول ۳ میزان ارتباط مارکرهای توموری را با شدت فیبروز کبد نشان می‌دهد.

جدول ۱. شاخص‌های بیوشیمیایی و شاخص‌های بالینی بیماران

	انحراف معیار ± میانگین	حداقل	حداکثر
سن (سال)	۳۴/۶ ± ۱۲/۱۴	۱۸	۶۸
قد (سانتی‌متر)	۱۶۷ ±۱/۷	۱۵۶	۱۸۴
وزن (کیلوگرم)	۷۲/۱ ± ۱۳/۱۳	۴۰	۱۰۰
شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)	۲۵/۸ ± ۵/۲۴	۱۵.۰۶	۳۹/۰۶
آلفا فتوپروتئین (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۵/۴ ± ۷/۹	۰/۹	۳۷/۸
CA125 (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۴/۹۶ ± ۹/۰۶	۱/۱	۳۳/۷
CA 19-9 (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۲۵/۵ ± ۳۶/۲۵	۰/۱	۱۴۷/۴
CA 15-3 (نانوگرم در میلی‌لیتر)	۱۶/۵ ± ۷/۷	۵/۱	۴۳/۸
پلاکت (تعداد در میلی‌لیتر)	۱۸۷۷۶۶ ± ۵۴۷۷۵	۵۸۰۰۰	۲۷۸۰۰۰
ALT (واحد در لیتر)	۳۵/۹ ± ۵۴/۱۳	۱۴	۱۴۷
AST (واحد در لیتر)	۲۵ ± ۴۵/۳	۱۶	۱۱۴

www.mui.ac.ir

جدول ۲. فراوانی مارکرهای توموری به تفکیک مرحله‌ی فیبروز کبد

شدت فیبروز مارکرهای توموری	۰/۶ (درصد) تعداد	۱/۶ (درصد) تعداد	۲/۶ (درصد) تعداد	۳/۶ (درصد) تعداد	۴/۶ (درصد) تعداد	۵/۶ (درصد) تعداد	۶/۶ (درصد) تعداد
CA15-3 طبیعی	۱۸ (۶۴/۳)	۷ (۲۵)	0	۲ (۷/۱)	۱ (۳/۶)	۰ (۰)	۰ (۰)
CA 15-3 افزایش یافته	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۱۰۰)
CA 19-9 طبیعی	۱۶ (۶۶/۷)	۵ (۲۰/۸)	۰ (۰)	۲ (۸/۳)	۱ (۴/۱۵)	۰ (۰)	۰ (۰)
CA 19-9 افزایش یافته	۲ (۳۳/۳)	۲ (۳۳/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۳۳/۳)
CA 125 طبیعی	۱۸ (۶۲/۱)	۷ (۲۴/۱)	۰ (۰)	۲ (۶/۹)	۰ (۰)	۰ (۰)	۲ (۶/۹)
CA 125 افزایش	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۰۰)
آلفا فیتوپروتئین	۱۶ (۶۶/۷)	۶ (۲۵)	۰ (۰)	۲ (۸/۳)	۰ (۰)	۰ (۰)	۰ (۰)
آلفا فیتوپروتئین	۲ (۳۳/۳)	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۰ (۰)	۱ (۱۶/۷)	۰ (۰)	۲ (۳۳/۳)

جدول ۳. میزان ارتباط فیبروز کبد و مارکرهای توموری بر اساس ضریب همبستگی Spearman

	مقدار r	مقدار P
CA125	۰/۰۹۹	۰/۷۹
CA19-9	۰/۴۹۶	۰/۰۰۴
CA15-3	۰/۴۹۲	۰/۰۰۸
آلفا فیتوپروتئین	۰/۳۸۴	۰/۰۳۸

طبق نتایج جدول ۳، بین سطوح افزایش یافته‌ی آلفا فیتوپروتئین، CA15-3 و CA19-9 با شدت فیبروز کبد ارتباط معنی‌دار وجود داشت. مقایسه‌ی اولیه نشان داد که دو متغیر سن و قد بیمار در ایجاد رابطه‌ی بین مارکرهای توموری فوق با فیبروز کبدی به عنوان عامل مخدوش کننده عمل کرده‌اند؛ لذا با استفاده از روش Generalized linear regression اثرات این دو فاکتور تعدیل گردید؛ ولی با این حال در نتایج به دست آمده تغییری ایجاد نشد و به عبارت دیگر بین سطح افزایش یافته‌ی آلفا فیتوپروتئین، CA15-3 و CA19-9 با شدت فیبروز کبد ارتباط معنی‌دار وجود داشت.

