

# Epitelial Over Kanserlerinin İzlenmesinde CA-125'in Yeri

ROLE OF CA-125 IN MONITORING OVARIAN EPITHELIAL CANCER

Dr.Atilla ORHAN, Doç.Dr.Nafi YILMAZ, Dr.Gülfizar ŞENOCAK, Dr. Süleyman TOSUN

Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İZMİR

## ÖZET

Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum kliniğinde laparotomi sonrası histolojik olarak epitelial över kanseri tanısı almış 22 hastanın kemoterapi süresince klinik durumu ve multi ajan kemoterapiye (PAC + Hexostat) cevabı ile 10 jinekolojik ve enflamatuvar hastalığı bulunmayan olgular non invaziv bir metod olan seri serum CA-125 düzeyleri ile monitörize edilmiştir.

22 vakanın 20'sinde (%91) hastaların klinik durumu ve CA-125 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Kontrol grubunda hiç bir olguda CA-125 pozitif bulunmamıştır (35 U/ml'den düşük).

Biz CA- 125'in çok spesifik olmamakla birlikte epitelial över kanserlerinin takibinde oldukça sensitiv bir tümör belirteci olduğunu düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** CA-125, Tümör belirteci, Epitelial över kanserleri

**T Klin Jinekoloj Obst 1993, 3:51-54**

Malign bir hastalıkta bir çok genin artmış oranda aktivite göstermesi ve faaliyete geçerek hücre düzeyinde bazı ürünlerin üretimine yön vermesi söz konusudur. Bu genlerin kodladığı bir çok ürün tümör hücreleri tarafından ortama salgılanabilirler. Tümörün büyüklüğü ve salgılayabilme kapasitesi göz önünde bulundurulduğunda ve bu maddelerin çabuk metabolik yıkımı söz konusu değilse maddeler serumda ölçülebilir miktarlarda artmış olarak tespit edilebilirler.

**Geliş Tarihi:** 20.3.1992

**Kabul Tarihi:** 11.4.1992

**Yazışma Adresi:** Dr.Atilla ORHAN  
Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi  
2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği  
İZMİR

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

## SUMMARY

At the clinic of Atatürk Saglik Sitesi Izmir Devlet Hastanesi 2. Gynecology and Obstetrics, clinical regression, stability or progression and response to chemotherapy of 22 cases with histologic diagnosis of epithelial ovarian cancer after laparotomy and during multiagent chemotherapy (PAC+Hexostat) and 10 systematically healthy control cases, having no gynecologic or inflammatory disease, were monitored with serial serum CA-125 levels as an helpful non-invasive method.

In 20 of 22 cases (%91) it was found to be a significant relationship between the clinical status and CA-125 level. CA-125 levels were not found to be positive in any of control cases (all less than 35 U/ml).

We think that CA-125 is not very specific but rather sensitive tumor marker in monitoring the therapy and follow up of ovarian epithelial cancer.

**Keywords:** CA-125, Tumor marker, Epitelial ovarian cancer

**Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:51-54**

Tümör belirteçleri geniş anlamda bir tümörün tanımlanmasına veya keşfine, sınıflandırılmasına, yaygınlığının ölçülmesine ve tedavinin değerlendirilmesine yardımcı olabilecek serumda ölçülebilen maddelerdir (1).

Överler için tümör belirteçlerinden spesifik olmasada över kanserlerinin tedavisinin takibinde yararlanılabılır. Ancak sadece över kanseri için spesifik belirteçler teşhis amacı ile kullanılabilir. Bugün için %100 spesifik ve her över tümöründe kana karışıp tespit edilebilen bir tümör belirteci yoktur.

Över kanserlerinde CA-125 bir çok araştırmacı tarafından incelenmiş ve CA-125 için sensitivite ortalama %78 olarak bildirilmiştir (2,3,4,5).

Çalışmamızın amacı CA-125 düzeylerinin över tümörlü hastaların izlenmesinde bize faydalı olup olmayacağına araştırılmasıdır.

## MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Atatürk Sağlık Sitesi İzmir Devlet Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde Ocak 1989-Ağustos 1990 ayları arasında genital kitle tanısı ile yatan ve laparotomi sonrası histolojik olarak epitelial över kanseri tanısı alan 22 hastada yapılmıştır.

Histolojik tanı ve evrelendirme Figo sınıflandırmasına göre yapıldı. Serum örnekleri 22 hastadan ilk olarak operasyon öncesi ve takip eden 1-12 aylık periyotlarla seri olarak alındı. Tedavinin etkisi klinik muayene, second look cerrahi girişimdeki bulgular, laboratuvar ve radyolojik inceleme ile değerlendirildi. Hastalığın ilerlemesi daha önceden bulunmayan yeni bir lezyonun açığa çıkması veya var olan lezyonun %25'in üzerinde büyümesi olarak tanımlandı. Hastalığın gerilemesinde kısmi cevap 4 hafta içinde tümör kitlesinin %50 veya daha fazla azalması, tam cevap ise tüm klinik malignensi bulgularının ortadan kalkması olarak tanımlandı (6,7,8,9,10).

Tüm olgularda klinik seyir CA-125 düzeyleri ile karşılaştırıldı. CA-125 değerlerindeki %100 artma veya %50 azalma anlamlı kabul edildi. Klinik seyre göre hastalar üç gruba ayrıldı. Takip edilen periyod süresince 7 olguda hastalık ilerledi, 6 olguda geriledi, 9 olguda ise stabil kaldı. Kemoterapiye olan cevabı değerlendirmek amacıyla operasyondan 6-12 ay sonra second look cerrahi uygulandı. Second look cerrahi 3 vaka yapıldı. Mikroskopik inceleme için multiple doku biopsileri alındı. 1cm den büyük çaplı tümör 3 olguda saptandı. Diğer olgular second look operasyonu kabul etmediler.

CA-125 düzeylerinin ölçülmesi için hastalardan preoperatif dönemde her kemoterapi (PAC+Hexostat) öncesinde serum örnekleri, alındı. RIA metodu ile 35 U/ml'nin üzerinde saptanan CA-125 değerleri yüksek kabul edildi.

## BULGULAR

Epitelial över kanseri saptanan 22 olgunun 17 sinde 35 U/ml nin üzerinde CA-125 düzeyi saptanmıştır. Olgularımızda CA-125 değerleri 18 U/ml ile 1444 U/ml arasında değişmekte idi. Non malign ve non enflamatuvar jinekolojik hastalığı olan kontrol grubunun hiç birinde CA-125 düzeyleri yüksek bulunmadı.

Klinik tablosu kötüye giden hastaların %27.2 sinde antijen düzeylerinde %100 artış gözlemlendi. Gerileme gösteren hastaların %31.8 inde CA-125 düzeylerinde %50 azalma gözlemlendi. Klinik tablosu stabil kalan hastaların ise %41 inde CA-125 düzeylerinde belirgin bir değişme olmadı.

Vakalarımızın 10'unda antijen düzeyi azalmıştır. Bunların 7'sinde hastalık geriledi, 3'ünde klinik seyir stabil kaldı. 6 olgumuzda antijen düzeyi değişmedi. Bu olguların 5'inde klinik seyir stabil kaldı, Tinde ilerleme

gözlemlendi. 22 vakalık serimizde 20 olguda (91) CA-125 düzeyleri, klinik gidiş ile uyumlu bulunmuştur. Second look cerrahi girişim uygulanan 3 hastamızdan birinde CA-125 düzeyleri 35 U/ml nin altında olması ve sitoreduktif cerrahi ve kemoterapi uygulanmasına rağmen yapılan second look girişimde multiple organ metastazları saptandı. Diğer iki vakamızda CA-125 düzeyleri yüksek bulundu. Bunların yapılan second look operasyonundada multiple organ metastazları saptandı.

Tablo 1 'de olguların değerlendirilmesinde kullanılan yöntemler gösterilmiştir.

Tablo 2'de olguların histolojik tanıları ve yüksek CA-125 değerine sahip olgu yüzdesi gösterilmiştir.

