

Epitelyal Over Kanseri Olgularında Second-look Laparotomi Öncesi Hastalığın

„; ;:ek Durumunu Belle^edc; Serum CA 125 Sınır Değeri We Olmalıdır?

WHAT SHOULD BE THE CUT-OFF LEVEL OF SERUM CA 125 TO EVALUATE THE DISEASE STATUS BEFORE SECOND-LOOK LAPAROTOMY IN EPITHELIAL OVARIAN CARCINOMA?

Tugan BEŞE, Ali U ÖZ, Fuat DEMİRKIRAN, Semih KALELİ,
Macit ARVAS, Derin KÖSEBAY, Engin ERKÜN, Feridun AKSU

İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadiri Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Amaç: Epitelyal over kanseri olgularında second -look laparotomi öncesindeki serum CA 125 düzeyine göre persis-te hastalığı belirlemek.

Çalışmanın Yapıldığı Yer: İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı. İstanbul

Materyal ve Metod: Kırkbeş epitelyal over kanser olgusu çalışma kapsamına alındı. Hiçbir olguda second-look laparotomi öncesinde klinik ve radyolojik olarak tümör mevcut değildi. Cerrahi girişim öncesindeki son on gün içerisinde serum CA 125 değeri belirlendi ve histopatolojik bulgular ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Olguların 28(% 62) 'inde second-look laparotomide tümör pozitif olarak bulundu. CA 125 sınır değeri 35 U/ml olarak alındığında, 19 olguda (%42) CA 125 değeri 35 U/ml'nin üzerinde idi. Bu 19 olgunun 14 unda (%74) second-look laparotomide tümör tespit edildi. Ssecond-look laparotomi öncesindeki serum CA 125 seviyesinin rezidü hastalığı belirlemedeki sensitivitesi %50, spesivitesi %71, pozitif belirleyici değeri %74, negatif belirleyici değeri %46 ve yalancı negatiflik oranı %50 olarak tespit edildi. Serum CA 125 değerinin >- 35U/ml üzerinde olması sıklıkla intraperitoneal tümörü belirlerken, 35 U/ml altındaki değerler hastaliksız durumu belirlemede yetersizdi. Sınır değer 20 U/ml olarak alındığında ise, 28 olguda (%62) CA 125 düzeyi 20 U/ml'nin üzerinde idi. Testin sensitivitesi %79, spesivitesi %65, pozitif belirleyici değeri %79, negatif belirleyici değeri %65 ve Yalancı negatiflik oranı %21 olarak belirlendi.

Sonuç: Serum CA 125 sınır değeri tartışıldı ve 20 U/ml gibi daha düşük bir sınır seviyesinin second-look laparotomi öncesinde tümörü belirlemede daha uygun olabileceği sonucuna varıldı.

Anahtar Kelimeler: Epitelyal over kanseri, Second-look laparotomi, Serum CA 125

T Klin Jinek) Obst 1996, 6:191-194

Geliş Tarihi: 24.10.1995

Yazışına Adresi: Dr.TuganBEŞE
Ortaklar Cad. 6/11
Mecidiyeköy, İSTANBUL

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6

SUMMARY

Objective: To assess the predictive value of CA 125 antigen level prior to second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma.

Institution: IU Cerrahpaşa Medical Faculty Department of Obstetrics and Gynecology, İstanbul

Materials and Methods: Forty-five epithelial ovarian cancer patients were included in our study. Clinical or radiologic evidence of tumor was absent in ail patients prior to second-look laparotomy. Serum CA 125 level was measured approximately ten days before the operation and the results were compared with the histopathological findings.

Results: Twenty-eight (62 %) patients were found to have tumor at surgery. Serum CA 125 level was >-35 U/ml io 19 (42 %) patients Tumor was found in 14 (74%) ofthese 19 patients When the cutoff level was accepted as 35 U/ml. the sensitivity of serum CA 125 for identifying residual tumor at second-look operations was 50 %, the specificity was71 %, the predictive value of a positive test was 74%, the predictive value of a negative test was 46% and false negative ratio was 50%. Although, serum CA 125 level >=35 U/ml was a strong prredictor of the presence of intraperitoneal tumor, a level <35 u/ml was not predictive of tumor free state. When the cutoff level was accepted as 20 U/ml. The sensitivity was 79 %, the spesifity was 65 %, the predictive value of a positive test was 79 %, the predictive value of negative test was 65 % and false negative ratio was 21%.