بحث

در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی برخی از مارکرهای توموری با شدت فیبروز کبدی بررسی شد. نتایج این مطالعه ارتباط معنی‌داری را بین سطح سرمی CA-125 و شدت فیبروز کبدی نشان نداد. در مطالعه‌ی Schoniger-Hekele و Muller استفاده از سطح سرمی CA-125 قابلیت افتراق بین فیبروز شدید را از فیبروز خفیف کبد در ۱۹ درصد بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن داشت و ویژگی اندازه‌گیری این مارکرهای توموری در تعیین شدت فیبروز ۸۹ درصد بود (۲۸).

در مطالعه ای که توسط Devarbhavi و همکاران بر روی ۳۲ بیمار انجام شد، سطح افزایش یافته‌ی CA-125 (بالاتر از ۵۰ واحد در میلی‌لیتر) با وجود فیبروز رابطه‌ی معنی‌دار آماری داشت (۴۳).

در مطالعه‌ی ما بین سطح سرمی CA19-9 و شدت فیبروز کبدی ارتباط معنی‌دار مشاهده شد. در مطالعه‌ی انجام شده توسط Schoniger-Hekele و Muller بر روی ۴۴ بیمار، میزان حساسیت و ویژگی مارکر

www.mui.ac.ir

توموری CA19-9 برای تعیین فیبروز شدید به ترتیب ۷۰ و ۸۸ درصد بود (۲۸). Collazos بیان کرد که سطوح افزایش یافته ی CA19-9 با وجود کلستاز در ارتباط می‌باشد (۲۵). البته، پیش‌آگهی افراد مبتلا به سیروز مستقل از سطح سرمی این مارکر توموری است (۴۴، ۲۴).

در مطالعه‌ی ما بین سطح سرمی CA15-3 و شدت فیبروز کبدی ارتباط معنی دار آماری وجود داشت. Pissaia و همکاران با انجام مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار عنوان کردند که بین افزایش سطح سرمی CA15-3 و شدت فیبروز کبدی ارتباط معنی‌دار وجود دارد. در ضمن نتایج مطالعه‌ی آن‌ها نشان داد که افزایش سطح سرمی CA15-3 نشانه‌ی پیش‌آگهی بدتری می‌باشد (۴۵).

در مطالعه‌ی ما بین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین و شدت فیبروز کبدی ارتباط معنی دار آماری وجود داشت. در مطالعه‌ی Tai و همکاران، که در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن انجام شد، نیز ارتباط معنی دار بین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین و شدت فیبروز کبد وجود داشت (۴۶). در مطالعه‌ی Wiercinska-Drapalo نیز بین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین و پیش اگهی بیماری ارتباط معنی‌دار یافت شد (۴۷).

نتیجه‌گیری

مهم‌ترین نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر وجود ارتباط معنی دار آماری بین سطح سرمی CA19-9، CA15-3 و آلفا فیتوپروتئین با فیبروز کبدی پیشرفته می‌باشد. بنابراین مارکرهای توموری فوق می‌توانند به عنوان عوامل پیش‌گویی کننده‌ی فیبروز کبدی شدید در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن به کار روند. البته ارتباط معنی‌دار آماری بین سطح CA-125 و شدت فیبروز کبد دیده نشد که با توجه به وجود نتایج متفاوت بین مطالعات انجام شده در جوامع مختلف، نیاز به بررسی بیشتر این مارکر توموری در کشور ما و تعیین نقطه‌ی معیار جدید، محسوس می‌باشد. لذا این مطالعه زیربنای انجام مطالعاتی است که باید در جامعه ی ما بر روی افراد مبتلا به هپاتیت مزمن برای تعیین و جایگزینی راهکارهای تشخیصی غیرتهاجمی انجام شوند.

