

## Hodgkin Dışı Lenfomalı Olgularda Ca-125 Düzeyinin Değerlendirilmesi\*

Dr. Mustafa KETENCİ<sup>1</sup>, Dr. İdris YÜCEL<sup>2</sup>, Dr. Murat TOPBAŞ<sup>3</sup>

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı<sup>1</sup>,  
Tıbbi Onkoloji Bölümü<sup>2</sup>, Halk Sağlığı Anabilim Dalı<sup>3</sup>, SAMSUN

- ✓ Over kanserlerinde önemli bir tümör belirleyici olan CA-125'in abdomeni ilgilendiren bazı benign ve over kanseri dışındaki malign hastalıklarda yükseldiği bilinmektedir. Bu çalışmada Hodgkin dışı lenfomalı olgularda özellikle abdominal tutulum varlığında CA-125'in yükselip yükselmediğini, lenfomada önemli belirleyiciler olan  $\beta$ 2-mikroglobülin ve laktat dehidrogenaz (LDH) ilişkisi, ayrıca performans durumu, B semptomları, evre ve mortalite ile ilişkisini araştırmak amaçlandı.

Ocak 1996-Nisan 1998 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bölümüne başvuran, yeni tanı konmuş, kemoterapi ve radyoterapi almamış olgular çalışmaya alındı. 23'ü erkek, 31'i kadın 54 olgudan oluşan çalışmamızda evreleme için gerekli klinik ve radyolojik incelemeler tamamlandı. Evre I'de 10, evre II'de 16, evre III'de 17 ve evre IV'de 11 olgu vardı. Her olguda  $\beta$ 2-mikroglobülin, LDH ve CA-125 düzeyleri saptandı. CA-125 düzeyi abdominal tutulum olan olgularda  $109.4 \pm 27.9$  Ü/ml, olmayanlarda  $22.9 \pm 5.9$  Ü/ml iken ( $p < 0.01$ ), B semptomları olanlarda  $93.9 \pm 23.1$  Ü/ml, olmayanlarda  $19.5 \pm 5.6$  Ü/ml bulundu ( $p < 0.01$ ). CA-125 düzeyi performans durumu iyi olanlarda  $40.4 \pm 15.4$  Ü/ml iken, performansı kötü olanlarda  $97.2 \pm 27.5$  Ü/ml idi ( $p < 0.01$ ). Ayrıca CA-125 düzeyleri ile  $\beta$ 2-mikroglobülin düzeyleri arasında ilişki vardı ( $r = 0.35$ ) ( $p < 0.05$ ). Fakat CA-125 düzeyi ile yaş, cinsiyet, histopatolojik tip arasında ilişki yoktu. CA-125 düzeyi ileri evre olgularda  $109.4 \pm 27.0$  Ü/ml iken erken evre olanlarda  $19.3 \pm 4.7$  Ü/ml idi ( $p < 0.01$ ). Ortalama 13.5 ay olan takip süresince toplam 12 hasta öldü. Bunların tanı sırasındaki CA-125 düzeyleri  $174.0 \pm 51.3$  Ü/ml iken halen yaşayanların tanı sırasındaki CA-125 düzeyleri  $37.3 \pm 10.5$  Ü/ml bulundu.

Sonuç olarak CA-125 HDL'lı olguların tanı ve takibinde kullanılabilir. Ayrıca CA-125, B semptomları olanlarda, performansı kötü olanlarda, ileri evre olgularda,  $\beta$ 2-mikroglobülin ve LDH'ya paralel olarak yükselmektedir. Mortalite ile olan ilişkisini söyleyebilmek için daha fazla olgu sayısı ve daha uzun takip süresine ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

**Anahtar kelimeler:** Abdominal tutulum, lenfoma, CA-125

- ✓ **CA-125 Levels in Non-Hodgkin Lymphoma and Association with Clinical Parameters**  
CA-125 is an important tumor marker known to increase in some abdominal benign and other intraabdominal malign conditions other than ovarian carcinoma. We aimed to determine whether CA-125 increases in the patients with non-Hodgkin lymphoma especially had abdominal involvement and the association between important markers in lymphoma such as  $\beta$ 2-microglobulin and LDH, performance status, B symptoms stage and mortality.