Conclusion: The threshold value for a raised CA 125 level was considered and we propose that a lower level of 20 u/ml may be more useful as a cutoff level prior to second-look laparotomy.

Key Words: Epithelial ovarian cancer, Second-look laparotomy. Serum CA 125

T Klin J Gynecol Obst 1996, 6:191-194

Over kanseri olgularında primer cerrahi tedavi sonrası genellikle kemoterapi uygulaması yapılmakta, ancak, uzun süreli uygulama sonrasında yan etkilerde artış gözlenmektedir (1). Kemoterapi sonrası klinik ve

191

radyolojik tanı yöntemleri hastalığın gerçek durumunu belirlemede çoğu kez yetersiz kalmaktadır (2). Miller ve ark., primer cerrahi ve kemoterapi sonrası klinik olarak hastalıklı olan olgularda yapılan second-look laparotomide olguların %57'sinde tümör saptamışlardır (3). Klinik ve radyolojik olarak hastalıklı olmayan olgularda kemoterapiye devam edilip edilmeyeceğinin kararının verilebilmesi ise güçtür.

Second-look operasyonu ilk kez Wangenstein ve ark., tarafından kolorektal kanserlerin tedavisi sonrası değerlendirilmesi için ortaya atılmıştır (4). Daha sonra Santaro ve ark., 1960'lı yılların başlarında seçilmiş over kanseri olgularında second-look laparotomi ile sağkalım süresinin uzadığını ileri sürmüşlerdir (5). Günümüzde epitelyal over kanseri olgularında kemoterapi sonrası hastalığın durumunun değerlendirilmesinde en güvenilir ve en doğru yöntem second-look laparotomidir. Second-look laparotomi tedavinin kesilmesini, devam edilmesini veya değiştirilmesini yönlendirmektedir.

Bast ve ark., 1981 yılında serum CA 125 değerlerini belirleyen bir radyoimmunoassay metodu geliştirmişler (6) ve bu tarihten sonra tanısı koyulmuş ve primer tedavisi tamamlanan hastaların takibinde yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (7,8). Son yıllarda serum CA 125 seviyesinin prognostik değeri olduğu ileri sürülmektedir (9-11). Gard ve Houghton seri CA 125 ölçüm değerlerinin hastalığın prognozunu belirlemede en önemli değişken olduğunu saptamışlardır (12).

Çalışmamızda second-look laparotomi öncesinde serum CA 125 değerinin hastalığın gerçek durumunu saptamadaki belirleyiciliğini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında 1990-1994 tarihleri arasında over tümörü tanısı ile öpere edilerek epitelyal over kanseri tanısı koyulan ve kemoterapi sonrası klinik ve radyolojik olarak hastalıklı olarak değerlendirilen 45 olguya second-look laparotomi uygulandı. Serum CA 125 düzeyleri operasyondan önceki son on gün içinde baktı. Tüm olgularda eksplorasyonun daha iyi yapılabilmesi amacıyla ile batın kesişi göbük altı ve kısmen göbük üstü olarak yapıldı. Batın yıkantı sıvısı veya asit sıvısı alındı. Makroskopik olarak tümör saptanmayan 22 olgudan 17'sinde batın içerisinden muhtelit yerlerden biopsi alındı. Beş olguda ise batın içerisinden alınan biopsilere ek olarak bilateral pelvik lenf örnekleme yapıldı. Makroskopik olarak 23 olguda tümör saptandı. Bu olguların 13'üne tümör küçültücü operasyon uygulandı. Bir olguda paraaortik bölgede yerleşimli kitle çıkartıldı. Dokuz olgu ise inoperabl olarak değerlendirildi. Histopatolojik inceleme, Anabilim Dalı Jinekolojik laboratuvarında yapıldı.

Serum CA 125 değeri, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Fikret Biyal Merkez Laboratuvarında, Centocor firmasının CA 125 II kiti kullanılarak, Radyoimmünassay yöntemi ile belirlendi.

Second-look laparotomi öncesi serum CA 125 değerinin sensitivite (testin gerçek hastalar içerisinde, hastaları ayırdedebilme yeteneği), spesivite (testin gerçek sağlamlar içinde, sağlamları ayırdedebilme yeteneği), negatif belirleyici değeri (testi negatif olanın gerçekten sağlam olma olasılığı), pozitif belirleyici değeri (testi pozitif olanın gerçekten hasta olma olasılığı), Yalancı negatiflik oranı (testin yanlış olarak sağlam dediği aslında hasta olguların oranı) hesap edildi. Serum CA 125 sınır değerinin tespiti için diskriminant analizi uygulandı.