با توجه به حجم نمونه‌ی کم و داده‌های موجود نمی‌توان Staging فیبروز کبدی را بر اساس مارکرهای توموری پیش‌گویی کرد. البته یکی از نتایج کاربردی این مطالعه این است که بالا بودن این مارکرهای توموری در بیمار با سیروز پیشرفته یا فیبروز کبدی نمی‌تواند دلیل قطعی بر وجود بیماری بدخیم در این گروه باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از مدیریت و کارکنان آزمایشگاه دکتر برادران اصفهان، که در انجام این مطالعه نهایت همکاری را داشتند، سپاسگزاری می‌شود.

References

1. ANCAHRD Hepatitis C Sub-Committee. Estimates and Projections of Hepatitis C Virus Epidemic in Australia. Sydney: National Centre in HIV, Epidemiology and Clinical Research; 2002.
2. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. N Engl J Med 2001; 345(1): 41-52.
3. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. Lancet 2003; 362(9401): 2095-100.
4. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, et al. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. N Engl J Med 1999; 341(8): 556-62.

5. Gordon A, Bailey MJ, Gibson PR, Roberts SK. Comprehensive clinical assessment improves the accuracy of predicting cirrhosis in chronic hepatitis C. J Gastroenterol Hepatol 2005; 20(6): 825-32.
6. Seeff LB. Natural history of chronic hepatitis C. Hepatology 2002; 36(5 Suppl 1): S35-S46.
7. Di Bisceglie AM. Hepatitis C and hepatocellular carcinoma. Hepatology 1997; 26(3 Suppl 1): 34S-8S.
8. Lee CM, Hung CH, Lu SN, Changchien CS. Hepatitis C virus genotypes: clinical relevance and therapeutic implications. Chang Gung Med J 2008; 31(1): 16-25.
9. Fattovich G, Giustina G, Degos F, Tremolada F, Diodati G, Almasio P, et al. Morbidity and mortality in compensated cirrhosis type C: a retrospective follow-up study of 384 patients. Gastroenterology 1997; 112(2): 463-72.
10. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von OJ, Lloyd AR, et al. Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. Hepatology 2001; 34(4 Pt 1): 809-16.
11. Lee CM, Lu SN, Changchien CS, Yeh CT, Hsu TT, Tang JH, et al. Age, gender, and local geographic variations of viral etiology of hepatocellular carcinoma in a hyperendemic area for hepatitis B virus infection. Cancer 1999; 86(7): 1143-50.
12. Garcia-Tsao G, Boyer JL. Outpatient liver biopsy: how safe is it? Ann Intern Med 1993; 118(2): 150-3.
13. Liaw YF, Tai DI, Chen TJ, Chu CM, Huang MJ. Alpha-fetoprotein changes in the course of chronic hepatitis: relation to bridging hepatic necrosis and hepatocellular carcinoma. Liver 1986; 6(3): 133-7.
14. Cadranel JF, Rufat P, Degos F. Practices of liver biopsy in France: results of a prospective nationwide survey. For the Group of Epidemiology of the French Association for the Study of the Liver (AFEF). Hepatology 2000; 32(3): 477-81.
