

Pelvik Kitlelerde Preoperatif Serum CA 125 Değerleri

PREOPERATİF SERUM CA-125 IN PATIENTS WITH PELVIC MASSES

Yard.Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN*, Dr.Demet AYATA*,
Uz. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU**, Doç.Dr.Süheyl ÖKTEN*

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kadın Hastalıkları ABD, "Biyokimya ABD, KAYSERİ

ÖZET

Pelvik kitleli olan 103 hasta ve 45 normal sağlıklı kadında preoperatif serum CA 125 değerleri ölçüldü. Malign over tümörü olan 14 hastanın %92.9'unda, nonovarian malign tümürlü 14 hastanın %35.7'sinde ve benign pelvik kitleli 75 hastanın %28'inde CA 125 değerleri 35 Ü/ml'nin üzerinde bulundu. Normal sağlıklı kadınların hepsinde CA 125 değerleri normaldi. Benign kitleli hastalarda artmış CA 125 seviyeleri sıklıkla premenopozal kadınlarda görülen pelvik inflamatuvar kitle, endometriozis ve dermoid kist olanlarda idi. Serum CA 125 için 35 Ü/ml yi eşik değer olarak aldığımızda benign kitleli hastalarda %28 yanlış pozitif sonuç verirken 65 Ü/ml yi eşik değer aldığımızda ovarian malignitelerde sensitivitenin % 92.9 ve benign kitlelerde yanlış pozitif oranı %17.3'e düşerek spesifitenin %82.7 olduğu görüldü. Preoperatif serum CA 125 özellikle postmenopozal dönemde pelvik kitlelerin benign/malign ayırımında yararlı olabilir. Ayırıcı tanıda CA 125 seviyesinin pelvik muayene ve pelvik ultrasonografi ile birlikte değerlendirilmesi yanlış-pozitif ve yanlış-negatif sonuç oranlarını azaltabilir.

Anahtar Kelimeler: Pelvik kitleler, CA 125

T Klin Jinekolo Obst 1993, 3:225-228

Overin seröz kistadenokarsinomuna karşı monoklonal antikor OC 125 elde edilmiştir. Epitelial over kanserlerinin %80' inden çoğunda OC 125 ile belirlenebilen yüksek molekül ağırlıklı, hücre yüzey glikoproteini olan antijene de CA 125 denmiştir. CA 125 çözümlü epitel ve deriveleri periton, plevra, perikard ve müllle-

Geliş Tarihi: 7.11.1992

Kabul Tarihi: 11.12.1992

Yazışma Adresi: Yard.Doç.Dr.Yılmaz ŞAHİN
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kadın Hastalıkları ve Doğum ABD
38039 KAYSERİ

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3

SUMMARY

Preoperative serum concentrations of CA 125 were measured in 103 patients with pelvic masses. CA 125 levels were elevated above 35 U/ml in 92.9% of 14 patients with ovarian malignancies, in 35.7% of 14 patients with nonovarian gynecologic malignancies, and in 28% of 75 patients with benign pelvic masses. All of 45 normal healthy women had normal CA 125 levels. In patients with benign pelvic masses, elevated levels were often associated with endometriosis, inflammatory masses, and dermoid cyst which are seen especially in premenopausal women. This study suggests that defining positive serum CA 125 levels as those greater than 35 U/ml is of limited clinical value because there is a 28% false-positive rate in patients with benign masses. CA 125 levels distinguished most effectively between patients with ovarian malignancies and those with benign pelvic masses, having a sensitivity of 92.9% and a specificity of 82.7% at a threshold level of 65 U/ml. CA 125 assay can be helpful in determining preoperatively whether a pelvic mass is benign or malignant. Multimodal approaches including serum CA 125 assay, pelvic and ultrasonographic examination may be needed to reduce the false-negative and false-positive rate.

