

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

دکتر مریم حیدرپور<sup>۱</sup>، دکتر حمید توکلی<sup>۲</sup>، دکتر داوود شفیعی<sup>۳</sup>، نوید کلینی<sup>۴</sup>، دکتر اکبر ارجمندپور<sup>۵</sup>

### خلاصه

**مقدمه:** مطالعات متعدد در جوامع مختلف ارتباط بین سطح سرمی بعضی مارکرهای بیوشیمیایی مانند CA15-3، CA125، α-Fetoprotein و CA19-9 را با شدت فیروز 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، ALT، AST، CA 19-9، CA 15-3، CA-۱۲۵ و آلفا فیتوپروتئین سرم آن‌ها اندازه‌گیری شد. آن گاه، بیوپسی کبد انجام و شدت فیروز با استفاده از روش طبقه‌بندی شاخص فعالیت بافتی (HAI یا Histological activity index) 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 فیروز کبد ارتباط معنی‌دار داشت. این ارتباط بین سطح سرمی CA125 و فیروز کبد یافت نشد (P = ۰/۰۷۹).

**نتیجه‌گیری:** یافته‌های ما ارتباط بین CA15-3، CA19-9 و آلفا فیتوپروتئین را با فیروز کبدی نشان داد. به علت حجم نمونه‌ی کم نمی‌توان استفاده از تومور مارکرهای فوق را به عنوان راهی برای تشخیص مرحله‌ی فیروز 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، فیروز کبد، هپاتیت مزمن.

### مقدمه

برای تعیین پیش‌آگهی و تصمیم‌گیری صحیح نیاز به آگاهی داشتن از شدت فیروز کبدی داریم.

تا به امروز بیوپسی کبد جهت بررسی بافت شناسی و تعیین شدت فیروز به عنوان استاندارد طلایی شناخته می‌شده است (۵-۱۲، 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

هپاتیت مزمن یک بیماری فیروز دهنده‌ی کبد است. امروزه در حدود ۱۷۰ میلیون 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

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

<sup>۱</sup> دستیار، گروه بیماری‌های داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار، گروه بیماری‌های گوارش، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۳</sup> متخصص قلب و عروق، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۴</sup> دانشجوی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

<sup>۵</sup> فوق تخصص بیماری‌های گوارش، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی نجف آباد، ایران.

Email: h\_tavakoli@med.mui.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤؤل: دکتر حمید توکلی

مراجعه کرده بودند، مورد مطالعه قرار گرفتند. هپاتیت مزمن به گروهی از بیماری‌های کبدی با علل مختلف و شدت‌های 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، اندوسکوپی و آسیب‌شناسی مبتلا به سرطان هپاتوسلولار کبد، کلانژیت اسکروزان 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 CA-125, CA15-3, CA 19-9 مقادیر شد. مقادیر CA-125, CA15-3, CA 19-9 و آلفا فیتوپروتئین سرم با به کارگیری سیستم ELECSYS 2010 (ROCHE) سنجیده شد.

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

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 می‌شود تا مطالعات بیشتری بر روی امکان استفاده از روش‌های کم‌عارضه‌تر 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 فیروز کبدی می‌باشند، انجام شود (۲۴-۱۹). تحقیقات اخیر نشان داده است که استفاده از بررسی سطح تومور مارکرهایی مانند CA-125, CA15-3, CA19-9 و آلفا فیتوپروتئین دارای حساسیت بالایی برای تعیین شدت فیروز 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 CA-125, CA15-3, CA19-9 و آلفا فیتوپروتئین می‌تواند شدت فیروز کبدی را پیش‌گویی کند؟

## روش‌ها

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی افراد مبتلا به هپاتیت مزمن B, C، الکلی و کریپتوزنیک، که از مهر ماه سال ۱۳۸۸ لغایت مهر ماه سال ۱۳۸۹ برای بیوپسی کبد به بخش گوارش بیمارستان الزهراء (س) اصفهان

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 فیروز کبد نشان می‌دهد.

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

برای آنالیز داده‌ها از آزمون‌های ضریب همبستگی Spearman، Multivariate 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