BULGULAR

Olguların median yaşı 50 (yaş aralığı 23-77) idi. İlk cerrahi sonrası yapılan histopatolojik değerlendirme sonucunda, olguların %69'u seröz kistadenokarsinom, %22'si müsinöz kistadenokarsinom, %4'ü berrak hücreli karsinom, %2'si endometrioid karsinom ve %2'si indifferansiyel karsinom idi. Olguların %29'u grade I, %31'i grade II ve %40'ı grade İM olarak tespit edildi. Yapılan cerrahi-patolojik evrelemeye göre, olguların %20'si evre I, %9'u evre II, %55'i evre III ve %16'sı evre IV olarak tespit edildi. İlk cerrahi sonrası kalan rezidü tümör boyutları değerlendirildiğinde, %36 olguda rezidü tümör kalmadığı, %13 olguda 2 cm altında, %51 olguda ise 2 cm üzerinde tümör kaldığı saptandı. İlk cerrahi öncesi olguların %58'inde (26/45) serum CA 125 değeri mevcut olup, tüm olgularda bu değeri 65 U/ml'den büyük idi.

Second-look laparotomi öncesi serum CA 125 değeri 35 U/ml üzerinde olan 19 olgunun %74'ünde (14/19) tümör tespit edildi. Serum CA 125 değeri 35 U/ml'nin altında olan 26 olgunun ise %54'ünde tümör bulundu (Tablo 1). Bu bulgulara göre, serum CA 125 sınır değeri 35 U/ml olarak alındığında, bu testin sensitivitesi %50, spesivitesi %71, pozitif belirleyicilik değeri %74 ve negatif belirleyicilik değeri %46, yalancı negatiflik oranı %50 olarak saptandı (Tablo 2).

Serum CA 125 seviyeleri 20-35 U/ml arasında olan dokuz olgunun second-look laparotomide altısında makroskopik, ikisinde mikroskopik tümör saptanırken bir olguda tümör tespit edilmedi. Tümör saptanan sekiz olgunun ileri evre (evre III-IV) over kanseri olup, ilk cerrahi tedavi sonrasında 2 cm üzerinde rezidü tümör kalmıştı. Bu bulgular gözönüne alınarak sınır değeri 20 U/ml kabul edildiğinde, serum CA 125 değeri 20 U/ml'nin altında olan olguların %65'inde second-look laparotomi sonucu negatif olarak bulundu. (Tablo 1). Buna göre sınır değeri 20 U/ml olarak alındığında, serum CA 125 değerinin sensitivitesi %79, spesivitesi %65, pozitif belirleyicilik değeri %79, negatif belirleyicilik değeri %65 ve yalancı negatiflik oranı ise %21 olarak bulundu (Tablo 2).

Tablo 1. Serum CA 125 değerlerinin second-look laparotomi sonuçlarına göre dağılımı

Table 1. Distribution of serum CA 125 values according to second-look laparotomy results.

	Tümör pozitif	Tümör negatif
CA125>35(n:19)	14(%74)	5(%26)
CA125<35 (n:26)	14(%54)	12(%46)
CA 125>-20 (n:28)	22(%79)	6(%21)
CA 125<20 (n:17)	6(%35)	11(%65)

Tablo 2. Serum CA 125 düzeylerinin farklı sınır değerlerine göre sensitivite, spesivite, yalancı negatiflik, pozitif ve negatif belirleyici değerleri

Table 2. Sensitivity, specificity, false negative, positive and negative predictive values of serum CA 125 according to different cut-off levels

	>=20 U/ml.	>=35 U/ml.
Sensitivite	%79	%50
Spesivite	%65	%71
Pozitif Belirleyici Değer	%79	%74
Negatif Belirleyici Değer	%65	%46
Yalancı Negatiflik Oranı	%21	%50