Key Words: Pelvic masses, CA 125

Anatolian J Gynecol Obst 1993, 3:225-228

han epitelde gösterilmiştir(1,2). Klinik çalışmalarda epitelial over kanserli hastaların %73-100'ü, benign hastalığı olanların %6-40'ı ve sağlıklı görünen bireylerin %1'inde yükselmiş (>35 U/ml) serum CA 125 seviyeleri bulunmuştur(1,3). Erken dönemde belirti vermeyip geç teşhis edildiği için jinekolojik maligniteler arasında en çok ölüme neden olan over kanserleridir(4). Over kanserinin erken tanısında ve pelvik kitlelerde benign olanlardan malignleri ayırmadaki zorluk halen devam etmektedir. Tümör marker'ı CA 125 pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında, özellikle over kanserlerinin erken tanı ve takibinde yaygın olarak kullanılmaktadır (5-9).

225

Çalışmamızda kliniğimizde pelvik kitle nedeniyle laparotomi uygulanan hastalarda preoperatif serum CA 125 düzeyleri ile histopatolojik tanı sonuçlarını karşılaştırarak serum CA 125 değerlerinin pelvik kitlelerin ayırıcı tanısındaki önemini araştırdık.

MATERYEL VE METOD

Bu çalışma Aralık 1990-Ekim 1992 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda pelvik kitlesi olan 103 hasta ve gebe olmayan, jinekolojik ve sistemik muayenelerde, pelvik ve batin ultrasonografik incelemelerde normal olup benign veya malign hastalığı bulunmayan sağlıklı 45 kontrol grubu olgusu üzerinde yapıldı. 18-70 yaşları arasında olan kontrol grubu olgularının yaş ortalaması 43.6 idi. Operasyon öncesi tüm hastalara rutin klinik ve laboratuvar muayeneleri ile vajinal ve/veya abdominal yol ile pelvik ultrasonografik inceleme yapıldı.

Kontrol grubu ve operasyon öncesi pelvik kitlesi olan hastalardan ön kol venlerinden kan örnekleri alınıp serumları ölçümler yapılmaya kadar -20°C'de derin dondurucuda saklandı. Hastalardan operasyonda çıkarılan materyaller histopatolojik olarak incelenip tanıları konuldu.

Serum CA 125 ölçümleri IRMA (immunoradiometrik assay) metodu ile hazır kit (ELSA-CA 125, CIS bio international, France) kullanılarak Gamma sayacında (Berthold LB 2111) gerçekleştirildi. Serum CA 125 in eşik değeri 35 Ü/ml olarak alınıp bunun üzerindeki değerler normalden yüksek kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 103 hastadan histopatolojik tanılarına göre 14'ü malign över tümörü, 14'ü nonovarian malign tümör ve 75'i benign pelvik kitleye sahipti.

Malign över tümörü olan 14 hastanın yaş ort. 45.3 (17-73 yaş) ve %57'si postmenopozal dönemdedi. Olguların 7'si (%50) seröz kistadenokarsinomdu. Bu grupta serum CA 125 düzeyi 14 olgudan 1 'inde (%7.1) normalden 13'ünde (%92.9) 35 ve 65 Ü/ml den yüksek (77-18505 Ü/ml) bulundu (Tablo 1).

Nonovarian malign tümörü olan 14 olgunun yaş ort. 50 (33-66 yaş) ve %70'i postmenopozal dönemdedi. Bu grupta serum CA 125 değerleri olguların 9'unda (%64) normalden 5'inde (%35.7 35 Ü/ml ve 3'ünde (%21.4) 65 Ü/ml den yüksekti (Tablo 2).

Benign pelvik kitleler grubunda hastaların yaş ort. 35.7 (18-72 yaş) ve %8'i postmenopozal olup bunların dağılımı ve serum CA 125 değerleri Tablo 3'de görülmektedir. Serum CA 125 değerleri toplam 75 olgunun 54'ünde (%72) normalden, 21'inde (%28) 35 Ü/ml ve 13'ünde (%17.3) 65 Ü/ml'den yüksek bulundu. Serum CA 125 değerleri toplam 26 benign över tümörü olgusunun 18'inde (%69.2) normalden 8'inde (%30.8) 35 Ü/ml ve 4'ünde (%15.4) 65 Ü/ml'den yüksek görüldü. 45 olguyu içeren kontrol grubunun hepsinde (%100) serum CA 125 değerleri normaldi.