We studied patients who were admitted to our hospital between January 1996-April 1998, newly diagnosed, no prior chemotherapy or radiotherapy underwent. There were 23 males and 31 females (total 54 patients), median age was 61 (range: 18-77), median follow up duration of 13.5 months (range: 2-28). Physical examination and whole radiologic procedures for staging were done. There were 10 (4 women, 6 men) in stage I,

\* 27 Nisan-1 Mayıs 1999 tarihleri arasında Antalya'da yapılan XIII.Ulusal Kanser Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.

16 (8 women, 8 men) in stage II, 17 (13 women, 4 men) in stage III and 11 (6 women, 5 men) in stage IV.  $\beta$ 2-microglobulin, LDH and CA-125 levels were determined for each patient.

CA-125 levels were (n=28)  $109.4 \pm 27.9$  U/ml and (n=26)  $22.9 \pm 5.9$  U/ml ( $p < 0.01$ ), in patients with and without abdominal involvement respectively. CA-125 levels were (n=35)  $93.9 \pm 23.1$  U/ml in patients with B symptoms (n=19),  $19.5 \pm 5.6$  U/ml ( $p < 0.01$ ) without B symptoms. CA-125 levels were (n=28)  $40.4 \pm 15.4$  U/ml in patients with good performance status (ECOG: 0-1) (n=26),  $97.2 \pm 27.5$  U/ml ( $p < 0.01$ ) without good performance status (ECOG: 2-4). CA-125 levels were (n=29)  $109.4 \pm 27.0$  in patients with advanced stages (stage III-IV) (n=25),  $19.3 \pm 4.7$  U/ml ( $p < 0.01$ ) without advanced stages (stage I-II). During 13.5 months median follow-up time (n=2-28), 12 patients died. While CA-125 was  $174.0 \pm 51.3$  in the patients with short term survival (median 3 months);  $37.3 \pm 10.5$  in patients still alive.

CA-125 can be used as a marker of abdominal involvement for the patients with non-Hodgkin lymphoma. Increased CA-125 levels also show parallelism with  $\beta$ 2-microglobulin and LDH in the patients with B symptoms, with poor performance and advanced stages. Studies including more patients and long-term follow up are necessary to explain it's association with mortality.