Tablo 3'de Figo sınıflandırmasına göre över karsinomlu hastaların preoperatif yüksek Ca-125 düzey yüzdeleri gösterilmektedir.

Tablo 4'de klinik gidiş ve CA-125 düzeylerinin korelasyonu gösterilmiştir.

**Tablo 1.**

Pelvik muayene+ ultrasonografi	Pelvik muayene* ultrasonografi+ second look op.	Pelvik muayene* ultrasonografi+ abdominal tomo.
9 Stabil 2 Progressif 5 Regresyon	3 Progressif	1 Progressif 2 Regresyon
16	3	3

**Tablo 2.**

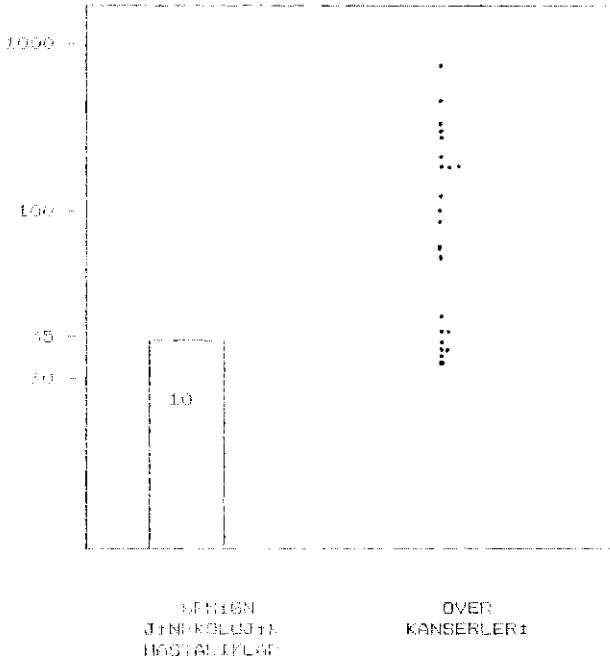
Histoloji	Hasta Sayısı	CA125 pozitifliği	%
Seröz	12	9	75
Müsinöz	4	4	100
Endometrioid	3	2	66.6
Granüloza Celi	2	2	100
Clear Cell	1	0	0
Anaplastik	0	0	0
Mixed	0	0	0

**Tablo 3.**

Stage	Hasta sayısı	CA 125 düzeyi (35 U/ml)]	%
1	4	2	50
2	4	3	75
3	10	8	80
4	4	4	100
Toplam	22	17	77.27

Tablo 4.

Antijen Düzeyi	Regressed	Stabil	Progressed
Azalmış	7	3	–
Değişmemiş	–	5	1
Artmış	–	1	5
Toplam	7	9	6



Şekil 1. kontrol grubu ve epitelial över kanserli hastalarda CA 125 düzeyleri

### TARTIŞMA

Över kansinömlü hastaların tedaviye verdikleri cevabı izlemekte CA-125'in güvenilir bir marker olabileceği görülmektedir (3,11,12,13,14). Robert C Barts Jr ve ark., yaptıkları çalışmada cerrahi olarak gösterilebilen non-müsinöz epitelial över kanserli hastaların %80'den fazlasında CA-125 değerini yüksek bulmuşlardır. Müsinöz epitelial över tümörlerinde ise bu kadar yüksek bir yüzde bulamamışlardır (6,15).

Biz kendi çalışmamızda tüm müsinöz epitelial kanserli hastalarımızda CA-125 değerlerini 35 U/ml'nin üzerinde bulduk. Ancak bizim müsinöz adeno kanserli hastalarımızın hepsi evre 2 ve üzerinde olması nedeniyle metastatik olguların bu ölçümle saptanabileceğini düşünmekteyiz (16,17).