TARTIŞMA

İlk çalışmalarda serum CA 125 düzeyinin non-müsinöz epitelial över kanserlerinde yükseldiği bildirilirken (1) daha sonraları överin diğer kanser ve malign tümörlerinde de yükseldiği görülmüştür (3,10,11). Bir çok çalışmada pelvik kitlelerde preoperatif serum CA

Tablo 1. Malign över tümörlerinde preoperatif serum CA 125 değerleri

	n	<35 U/ml	>35 U/ml	65 U/ml
Seröz kistadenoca	7	6	6	6
Müsinöz kistadenoca	1	0	1	1
Granuloza hücreli tm.	1	0	1	1
Sertoli-leydig h.li tm.	1	0	1	1
Krukenberg tm	2	0	2	2
Lenfoma	1	0	1	1
Borderline seröz tm.	1	0	1	1
Toplam	14	1 (%7.1)	13 (% 92.9)	13 (% 92.9)

Tablo 2. Nonovarian malignitelerde preoperatif serum CA 125 değerleri

	n	<35 U/ml	>35 U/ml	65 U/ml
Serviks CA	6	3	3	2
Endometrium CA	4	3	1	0
Leiomyosarkom	2	1	1	0
Koryokarsinom	2	2	0	0
Toplam	14	9 (% 64.3)	5 (% 35.7)	3 (% 21.4)

Tablo 3. Benign pelvik kitleler ve kontrol grubunda serum CA 125 değerleri

	n	<35 U/ml	>35 U/ml	65 U/ml
Ovarian tümörler	26	18 (%69.)	8 (%30.8)	4 (%15.4)
Seröz kistadenoma	10	7	3	2
Müsinöz kistadenom	1	1	0	0
Dermoid kist	6	4	2	1
Fibroma	1	0	1	0
Tekoma	1	1	0	0
Folikül kisti	7	5	2	1
İnflamatuvar kitle	8	4	4	2
Endometriozis	4	2	2	2
Ektopik gebelik	3	0	3	2
Ovarian hiperstimulasyon	1	0	1	1
Myoma uteri	26	25	1	1
Myoma uteri+adenomyozis	6	5	1	0
Myoma uteri+adenomyozis+ seröz kistadenom	1	0	1	1
Toplam	75	54 (%72)	21 (%28)	13 (%17.3)
Kontrol Grubu	45	45 (%100)	0 (%0)	0 (%0)

125 değerlerine bakarak belli oranlarda benign/malign ayırımının yapılabileceği bildirilmiştir. DI-XIa ve ark. (3) benign pelvik kitleli hastaların %39.9'unda, malign pelvik kitleli hastaların %82.8'inde ve bunların içinde de epitelial över kanseri olgularının %100'ünde CA 125 değerlerini 35 Ü/ml nin üzerinde bulmuştur. Soper ve ark. (12) İse çalışmalarında CA 125 değerlerinin malign över tümürlü hastaların %90'ında 35 Ü/ml nin, %83'ünde 65 Ü/ml nin, nonovarian malign tümürlü hastaların %67'sinde 35 Ü/ml nin, %58'inde 65 Ü/ml nin ve benign pelvik kitleli hastaların %30'unda 35 Ü/ml nin, %17'sinde 65 Ü/ml nin üzerine yükseldiğini bildirmişlerdir.

Çalışmamızda da benzer olarak preoperatif serum CA 125 değerlerini malign över tümürlü hastaların %92.9'unda 35 ve 65 Ü/ml nin, nonovarian malign tümürlü hastaların %35.7'sinde 35 Ü/ml nin ve %21.4'ünde 65 Ü/ml nin üzerinde bulurken benign pelvik kitleli hastaların %28'inde 35 Ü/ml nin ve %17.3'ünde de 65 Ü/ml nin üzerinde bulduk. CA 125 düzeyinde eşik değer olarak 65 Ü/ml yi aldığımızda benign kitlelerde yanlış pozitif oranı azalarak %28'den %17.3'e düşmektedir. Normal sağlıklı kadınların hepsinde (%100) serum CA 125 değerleri normal bulundu.

