

Endometriyum Kanserinde Lenf Nodu Tutulumunun Belirlenmesinde Tümör Belirteçlerinin Rolü

TUMOR MARKERS FOR EVALUATION OF LYMPH NODE METASTASES IN ENDOMETRIUM CANCER

Dr. Hakan KAYA,^a Dr. Mekin SEZİK,^a Dr. Okan ÖZKAYA,^a Dr. Ümmühan DURSUN^a

^aKadın Hastalıkları ve Doğum AD, Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi, ISPARTA

Özet

Amaç: Endometriyum kanserli hastalarda tümör belirteçlerinin lenf nodu tutulumu riskindeki artış ile ilişkisini değerlendirmek.

Gereç ve Yöntemler: Kliniğimizde ameliyat edilen endometriyum karsinomlu 22 hasta çalışmaya alındı. Tüm hastaların cerrahi öncesinde tümör belirteçleri çalışıldı. Cerrahi sonrasında elde edilen lenf nodlarının ve dokuların histopatolojik incelemesi ile tümör belirteçlerinin düzeyleri arasındaki ilişki lojistik regresyon kullanılarak araştırıldı.

Bulgular: Pelvik lenf nodu tutulumu ile CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla beraber, para-aortik lenf nodu tutulumu sıklığındaki artışın CA 15-3 ve CA 19-9 seviyeleri ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkili olduğu bulundu (sırasıyla, $p=0.02$ ve $p=0.003$).

Sonuç: Endometriyum kanserinde cerrahi öncesinde total olarak lenf nodu çıkarılmasının veya para-aortik lenf nodlarının tutulmuş olma durumunun değerlendirilmesinde, preoperatif CA 15-3 ve CA 19-9 seviyelerindeki yükseklik önem taşıyabilir.

Anahtar Kelimeler: Endometriyum Kanseri, CA 125, CA 15-3, CA 19-9

Abstract

Objective: To evaluate the association between elevated tumor marker levels and lymph node metastasis risk in patients with endometrium cancer.

Material and Methods: Twenty-two patients operated in our clinic were included. Preoperative serum levels of tumor markers were measured. The association between tumor marker levels and postoperative lymph node invasion by histopathological evaluation were assessed using logistic regression analyses.

Results: There was no significant relationship between pelvic lymph node invasion and CA 125, CA 15-3, CA 19-9 levels. Para-aortic lymph node metastasis was associated with elevated CA 15-3 ($p=0.02$) and CA 19-9 levels ($p=0.003$).

Conclusion: Increased preoperative CA 15-3 and CA 19-9 levels might be important for evaluating para-aortic lymph node positivity and for decision of subsequent total lymphadenectomy.

Key Words: Endometrium cancer, CA 125, CA 15-3, CA 19-9

Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst 2005, 15:15-19

Endometriyum karsinomu jinekolojik malignitelerin içinde en sık görülenidir.¹ Endometriyum karsinomunda evreleme ve prognoz ile ilişkili faktörler, tümörün yayılımı, DNA ploidi, myometriyal invazyon derinliği, tümörün servikse ilerlemiş olup olmaması, tümörün histolojik ve nükleer greyd, lenfo-vasküler yayılım, periton sitolojisinin pozitifliği, yaş, ırk, over ve lenf nodlarına yayılımın varlığıdır.²⁻⁸

Endometriyum kanseri erken klinik bulgu verdiği için ve hastaların çoğunda uterus dışına yayılım olmadan tanı konulabildiği için 5 yıllık yaşam şansı yaklaşık %90 civarındadır.⁹ Endometriyum kanserinde yapılan çalışmalarda CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, CA 72-4, makrofaj koloni stimüle edici faktör gibi tümör belirteçlerinde artış ve bu artışla beraber 5 yıllık sağ kalımda azalma ve lenf nodu invazyon riskinde artış olabileceği saptanmıştır.¹⁰ CA 125 epitelyal over kanseri, plevra, perikard ve periton gibi çöломik epitel kaynaklı çeşitli hücrelerden ve endometriyum ile endoserviks tarafından üretilebilmektedir.¹¹ Özellikle endometriyum kanserinde uterus dışı yayılımı göstermede iyi bir belirteçtir.¹¹ CA 19-9 münöz over tümörlerinde, pankreasın