جدول ۱. شاخص‌های بیوشیمیایی و شاخص‌های بالینی بیماران

حد اکثر	حداقل	انحراف معیار ± میانگین	
۶۸	۱۸	۳۴/۶ ± ۱۲/۱۴	سن (سال)
۱۸۴	۱۵۶	۱۶۷ ± ۱/۷	قد (سانتی‌متر)
۱۰۰	۴۰	۷۲/۱ ± ۱۳/۱۳	وزن (کیلوگرم)
۳۹/۰۶	۱۵/۰۶	۲۵/۸ ± ۵/۲۴	شاخص توده‌ی بدنی (کیلوگرم بر متر مربع)
۳۷/۸	۰/۹	۵/۴ ± ۷/۹	آلفا فیتوپروتئین (نانوگرم در میلی‌لیتر)
۳۳/۷	۱/۱	۱۴/۹۶ ± ۹/۰۶	CA125 (نانوگرم در میلی‌لیتر)
۱۴۷/۴	۰/۱	۲۵/۵ ± ۳۶/۲۵	CA 19-9 (نانوگرم در میلی‌لیتر)
۴۳/۸	۵/۱	۱۶/۵ ± ۷/۷	CA 15-3 (نانوگرم در میلی‌لیتر)
۲۷۸۰۰۰	۵۸۰۰۰	۱۸۷۷۶۶ ± ۵۴۷۷۵	پلاکت (تعداد در میلی‌لیتر)
۱۴۷	۱۴	۳۵/۹ ± ۵۴/۱۳	ALT (واحد در لیتر)
۱۱۴	۱۶	۲۵ ± ۴۵/۳	AST (واحد در لیتر)

جدول ۲. فراوانی مارکرهای توموری به تفکیک مرحله‌ی فیروز کبد

شدت فیروز 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)	۰	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 فیروز کبد و مارکرهای توموری بر اساس ضریب همبستگی Spearman

مقدار r	مقدار P
۰/۰۹۹	۰/۷۹
۰/۴۹۶	۰/۰۰۴
۰/۴۹۲	۰/۰۰۸
۰/۳۸۴	۰/۰۳۸

طبق نتایج جدول ۳، بین سطوح افزایش یافته‌ی آلفا فیتوپروتئین، CA15-3 و CA19-9 با شدت فیروز کبد ارتباط معنی دار وجود داشت. مقایسه‌ی اولیه نشان داد که دو متغیر سن و قد بیمار در ایجاد رابطه‌ی بین مارکرهای توموری فوق با فیروز 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 فیروز کبد ارتباط معنی دار وجود داشت.

### بحث

در این مطالعه ارتباط بین سطح سرمی برخی از مارکرهای توموری با شدت فیروز کبدی بررسی شد.

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

در مطالعه‌ی ای که توسط Devarbhavi و همکاران بر روی ۳۲ بیمار انجام شد، سطح افزایش یافته‌ی CA-125 (بالتر از ۵۰ واحد در میلی‌لیتر) با وجود فیروز رابطه‌ی معنی دار آماری داشت (۴۳).

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

CA15-3 و آلفا فیتوپروتئین با فیروز کبدی پیشرفته می‌باشد. بنابراین مارکرهای توموری فوق می‌توانند به عنوان عوامل پیش‌گویی کننده‌ی فیروز کبدی شدید در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن به کار روند. البته ارتباط معنی‌دار آماری بین سطح CA-125 و شدت فیروز 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 جامعه‌ی 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 فیروز 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 فیروز 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.

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

در مطالعه‌ی ما بین سطح سرمی CA15-3 و شدت فیروز کبدی ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت. Pissai و همکاران با انجام مطالعه‌ای بر روی ۱۰۰ بیمار عنوان کردند که بین افزایش سطح سرمی CA15-3 و شدت فیروز 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 فیروز کبدی ارتباط معنی‌دار آماری وجود داشت. در مطالعه‌ی Tai و همکاران، که در بیماران مبتلا به هپاتیت مزمن انجام شد، نیز ارتباط معنی‌دار بین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین و شدت فیروز کبد وجود داشت (۴۶). در مطالعه‌ی Wiercinska-Drapalo نیز بین سطح سرمی آلفا فیتوپروتئین و پیش‌آگهی بیماری ارتباط معنی‌دار یافت شد (۴۷).

### نتیجه‌گیری

مهم‌ترین نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر وجود ارتباط معنی‌دار آماری بین سطح سرمی CA19-9،

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.

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, Hilmioğlu 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. Pissaiia 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.

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

Maryam Heydarpour MD<sup>1</sup>, Hamid Tavakkoli MD<sup>2</sup>, Davood Shafiei MD<sup>3</sup>,  
Navid Koleini<sup>4</sup>, Akbar Arjmandpour MD<sup>5</sup>

### Abstract

**Background:** Many studies in various populations showed the correlation between the level of CA-125, CA15-3, CA19-9 and  $\alpha$ -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  $\alpha$ -Fetoprotein levels were assayed. Fibrosis staging was assigned according to the HAI (Histological activity index). Data were analyzed by multivariate logistic regression, Spearman's Rank Correlation Coefficient, and generalized linear model tests.

**Findings:** Increased CA15-3, CA19-9 and  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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 advanced 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.

<sup>1</sup> Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>2</sup> Associate Professor, Department of Gastroenterology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>3</sup> Cardiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>4</sup> Research Assistant, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

<sup>5</sup> Gastroenterologist, School of Medicine, Najafabad Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

**Corresponding Author:** Hamid Tavakkoli MD, Email: h\_tavakoli@med.mui.ac.ir