İdeal olarak tümör marker'ları maligniteler için spesifik olmalı, minimum yanlış pozitif ve minimum yanlış negatif sonuçlar vermeli, hastalığın yaygınlığını ve tedavinin etkinliğini yansıtmalıdır(13). Çalışmamız ve diğer çalışmaların sonuçlarının gösterdiği gibi preoperatif serum CA 125 değerleri malign över tümörü olan her olguda yükselmemekte ve benign kitleli birçok olguda da yükselmektedir. Meme, GIS ve akciğer ca. gibi non-jinekolojik maligniteler(14), benign jinekolojik tümörler, endometriozis, gebelik ve ektopik gebelikte, karaciğer sirozunda (15-17), pelvik inflamatuvar hastalıklarda

(18,19), ovarian hiperstimulasyon sendromu ve Meigs sendromunda (20), abdominal cerrahiyi takiben erken dönemde (21) ve normalde menstruasyon sırasında (22) da serum CA 125 değerlerinin yükseldiği bildirilmiştir.

Premenopozal dönemde daha sık rastlanan pelvik inflamatuvar kitlelerde yaklaşık hastaların %30'unda CA 125 in yükseldiği görülmüştür(18,19). Çalışmamızda da 1'i pelvik tüberküloz olan 8 inflamatuvar kitleli olgunun 4'ünde (%50) CA125 yüksek bulundu. Peritoneal yüzeyde monoklonal antikor OC 125 ile normal mezotelial hücrelerin çok az veya hiç reaksiyon vermediği, fakat inflamasyon, endometriozis ve abdominal cerrahide reaktif mezotelial hücrelerin kuvvetli pozitif reaksiyon verdiği görülmüştür(18,19,21). Premenopozal dönemde sık görülüp CA 125 seviyesini artıran diğer benign pelvik kitleler endometriozis ve dermoid kisttir(3, 12,13,23). 4 endometriozis olgumuzun 2'sinde (%50) ve 6 dermoid kist olgumuzun 2'sinde (%30) CA 125 değerleri yüksekti. Pelvik kitlelerin benign/malign ayırımında bir çok tümör marker'ları kullanıldığında Soper ve ark.(12) sensitivitesi en yüksek olarak yine CA 125 olduğunu bulmuştur. Inoue ve ark. (13) Sialyl-Tn, CA 125, Tissue Polypeptide Antigen ve CEA kombinasyonunun över kanserlerinin tanısında sensitivite ve spesifiteyi artırdığını, buna rağmen erken dönem över kanseri olgularının 1/3'ünün yanlış negatif sonuç vererek benign tümör olarak yanlış tanıdığını bildirmiştir. Bir diğer çalışmada da 2 veya 3 marker kombinasyonunun tekine göre üstünlük sağlamadığı görülmüştür (23).

Över kanseri tanısında bimanuel pelvik muayene ve pelvik ultrasonografi ile CA 125'in birlikte değerlendirilmesinin sensitivite ve spesifiteyi artırdığı bildirilmektedir (11,14,24). CA 125 aynı zamanda cerrahi te-

davı sonrası ve kemoterapi sırasında reziduel tümör varlığını ve tedavinin etkinliğini göstermede ve prognozu tayinde bir parametre olarak da kullanılmaktadır (9, 25).

Çalışmamızda ovarian maligniteler ile benign kit-
leleri karşılaştırdığımızda CA 125 sensitivitesinin
o/o92.9. spesifitesinin %72 olduğu, eşik değer olarak
65 Üml yi aldığımızda spesifitenin %82.7'ye yükseldiği
görülmektedir. Pelvik kiteli hastalardan malign over tü-
mörülerin %57'si tüm benign pelvik kitelilerin %8'i
postmenopozal dönemdeydi. Sıklıkla premenopozal dö-
nemde görülen özellikle inflamatuvar kitleler, endome-
triozis ve dermoid kist yanlı pozitif sonuç vererek
CA125 in tanı değerini düşürmektedir. Postmenopozal
dönemde CA 125 pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde
daha güvenilir görünmektedir. Pelvik kitlelerin ayırıcı ta-
nısında preoperatif serum CA 125 seviyesinin bimanuel
pelvik muayene ve pelvik ultrasonografi (özellikle endo-
vajinal) bulguları ile birlikte değerlendirilmesi daha yar-
arlı olacaktır.