Geliş Tarihi/Received: 10.06.2004 Kabul Tarihi/Accepted: 14.01.2005

Yazışma Adresi/Correspondence: Dr. Hakan KAYA
Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hast. ve Doğum AD, 32040, ISPARTA
drhakankaya2002@yahoo.com

Copyright © 2005 by Türkiye Klinikleri

adenokarsinomlarında ve endometriyum kanserinde takipte kullanılabilir.^{11,12} CA 15-3 daha çok meme kanseri taramasında kullanılan meme kanseri rekürrenslerinin takibinde önemli olduğu belirtilen bir belirteç olmasına rağmen endometriyum kanserinde progresyonun belirlenmesinde önemli olduğunu belirten yayınlarda bulunmaktadır.¹³

Mevcut çalışmamızdaki amacımız, endometriyum kanseri tanısı almış hastalarda serum CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 düzeyleri ile pelvik ve para-aortik lenf nodu tutulumu sıklığının arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Gereç ve Yöntemler

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Şubat 2002 – Şubat 2004 yılları arasında yatan ve tedavisi yapılan 22 endometrioid tip endometriyum adenokarsinomu olan hasta prospektif olarak çalışmaya alındı. Çalışmada Helsinki Deklarasyonu prensipleri gözetildi ve Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulundan çalışma için izin alındı. Endometriyum kanseri tanısı fraksiyone-probe küretaj ile konuldu. Tüm hastalara cerrahi öncesinde, fizik ve jinekolojik muayene, sistoskopi, rektosigmoidoskopi, baryumlu kolon grafisi, bilgisayarlı tomografi ve manyetik rezonans görüntüleme tetkikleri uygulandı. Hastaların tam idrar tetkiki, rutin biyokimya tetkiki, hemogram tetkiki ve tümör belirteçleri (CA 125, CA 15-3, CA 19-9) çalışıldı. CA 125, CA 15-3, CA 19-9 alınan kan örneklerinden (4000 devirde 4 dakika santrifüj sonrasında) elde edilen serumdan, ACS 180 kit (Bayer, Tarytown, USA) ile U/ml olarak çalışıldı.

Tüm hastalara cerrahi tedavi sırasında TAH + BSO + pelvik ve para-aortik lenf nodu diseksiyonu + periton sitolojisi için sıvı alınması uygulandı. Cerrahi sonrasında elde edilen materyallerin histopatolojik incelemesinde pelvik ve para-aortik lenf nodlarının pozitifliği ile tümör belirteçlerinin seviyeleri arasındaki ilişki lojistik regresyon kullanılarak araştırıldı. Lojistik regresyona tümör büyüklüğü (2 cm'den büyük ve küçük olarak), histolojik ve nükleer greyd, myometriyal invazyon var-

lığı, yaş, parite, servikal tutulum varlığı kofaktör olarak dahil edildi.

Bulgular

Endometriyum kanserli 22 hastanın başvuru-daki özellikleri Tablo 1'de verilmiştir. Hastaların 11'i (%50) postmenopozal kanama ve kanlı akıntı, 3'ü (%13.6) menometroraji şikayeti ve 8'i (%36.4) dışarıdan sevk yolu ile polikliniğimize başvurmuştu. Endometriyum kanserli 22 hastanın 14'ü evre I, 6'si evre II ve 2'si evre III idi (Tablo 1). Bu hastalardan 12'sinde histolojik olarak iyi differansiye, 5'inde orta, 5'inde ise kötü differansiye endometrioid tip adenokarsinom vardı.

Lojistik regresyonda pelvik lenf nodu tutulumu artışı ile tümör büyüklüğü, histolojik ve nükleer greyd, myometriyal invazyon varlığı, yaş, parite, servikal tutulum varlığı ve tümör belirteçleri arasında ilişki bulunmamakla beraber, para-aortik lenf nodu tutulumu açısından CA 15-3 ve CA 19-9 seviyeleri arasında anlamlı ilişki bulundu (sırasıyla, p=0.02 ve p=0.003). Lojistik regresyon verileri Tablo 2'de gösterilmiştir.