TARTIŞMA

Epitelial over kanserlerinin takibinde serum CA 125 tayini yaygın olarak kullanılmaktadır. Serum CA 125 seviyesi ile second-look laparotomide saptanan tümör hacmi arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Rubin ve ark., sınır değeri 35 U/ml aldıkları çalışmalarında, 1 cm altındaki tümörlerde testin doğruluğunu %55, 1-2 cm arasında %80, 2-5 cm arasında %80, 5 cm üzerinde ise %92 olarak saptamışlardır (13). Ancak, subklinik hastalığı belirlemede bu testin sensitivitesinin ve negatif belirleyicilik değerinin düşük olması, bu yöntemin klinik kullanımını sınırlamaktadır. Second-look laparotomi öncesindeki yüksek serum CA 125 değerleri sıklıkla persiste eden hastalığı saptarken, mikroskobik hastalığa sahip hastaların ancak %0-25'inde ve 1 cm kadar tümör olan olguların ise %4-55'inde artmış olarak tespit edilmektedir (13-17). Makar ve ark., sınır değeri olarak 35 U/ml alındığında, second-look laparotomi öncesinde serum CA 125 değerinin rezidü hastalığı belirlemede sensitivitesini %58, spesivitesini %98 pozitif belirleyici değeri %99 ve negatif belirleyici değeri ise %43 olarak tespit etmişlerdir (18). Baysal ve ark., sınır değeri 35 U/ml aldıklarında, second-look laparotomi sonucunda tümör saptanmayan olguların hepsinde serum CA 125 değerlerini 35 U/ml den küçük bulmuşlardır. Ancak, serum CA 125 değeri 35 U/ml den küçük olanlarda %29 oranında second look laparotomide tümör saptamışlar, testin sensitivitesini %61, pozitif belirleyici değerini

%100, negatif belirleyici değeri %71 olarak bulmuşlardır (19). Niloff ve ark., second-look laparotomi öncesi serum CA 125 seviyesi 35 U/ml altında olmasının hastaliksiz durumu göstermediğini, eğer tümör varsa, mevcut tümörün büyük bir olasılıkla 1 cm altında olduğunu öne sürmüşlerdir. Serum CA 125 değeri 35 U/ml'nin üzerinde olanlarda ise eğer sekonder sitoredüksiyon düşünülmüyorsa, tedaviye devam etmek için second-look laparotomiye gerek olmadığını belirtmişlerdir (20). Çalışmamızda serum CA 125 sınır değeri 35 U/ml altında olan olguların %54'ünde tümör tespit edildi. Bu bulgulara göre, sınır değeri 35 U/ml alındığında yalancı negatiflik oranı yüksektir. Bu yalancı negatiflik oranını azaltmak için sınır değerin 35 U/ml altında bir değer alınması düşünülebilir. Ancak Berek ve ark., serum CA 125 değeri için sınır değeri 20, 35 ve 50 U/ml olarak karşılaştırmışlar ve pozitif hastalık ve tümör boyutları ile en iyi ilişkinin sınır değeri 35 U/ml olarak alındığında bulmuşlardır (21). Bununla beraber Gallion ve ark., second-look laparotomi öncesinde serum CA 125 değerlerinin 20-35 U/ml arasında bulunmasının persiste hastalığın göstergesi olduğunu belirlemişlerdir (22).

Gard ve Haughton, over kanserli hastaların takibinde, serum CA 125 değerlerinin 15-35 U/ml arasında tespit edilenlerin hepsinde nüks tespit etmişler ve CA 125 değeri 15 U/ml üzerinde saptananlarda 1 ay sonra tekrar edilmesini ve tekrar edilen değeri 35 U/ml üzerinde olanlara second-line kemoterapi başlanmasını önermişlerdir (12). Çalışmamızda, sınır değeri 20 U/ml aldığımızda sensitivite, pozitif belirleyici değeri ve negatif belirleyici değeri yükselmiş ve yalancı negatiflik oranı %50'den %21'e inmiştir.

Serum CA 125 takibi, hastalığın prognozunu ve nüksünü erken dönemde tespit etmek amacıyla kullanılmaktadır. Dolayısıyla ile nüks veya persiste eden hastalığın erken dönemde tespit edilmesi hayati önem taşımaktadır. Serum CA 125 değerlendirmesinde önemli olan testin negatif belirleyici değerinin yüksek olmasıdır. Sınır değerin 20 U/ml'ye indirilmesi ile persiste hastalık daha erken tespit edilebilir ve sekonder tedavi protokolleri daha erken başlayabilir. Bizim olgularımız içinde, serum CA 125 seviyeleri 20-35 U/ml arasında olan 9 olgudan 8'inde tümör tespit edilmiştir. Bulgularımıza göre sınır değeri 35 U/ml olarak alındığında negatif belirleyici değeri %46, sınır değeri 20 U/ml alındığında ise %65 olmaktadır.