KAYNAKLAR

- Bast RC, Klug TL, St. John E, 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; 309:886.
- Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic epithelium related antigen recognized by the monoclonal antibody OC-125. *Int J Gynecol Pathol* 1983; 2:275.
- Di-Xia C, Schwartz PE, Xinguo L, Zhan Y. Evaluation of CA 125 levels in differentiating malignant from benign tumors in patients with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 72:23.
- Yıldırım M, Güner H. Over tümörleri. In: Yıldırım M, ed. *Klinik Jinekoloji*. Ankara: Türkiye Klinikleri Yayınevi, 2. Baskı, 1992; s 239.
- Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1988; 71:751.
- Vardar G, Tezcan S, Söylemez F. Pelvik kitlelerin tanı ve takibinde CA 125 değerleri. *Ankara Tıp Mecmuası* 1988; 41:533.
- Topçu N, Hekim N, Atasü T. Tümör belirteçlerinden CA-125' in over tümörlerinin tanı ve izlenmesindeki yeri. *Jinekoloji ve Obstetrik Dergisi* 1988; 2:57.
- Pabuççu R, Ülgenalp I, Baser I, Orhon E, Dilek S, Koçer A ve ark. Over kanserlerinde karsinoembriyonik antijen (CEA) ve yüzey antijeni (CA 125) araştırması. *Kadın Doğum Dergisi* 1990; 6:171.
- Mogensen O. Prognostic value of CA 125 in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1992; 44:207.
- O'Connell GJ, Ryan E, Mudphy J, Prefontaine M. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1987; 70:930.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922.
- Soper JT, Hunter VJ, Daly L, Tanner M, Creasman WT, Bast RC. Preoperative serum tumor-associated antigen levels in women with pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1990; 75:249.
- Inoue M, Fujita M, Nakazawa A, Ogawa H, Tanizawa O: Sialyl-Tn, Sialyl-Lewis Xi, CA-19-9, CA 125, Carcinoembryonic Antigen, and Tissue Polypeptide Antigen in differentiating ovarian cancer from benign tumors. *Obstet Gynecol* 1992; 9:434
- Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE, Bast RC, Zurawski VR. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80:14.
- Niloff JM, Knapp RC, Schaetzl E, Reynolds C, Bast RC. CA 125 antigen levels in obstetrics and gynecologic patients. *Obstet Gynecol* 1984; 64:703.
- Malkasian GD, Podratz kc, Stanhope CR, Ritts RE, Zurawski VR. CA 125 in gynecologic practice. *Am J Obstet Gynecol* 1986; 155:515.
- Sauer MV, Vasilev SA, Campeau J, Vermesh M. Serum cancer antigen 125 in ectopic pregnancy. *Gynecol Obstet Invest* 1989; 27:164.
- Halila H, Stenman UH, Seppala M. Ovarian cancer antigen CA 125 levels in pelvic inflammatory disease and pregnancy. *Cancer* 1986; 57:1327.
- Paavonen J, Miettinen A, Heinonen PK, Aaran RK, Teisala K, Aine R, et al. Serum CA 125 in acute pelvic inflammatory disease. *Br J Obstet Gynaecol* 1989; 96:574.
- Jager V, Diedrich K, Wildt L. Elevated levels of CA 125 in serum of patients suffering from ovarian Hyperstimulation syndrome. *Fertil Steril* 1987; 48:675.
- Van Der Zee AGJ, Duk JM, Aalders JG, Boontje AH, Ten Hoor KH, De Bruijn HWA. The effect of abdominal surgery on the serum concentration of the tumor associated antigen CA 125. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:934.
- Lehtovirta P, Apter D, Stenman UH. Serum CA 125 levels during the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:930.
- Toftager-Larsen K, Hording U, Dreisler A, Daugaard S, Lund B, Bock J et al. CA 125, Placental Alkaline Phosphatase and Tissue Polypeptide Antigen as preoperative serum markers in ovarian carcinoma. *Gynecol Obstet Incest* 1992; 33:177.
- Creasman WT, DiSaia P: Screening in ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165:7.
- Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Reichman BS, Chapman D, et al. Serum CA 125 levels and surgical findings in patients undergoing secondary operations for epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:667.