Tartışma

Endometriyum adenokarsinomu en sık görülen kadın genital sistem kanseridir.¹ Endometriyum adenokanserinde makroskobik lenf nodu tutulumu vakaların sadece %10-31'inde izlenirken, özellikle

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri.*

	Endometriyum kanseri (n=22)
Yaş (yıl)	58.4 ± 10.8
Parite	3.06 ± 2.21
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28.2 ± 6.3
Menarş yaşı	13.6 ± 4.22
Menopoz yaşı	48.6 ± 6.32
Oral kontraseptif kullanımı	9 (%41)
Hipertansiyon	14 (%64)
Diyabet	8 (%36)
Evre I	14 (%64)
Evre II	6 (%27)
Evre III ve üzeri	2 (%9)

* Veriler ortalama ± standart sapma veya sayı (yüzde) şeklindedir.

Tablo 2. Lojistik regresyon analizi sonuçları.*

	Pelvik lenf nodu (P)	Para-aortik lenf nodu (P)
CA 125	0.8	0.5
CA 15-3	0.2	0.02
CA 19-9	0.1	0.003

* Tümör büyüklüğü (2 cm'den büyük ve küçük olarak), histolojik ve nükleer greyd, myometriyal invazyon varlığı, yaş, parite, servikal tutulum varlığı kofaktör olarak dahil edildi.

para-aortik lenf nodu metastazı genellikle mikroskobiktir.¹ Özellikle para-aortik lenf nodu tutulumu olmak üzere endometriyum kanserinde lenf nodu metastazının olması, hem cerrahi yaklaşımı, hem prognozu, hem de kemoterapi zamanlaması üzerinde önemli rol oynamaktadır.¹ Şu ana kadar preoperatif dönemde lenf nodu metastazı riskindeki artışın saptanması, endometriyum kanseri tanı, takip ve prognostik faktörlerin değerlendirilmesinde en sık çalışılmış tümör belirteci CA 125'tir.¹⁴⁻¹⁶

Serum CA 125 düzeyinin para-aortik lenf nodu tutulumu arasındaki ilişkinin incelendiği bir çalışmada, nükleer greyd ve CA 125'in para-aortik lenf nodu tutulumu açısından önemli risk faktörleri oldukları belirtilmiştir.¹ Doksan yedi endometriyum kanserli hasta üzerinde yapılan bir çalışmada CA 125, CA 15-3, CA 19-9, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve doku polipeptit antijen düzeyleri çalışılmıştır. CA 125 ve CA 15-3'ün yüksekliğinin kötü prognostik faktör olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 seviyeleri yüksek olduğunda beklenen yaşam süresinin kıaldığı ve CA 15-3 yüksekliği ile tümörün yıkıcı etkisinin arttığı vurgulanmıştır.¹³

Pelvik lenf nodu tutulumu ile prognostik faktörlerin ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada, myometriyal invazyon, tümörün büyüklüğü, peritoneal sitoloji, menopozal durum, histolojik greyd, preoperatif CA 125 düzeyi ile lenf nodu tutulumu arasında anlamlı ilişki saptanmamışken, lenfo-vasküler yayılım ile pelvik lenf nodu metastaz sıklığı arasında bağlantı bulunmuştur ($p<0.0001$).⁹

FİGO evre I ile III arasındaki 60 endometriyum kanserli hastada para-aortik lenf nodu metastazı açısından risk faktörlerinin araştırıldığı bir çalışmada, yarıdan fazla myometriyum invazyonunun bulunması, pelvik lenf nodu tutulumunun olması ve glutatyon S transferaz pozitifliğinin önemli faktörler olduğunu saptamıştır. Bu üç faktörün birlikte olduğu endometriyum kanserli hastalarda para-aortik lenf nodu metastaz riskinin 18 kat arttığı vurgulanmıştır.¹⁷

CA 125 ve CA 15-3'ün değerlendirildiği 148 endometriyum kanserli kadını içeren bir çalışmada, CA 125 ve CA 15-3 yüksekliğinin kötü prognoz göstergesi olduğu ve uterus dışına yayılımda ve kemoterapi cevabının değerlendirilmesinde önemli oldukları belirtilmiştir.¹⁸ Endometriyum kanserli hastalarda operasyon öncesi CA 125 düzeyi ile operasyon bulguları arasındaki korelasyonun araştırıldığı bir çalışmada CA 125 düzeyi 35 U/ml üzerinde olan vakalarda ekstrauterin yayılım riskinin arttığı, CA 125 düzeyinin 20 U/ml üzerinde veya tümörün greyd 3 olması durumunda veya her iki faktörün birden varlığında %75-87 oranında lenfadenektomi gerektiği belirtilmiştir. Çalışmada CA 125'in preoperatif değerlendirilmesinin endometriyum kanserinde önemli ve yararlı bir tetkik olduğu vurgulanmıştır.¹⁹