Sonuç olarak, sekonder sitoredüksiyon düşünülmeyen hastalarda CA 125 seviyesi 20 U/ml'ye ulaşmadan second-look laparotomi yapılmamalıdır. Klinik ve radyolojik olarak persiste hastalık saptanmayan ve serum CA 125 seviyesi 20 U/ml altında olanlarda second-look laparotomi, 20-35 U/ml arasındaki değerlerde, serum CA 125 değeri 20 U/ml'nin altına inene kadar kemoterapinin devamı düşünülmelidir.

KAYNAKLAR

1. Young RC. Chemotherapy In: Practical Gynecologic Oncology. Berek JS, Hacker NF. 1994, 3-34.
2. Lund B, Jacobsen K, Rasch L, Jensen F, Olesen K, Fekjt-Rasmussen K, Correlation of abdominal ultrasound and computed tomography scans with second-or third-look laparotomy in patients with ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1990, 37: 279.
3. Miller DS, Ballon SC, Teng NNH, Seifer DB, Soriero OM. A critical reassessment of second-look laparotomy in epithelial ovarian carcinoma. Cancer 1986, 57: 530.
4. Wangenstein OH, Lewis FJ, Tongen LA. The "second-look" in cancer surgery; a patient with colic cancer and involved lymph nodes negative on the "sixth-look". J Lancet 1951, 71:303.
5. Santaro BT, Griffen WO, Wangenstein OH. The second-look procedure in the management of ovarian malignancies and pseudomyxoma peritonei. Surgery 1961, 50: 354.
6. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981, 68: 1331.
7. Berkowitz RS. CA 125 measurements in epithelial ovarian cancer. A 10-year anniversary of clinical investigation. Gynecol Oncol 1993, 49: 1.
8. Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992, 44: 207.
9. Van der Burg MEL, Lammes FB, van Putten WLJ, Staler G. Ovarian cancer: The prognostic value of serum half life of CA 125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol 1988, 30: 307.
10. Hawkins RE, Roberts K, Wiltshaw E, Mundy J, Fryatt IJ, McCready VR. The prognostic significance of the half-life of serum CA 125 in patients responding to chemotherapy for epithelial ovarian carcinoma. BR J Obstet Gynaecol 1989, 96: 1395.
11. Lavin PT. Knapp RC, Malkaisan G, Whitney CW, Berek JC, Bast RC. CA 125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. Obstet Gynecol 1987, 9: 223.
12. Gard GB, Houghton CRS. An assesment of the value serum CA 125 measurements in the management of epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1994, 53: 283.
13. Robin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Reichman BS, Chapman D, ve ark. Serum Ca 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 1989, 160: 667.
14. Patnsner B, Orr JW, Mann WJ, Taylor PT, Partridge E, Allmen T. Does serum CA 125 level prior to second-look laparotomy for invasive ovarian carcinoma predict size of residual disease. Gynecol Oncol 1990, 37: 319.
15. Rome RM, Koh H, Fortune D, Cauchi M. CA 125 serum levels and secondary laparotomy in epithelial ovarian tumors. Aust NZJ Obstet Gynecol 1987, 27: 142.
16. Potter ME, Moradi M, To ACW, Hatch KD, Shingleton HM. Value of serum 125 CA levels: does the result preclude second-look. Gynecol Oncol 1989, 33: 201.
17. Mogensen O, Mogensen M, Jakobsen A, Sell A. Measurement of the ovarian cancer associated antigen CA 125 prior to second-look operation. Eur J Cancer 1988, 24: 1835.
18. Makar APH, Kristensen GB, BormerOP, Trope CG. CA 125 measured before second-look laparotomy is an independent prognostic factor for survival in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1992,45: 323.
19. Baysal B, Buyru F, Eserol F, Berkman S, Bengisu E. Epitelial over kanserinde second-look laparotomi sonuçları. Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi 1995; 9:161.
20. Niloff JM, Bast RC, Schaetzl EM, Knapp RC. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 981.
21. Berek JS, Knapp RC, Malkaisan GD. CA 125 serum levels correlated with second-look operations among ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1985,151:985.
22. Gallion HH, Hunter JE, van Nagell JR, Averette HE, Cain JM, Copeland U ve ark. The prognostic implications of low serum CA 125 levels prior to the second-look operation for stage III and IV epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 1992, 46: 29.