15. Yano M, Kumada H, Kage M, Ikeda K, Shimamatsu K, Inoue O, et al. The long-term pathological evolution of chronic hepatitis C. Hepatology 1996; 23(6): 1334-40.
16. Piccinino F, Sagnelli E, Pasquale G, Giusti G. Complications following percutaneous liver biopsy. A multicentre retrospective study on 68,276 biopsies. J Hepatol 1986; 2(2): 165-73.
17. Myers RP, Ratziu V, Imbert-Bismut F, Charlotte F, Poynard T. Biochemical markers of liver fibrosis: a comparison with historical features in patients with chronic hepatitis C. Am J Gastroenterol 2002; 97(9): 2419-25.
18. Bonacini M, Hadi G, Govindarajan S, Lindsay KL. Utility of a discriminant score for diagnosing advanced fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Am J Gastroenterol 1997; 92(8): 1302-4.
19. Saadeh S, Cammell G, Carey WD, Younossi Z, Barnes D, Easley K. The role of liver biopsy in chronic hepatitis C. Hepatology 2001; 33(1): 196-200.
20. Nord HJ. Biopsy diagnosis of cirrhosis: blind percutaneous versus guided direct vision techniques--a review. Gastrointest Endosc 1982; 28(2): 102-4.
21. Oberti F, Valsesia E, Pilette C, Rousselet MC, Bedossa P, Aube C, et al. Noninvasive diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. Gastroenterology 1997; 113(5): 1609-16.
22. Naveau S, Poynard T, Benattar C, Bedossa P, Chaput JC. Alpha-2-macroglobulin and hepatic fibrosis. Diagnostic interest. Dig Dis Sci 1994; 39(11): 2426-32.
23. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, et al. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. Clin Chem 1991; 37(8): 1379-83.
24. Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, Rosenvald-Zuckerman T, Matter I, Yeshurun D, et al. Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis. Am J Gastroenterol 1999; 94(6): 1613-8.
25. Collazos J. Clinical and laboratory evaluation of CA 19-9 in cirrhotic patients. Eur J Med 1992; 1(4): 215-8.
26. Kadayifci A, Simsek H, Savas MC, Toppare M. Serum tumor markers in chronic liver disease. Neoplasma 1996; 43(1): 17-21.
27. Touitou Y, Bogdan A. Tumor markers in non-malignant diseases. Eur J Cancer Clin Oncol 1988; 24(7): 1083-91.
28. Schoniger-Hekele M, Muller C. The combined elevation of tumor markers CA 19-9 and CA 125 in liver disease patients is highly specific for severe liver fibrosis. Dig Dis Sci 2006; 51(2): 338-45.
29. Perkins GL, Slater ED, Sanders GK, Prichard JG. Serum tumor markers. Am Fam Physician 2003; 68(6): 1075-82.
30. Bast RC, Jr., Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981; 68(5): 1331-7.
31. Bast RC, Jr., Klug TL, St JE, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1983; 309(15): 883-7.
32. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. Br J Cancer 1984; 50(6): 765-9.