CA 125 düzeyi ile endometriyum kanserinde prognostik faktörlerin ilişkisinin araştırıldığı bir çalışmada, evre, tümörün büyüklüğü, myometriyal invazyon, servikal invazyon, peritoneal sitoloji ve lenf nodu tutulumu ile CA 125 seviyesi arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve en fazla ilişki lenf nodu metastazı ile CA 125 arasında saptanmıştır. CA 125 düzeyi 40 U/ml üzerinde iken CA 125'in lenf nodunu belirleme sensitivitesi %77.8, spesifisitesi ise %81 bulunmuştur.²⁰

Serumda CA 125, CEA, CA 15-3'ün ölçüldüğü 47 endometriyum kanserli ve 20 endometriyal hiperplazili hastadan, endometriyum kanserli olanların %14'ünde CEA, %43'ünde CA 125, %32'sinde CA 15-3 yüksek, endometriyal hiperplazili olanlardan sadece %5'inde CA 125 yüksek iken diğer tümör belirteçleri normal seviyelerde bulunmuştur. Tümörün myometriyal invazyonu ve tümör hücrelerinin diferansiyasyonu

ile tümör belirteçleri arasında anlamlı ilişki olduğu belirtilmiştir.²¹

Endometriyum kanserinde rekürrens riskinin saptanmasında tümör belirteçlerinin değerinin araştırıldığı bir çalışmada, CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9'un postoperatif dönemde normal olduğu vakalarda tümör rekürrensi izlenmemişken, bir veya daha fazla tümör belirtecinin yüksek olduğu vakaların %58'inde tümör rekürrensi izlenmiştir. Tümör rekürrensi olan hastalarda en sık CA 125 ve CA 19-9 yüksekliği saptanmıştır.²²

CA 125, CA 15-3, CEA ve CA 19-9'un operasyon öncesi ve operasyon sonrası düzeylerinin incelendiği 120 endometriyum kanserli hastada preoperatif dönemde tümör belirteçlerinin sensitivitesinin %22.3-45.5 arasında değiştiği bulunmuştur. Bu çalışmada özellikle CA 125/CA 19-9'un beraber değerlendirilmesinin endometriyum kanseri takibinde %83.3 ile yüksek sensitivite ve %12.8 yanlış pozitiflik oranı ile yüksek spesifitesi olduğu vurgulanmıştır.²³

Endometriyum kanserinde prognostik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, DNA ploidi, serum CA 125 düzeyi ve peritoneal sitoloji sağ kalım arasında anlamlı ilişki bulunmuştur.²⁴ Yine CA 125 düzeyinin uterus dışına yayılımı belirlemedeki etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, 174 endometriyum kanserli hastaya TAH + BSO uygulanmış, bu hastaların 142'sinde tümör uterusu, 32'sinde uterus dışına yayılmış olarak bulunmuştur. Uterusta sınırlı tümörlerde CA 125 düzeyi ortalama 64 U/ml iken, uterus dışına yayılmış tümörlerde CA 125 düzeyi yaklaşık 244 U/ml olarak bulunmuştur. CA 125 düzeyinin yükselmesi ile endometriyum kanserinde metastaz riskinin arttığı belirtilmiştir.²⁵

Literatürdeki çalışmalarda tümör belirteçlerinden özellikle CA 125 düzeyi yüksekliği ile sağ kalım, prognoz, lenf nodu metastazı ve tümör rekürrensi arasında ilişki olduğu belirtilmiş olmasına rağmen, kliniğimizin bu prospektif çalışmasında pelvik lenf nodu tutulum sıklığı ile CA 125, CA 15-3 ve CA 19-9 arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Fakat para-aortik lenf nodu tutulumu sıklığı ile CA 15-3 ve CA 19-9 arasında anlamlı

ilişki bulundu (sırasıyla, p=0.02 ve p=0.003). Vaka sayımızın azlığı veya vakalarımızın çoğunluğunun erken evre olması nedeniyle böyle bir sonuç elde etmiş olabiliriz. Bununla beraber endometriyum kanserinde preoperatif dönemde total lenfadenektomi yapıp yapılmamasına karar verilmesi ve para-aortik lenf nodu invazyon riskinin değerlendirilmesi açısından CA 125 ile beraber CA 15-3 ve CA 19-9 seviyelerinin de belirlenmesinin önemli olabileceğini düşünüyoruz.