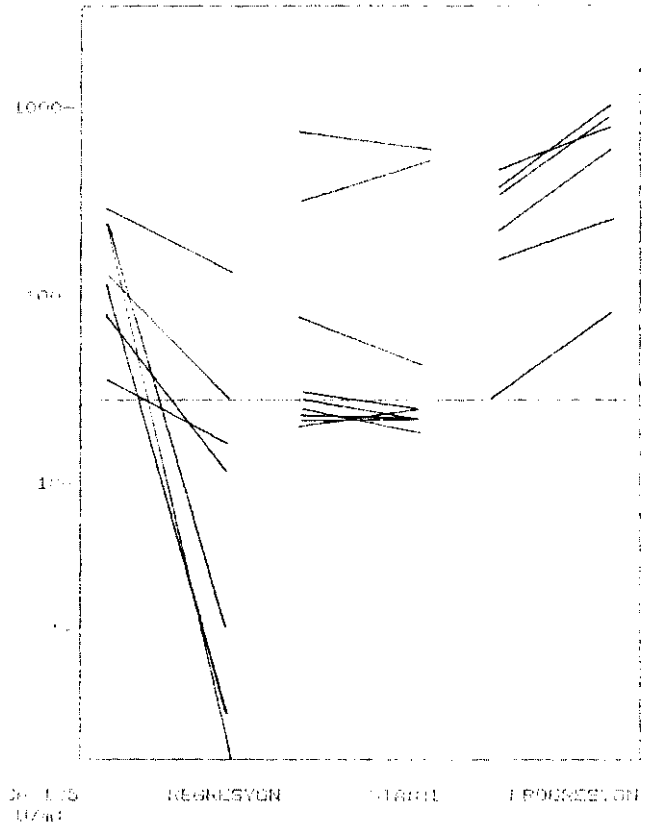
Epitelial ovarian kanserlerin regresyonu, stabilitesi veya ilerlemesi ile CA-125 düzeyleri arasında anlamlı bir korelasyon bulunmuştur (3,6,12, 13,15,18). Objektif regresyon gösteren 6 vakamızın hepsinde anlamlı bir azalma gözlenmiştir (%50 den fazla azalma).

CA-125 düzeylerinin normale inmesi rezidüel tümör olmadığına kanıtı olarak kabul edilmemelidir. Aynı zamanda normal CA-125 düzeylerinde de rezidüel tümör olsa bile bunun küçük hacimli olacağına bir göstergesi değildir. Berek ve ark., normal CA-125 düzeyli hastaların %50'sinde second look operasyonunda rezidüel tümör saptamışlardır. Bizim 1 olgumuzda da CA-125 düzeyi normal bulunmasına rağmen second look operasyonuna karar vermede CA-125 düzeylerinin tek başına bir kriter olarak kabul edilemeyeceği izlenimine vardık (3,6,8,9,10,14,15,16,17,19,20,21).

Stephen C.Rubin ve ark., CA-125 düzeyleri ile tümör evresi, grade, asertes gibi klinik ve histolojik özellikleri arasında ilişki tanımlayamamışlardır. Bizde kendi çalışmamızda böyle bir ilişkiyi gösteremedik (7,14,22).

Serum CA-125 düzeyleri klinik olarak rekürrenslerden 1-11 ay önce (median 3 ay) yükselebilir (3,21). CA-125 düzeylerindeki artma bazı benign hastalıklarda da gözlenebilir. Örneğin kronik karaciğer hastalığı, akut pankreatit, kolesistit perikardit, akut PID, endometriozis ve hamileliğin ilk 3 ayında (12,5,1).

Daha önceden epitelial över kansinom tanısı almış olan hastaların izlenmesinde artan CA-125 düzeyleri bu açıdan düşündürücü olabilir. Biz bu çalışmamızda CA-125'i över tümörlerinin takibinde ve kemoterapiye aldığımız cevabi belirlemede yardımcı non-invaziv bir yöntem



Şekil 2. Tedavi öncesi ve tedavi sonrası CA-125 düzeyleri

olarak kullandık ve kontrol grubumuzda hiç bir hastada CA-125 değerini yüksek bulmadık.