www.mui.ac.ir

33. Rustin GJ, Nelstrop AE, McClean P, Brady MF, McGuire WP, Hoskins WJ, et al. Defining response of ovarian carcinoma to initial chemotherapy according to serum CA 125. J Clin Oncol 1996; 14(5): 1545-51.
34. Goonewardene TI, Hall MR, Rustin GJ. Management of asymptomatic patients on follow-up for ovarian cancer with rising CA-125 concentrations. Lancet Oncol 2007; 8(9): 813-21.
35. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA-125 levels in patients with nephrotic syndrome-induced ascites. Anticancer Res 2000; 20(2B): 1201-3.
36. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R, Kiroglu Y, Turk HM, Ates M. Elevated serum CA-125 levels in hemodialysis patients with peritoneal, pleural, or pericardial fluids. Gynecol Oncol 2000; 77(2): 254-7.
37. Sari R, Yildirim B, Sevinc A, Hilmioglu F. Re. Zuckerman et al.--Sensitivity of CA-125 in patients with liver cirrhosis in the presence of ascites. Am J Gastroenterol 2001; 96(1): 253-4.
38. Sevinc A, Buyukberber S, Sari R. Elevated serum CA-125 levels: hepatitis or ascites? Gynecol Oncol 2000; 76(1): 141-2.
39. Sevinc A, Camci C, Turk HM, Buyukberber S. How to interpret serum CA 125 levels in patients with serosal involvement? A clinical dilemma. Oncology 2003; 65(1): 1-6.
40. Ahmed AS, Long M, Donaldson D. Lessons to be learned: a case study approach: ascites and elevated serum CA 125 due to a pancreatic carcinoma. A diagnostic dilemma. J R Soc Promot Health 2000; 120(1): 47-51.
41. Sevinc A, Sari R, Camci C, Buyukberber S. A secondary interpretation is needed on serum CA 125 levels in case of serosal involvement. J R Soc Promot Health 2000; 120(4): 268-70.
42. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De GJ, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995; 22(6): 696-9.
43. Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, Rakela J, Klee GG, Kamath PS. Cancer antigen 125 in patients with chronic liver disease. Mayo Clin Proc 2002; 77(6): 538-41.
44. Collazos J, Genolla J, Ruibal A. CA 19-9 in non-neoplastic liver diseases. A clinical and laboratory study. Clin Chim Acta 1992; 210(1-2): 145-51.
45. Pissaia A, Jr., Bernard D, Scatton O, Soubrane O, Conti F, Calmus Y. Significance of serum tumor markers carcinoembryonic antigen, CA 19-9, CA 125, and CA 15-3 in pre-orthotopic liver transplantation evaluation. Transplant Proc 2009; 41(2): 682-4.
46. Tai WC, Hu TH, Wang JH, Hung CH, Lu SN, Changchien CS, et al. Clinical implications of alpha-fetoprotein in chronic hepatitis C. J Formos Med Assoc 2009; 108(3): 210-8.
47. Wiercinska-Drapalo A, Flisiak R, Prokopowicz D. Alpha-fetoprotein serum concentration in different stages of liver cirrhosis. Rocz Akad Med Bialymst 1997; 42(1): 75-80.

www.mui.ac.ir

Journal of Isfahan Medical School Original Article

Vol 29, No 155, 3rd week, November 2011 Received: 15.3.2011 Accepted: 22.5.2011

Correlation between the Level of the Tumor Markers with the Stage of Liver Fibrosis in Patients with Chronic Hepatitis and Cirrhosis

Maryam Heydarpour MD[1], Hamid Tavakkoli MD[2], Davood Shafiei MD[3], Navid Koleini[4], Akbar Arjmandpour MD[5]

Abstract

Background: Many studies in various populations showed the correlation between the level of CA-125, CA15-3, CA19-9 and α.Fetoprotein with the stage of liver fibrosis in chronic hepatitis and cirrhosis. This study was done to evaluate this correlation in Iranian community.

Methods: This cross–sectional study was performed on 30 patients with chronic hepatitis that referred for liver biopsy to the gastroenterology department of Isfahan Alzahra hospital from September 2009 to September 2010. Clinical data and routine laboratory tests at the time of liver biopsy were collected, and serum AST, ALT, CA-125, CA15-3, CA19-9 and α.Fetoprotein levels were assayed. Fibrosis staging was assigned according to the HAI (Histological activity index). Data were analyzed by multivariant logistic regression, Spearman's Ranke Correlation Coefficient, and generalized linear model tests.

Findings: Increased CA15-3, CA19-9 and α.Fetoprotein levels were correlated significantly with liver fibrosis staging (P value was 0.008 and 0.004 and 0.038 respectively). We did not find a significant correlation between serum level of CA125 and liver fibrosis staging (P = 0.079).

Conclusion: Our findings suggested that elevated CA15-3, CA19-9 and α.Fetoprotein levels were associated with advanced fibrosis. Because of small sample size, we can not recommend these tumor markers as a tool for diagnosis of liver fibrosis staging. But it should be considered that elevation of mentioned markers in patients with advance cirrhosis necessarily does not mean the presence of concomitant malignant tumor.

Keywords: Alpha-fetoprotein, Chronic hepatitis, Liver fibrosis, CA125, CA19-9, CA15-3.

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

[1] Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[2] Associate Professor, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[3] Cardiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[4] Research Assistant, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.
[5] Gastroenterologist, School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
Corresponding Author: Hamid Tavakkoli MD, Email: h_tavakoli@med.mui.ac.ir