Teşekkür

Çalışmamızın istatistiki değerlendirmesine olan katkılarından dolayı Süleyman Demirel Üniversitesi İktisadi ve İdari Bilimler Fakültesi, Ekonometri-İstatistik Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. İbrahim Güngör'e teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. Acta Obstet Gynecol Scand 2002; 81(5): 458-65.
2. Kuroki J, Hasegawa K, Kato R, et al. Relationship between the classification of vascular invasion severity and the prognosis of uterine endometrial cancer. Int J Gynecol Cancer 2003;13(1):47-52.
3. Ayhan A, Taskiran C, Celik C, Aksu T, Yuce K. Surgical stage III endometrial cancer: Analysis of treatment outcomes, prognostic factors and failure patterns. Eur J Gynaecol Oncol 2002; 23: 553-6.
4. Labastida R, Dexeus S, Fabregas R, Tresserra F, Fernandez A. Endometrial cancer: Factors affecting survival. Eur J Gynaecol Oncol 2003;24(5):381-3.
5. Ikeda M, Watanabe Y, Nanjoh T, Noda K. Evaluation of DNA ploidy in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1993;50(1):25-9.
6. De Gois NM, Martins NV, Abrao FS, Lima GR, Alves AC. Peritumorous lymph-vascular invasion, grade of histologic differentiation, and myometrial infiltration as prognostic factors of endometrial carcinoma. Rev Paul Med 1993;111(3):385-90.
7. Aziz H, Hussain F, Edelman S, et al. Age and race as prognostic factors in endometrial carcinoma. Am J Clin Oncol 1996;19(6):595-600.
8. Ito K, Inoue Y, Obata K, Noda K. Peritoneal cytology in endometrial carcinoma. Tohoku J Exp Med 1992;166(3):387-94.
9. Watanabe M, Aoki Y, Kase H, Fujita K, Tanaka K. Low risk endometrial cancer: a study of pelvic lymph node metastasis. Int J Gynecol Cancer 2003;13(1):38-41.
10. Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother 2004; 58(1): 24-38.

11. Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tümör belirteçleri. Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Güneş Kitabevi Ankara 2004. p.829-36.
12. Takeshima N, Shimizu Y, Umezawa S, et al. Combined assay of serum levels of CA125 and CA19-9 in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3):321-6.
13. Lo SS, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Prognostic significance of tumour markers in endometrial cancer. *Tumour Biol* 1997; 18(4):241-9.
14. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JI, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997; 90(3):441-7.
15. Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M, Avinoach I. Tissue and serum CA125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12(4):372-5.
16. Rose PG, Sommers RM, Reale FR, Hunter RE, Fournier L, Nelson BE. Serial serum CA 125 measurements for evaluation of recurrence in patients with endometrial carcinoma. *Obstet Gynecol* 1994; 84(1): 12-6.
17. Yokoyama Y, Maruyama H, Sato S, Saito Y. Risk factors predictive of para-aortic lymph node metastasis in endometrial carcinomas. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23(2):179-87.
18. Scambia G, Gadducci A, Panici PB, et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994; 54(3): 292-7.
19. Dotters DJ. Preoperative CA 125 in endometrial cancer: is it useful? *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(6): 1328-34.
20. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 2002; 86(1): 28-33.
21. Panici PB, Scambia G, Baiocchi G, et al. Multiple serum markers in patients with endometrial cancer. *Gynecol Obstet Invest* 1989;27(4):208-12.
22. Lo SS, Khoo US, Cheng DK, Ng TY, Wong LC, Ngan HY. Role of serial tumor markers in the surveillance for recurrence in endometrial cancer. *Cancer Detect Prev* 1999;23(5):397-400.
23. Cherchi PL, Dessole S, Ruiu GA, et al. The value of serum CA 125 and association CA 125/CA 19-9 in endometrial carcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1999;20(4):315-7.
24. Santala M, Talvensaaari-Mattila A, Kauppila A. Peritoneal cytology and preoperative serum CA 125 level are important prognostic indicators of overall survival in advanced endometrial cancer. *Anticancer Res* 2003; 23(3):3097-103.
25. Kukura V, Zovko G, Ciglar S, et al. Serum CA-125 tumor marker in endometrial adenocarcinoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 2003;24(2):151-3.