Güvenilir non-invaziv bir metodun tedaviye verilen cevabın takibinde kullanılması tıbbi önemli bir katkı sunmuştur, intensiv sitotoksik kemoterapi alması gereken over kanserli hastaların büyük bir kısmı belli bir zaman süresi içinde tedaviye cevap verecektir. Çabuk ve doğru olarak tedaviye cevabın değerlendirilmesi hastaları gereksiz toksisiteden kurtaracak veya alternatif ajan kullanımına geçilebilecektir.

Sonuç olarak, CA-125 over kanserlerine özgü bir belirteç olmasada sensitivitesi oldukça yüksek bir belirteçtir. Bizim çalışma sonuçlarımız tümör belirteçlerinde CA-125'in over tümörlerinin izlenmesinde yararlı ve güvenilir bir yöntem olduğunu göstermektedir.

### KAYNAKLAR

- Malkasian G.D., Podratz K.C., Stanhope R.C. CA125 in Gynecologic practice. Am J Obstet Gynecol 1986; 155,3:515-18.
- Acar B, Erten O, Güner A. Jinekolojik tümörlerin tanısında preoperatif CA-125 değerleri. Zeynep Kamil Tıp Bülteni 1989; C:21 S:4 643-53.
- Canney P.A., Moore M, Wilcinson PM. Ovarian cancer Antigen CA-125 A prospective clinical assesment of its role as a tumor marker. Br J Cancer 1984; 50, 1:765-69,
- Heinoen P.K., Tontti K., Koivula T. Tumor associated antigen CA-125 in patients with ovarian cancer. Br J Obsfet Gynecol 1985;92(5):528-31.
- Malkasian G.D., Knapp R.C., Lavin P. T. Preoperative evaluation of serum CA-125 levels in premenapausal and postmenapausal patients with pelvic masses. Discrimination of benign from malignant disease. Am J Obstet Gynecol 1988; 159(2):341-46.
- Bast RC, Klug TL, Elena St J. A Radioimmunassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. The New England Journal of Medicine 1983; 309(15):883-87.
- Bergman JF, Bidart JM, George M. Elevation of CA 125 in Patients with Benign and Malignant Ascites. Cancer 1987; 59(2):213-17.
- Disaia PJ, Creasman WT. Clinical gynecologic oncology 1989; Chapter 16, 3rd edition 560-607.
- Hankins RE, Roberts K, Wiltshaw E. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemoteraphy for epithelial ovarian carcinoma. Br J Obstet Gynecol 1989; 96(12):1395-99.
- Niloff JM, Bast RC, Schaetzi EM. Predictive value of CA 125 Antigen levels in second look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985; 151 (2):981 -86.
- Bunn PA, Jr. Tumor markers, Cecil Texbook of Medicine 1989; 9th edition 1054-60.
- Halita H, Lehtovirta P, Stenman UH. CA 125 in the follow-up of patients with ovarian cancer. Acta Obstet Gynecol Scand 1988;67(2): 53-58.
- Knapp RC, Bast RC. Antigenic markers for ovarian carcinoma. Clinical Gynecologic oncology 1989;3 rd edition Chapter 127.
- Bast RC, Klug TL, Elena S. Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembriyonic Antigen. Am J Obstet Gynecol 1984; 149(5): 553-59.
- Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB. Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1989;160(1): 667-71.
- Sevelde P, Schemper M, Spona J. CA 125 as an independent prognostic factor for survival in patient with epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1989;161(5): 1213-16.
- Nanbu Y, Fujii S, Konishi I. Immunohistochemical localizations of CA 125, carcinoembriyonic Antigen, and CA 19-9 in normal and neoplastic glandular cells of the uterine cervix. Cancer 1988; 62(12): 2580-88.
- Niloff JM, Knapp RC, Lavin PT. The CA 125 assay as a predictor of clinical recurrence in epithelial ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1986; 155(1):56-60.
- Piver MS. Manual of Gynecologic oncology and Gynecology. Little Brown and compony Boston 1989; 1:6-7-11.
- Schwartz PE, Chambers KS, Chambers JT. Circulating tumor markers in the monitoring of gynecologic malignancies. Cancer 1987; 60(3):353-61.
- Klug LT, Bast CR, Nicoff MJ. Monoclonal Antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Research 1984; 44(3):1048-53.