**Key words:** Abdominal involvement, lymphoma, CA-125

## GİRİŞ

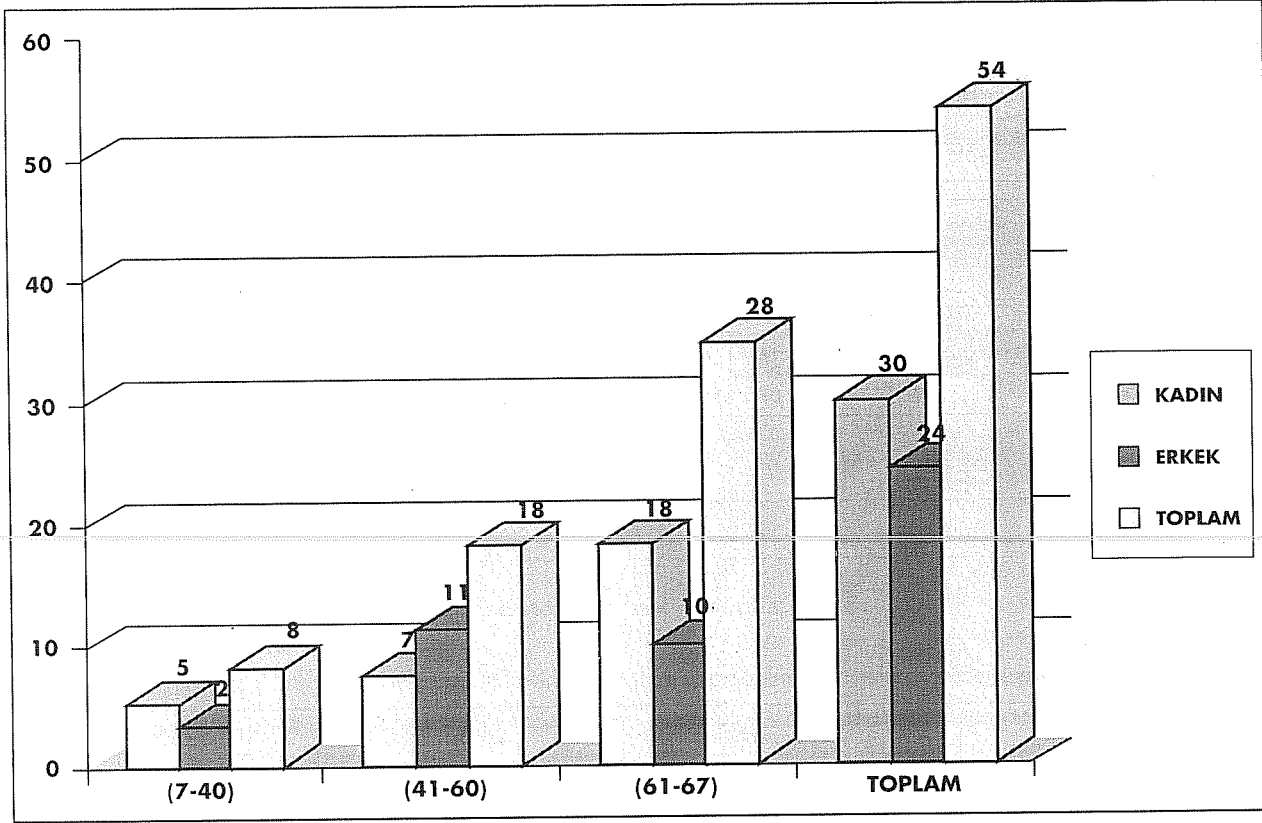
Hodgkin dışı lenfoma (HDL), lenfoid sistemi oluşturan hücrelerden kaynaklanan malign bir hastalıktır. %90 B hücreleri, %10 T hücreleri, nadiren monositik hücrelerden köken alır. Etiyolojisi tam olarak bilinmemekle beraber immün sistemi baskılananlarda, otoimmün hastalıklarda, AIDS' te gelişimi siktir. Tanı, tedaviye cevap ve takip kriteri olarak değişik parametreler kullanılmaktadır ( $\beta$ 2 mikroglobülin, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi)<sup>(1-3)</sup>. Bu takip kriterlerine ek olarak son yıllarda daha spesifik ve sensitif belirleyici arayışı sürmektedir. CA-125, 200.000 dalton molekül ağırlığında bir glikoproteindir. Çölokik epitelden köken alan fetal dokularda artan bir farklılaşma antijenidir. Antijene spesifik monoklonal antikorlar seröz ve endometroid kanser hücrelerinin yüzey antijenlerini tanıyabilmektedir<sup>(4)</sup>. Zeillemaker ve arkadaşlarınca yapılan ilginç bir araştırmada invitro insan mezotel hücrelerinin özellikle apikal yüzeylerinden olmak üzere CA-125 sekrete ettikleri gösterilmiştir<sup>(5,6)</sup>. CA-125 sekresyonu interleukin 1- $\beta$ , tümör nekrozis faktör-A (TNF- $\alpha$ ) ve Escherichia coli lipopoli-

sakkarit sitokinleri tarafından artırılabilir. Kronik ambulatuar periton dializli hastalarda peritoneal kavitede mezotel hücreleri tarafından lokal olarak CA-125 üretildiği gösterilmiştir<sup>(7-10)</sup>. Bu bulgular ışığında Hodgkin dışı lenfomanın özellikle abdominal tutulumu ile seyreden formlarında CA-125'in artmış olabileceği düşünüldü. CA-125'in abdominal tutulumunda yükselip yükselmediğini, HDL'ardaki diğer belirleyiciler olan  $\beta$ 2-mikroglobülin, LDH, yaş ve B semptomları (Başvurudan önceki 6 ay içinde gelişen, izah edilemeyen %10 üzerinde kilo kaybı, 38 C üzerinde ateş, gece terlemesi) ile ilişkisini araştırmak için prospektif bir çalışma planladık.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 1996-Nisan 1998 tarihleri arasında Ondokuzmayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıbbi Onkoloji Bölümü'ne başvuran, yeni tanı konmuş, kemoterapi ve radyoterapi almamış olan olgular çalışmaya dahil edildi. Olguların ortalama yaşları 61 olup (yaş aralığı 18-67), 31'i (%57) kadın 23'ü (%43) erkek idi (Şekil 1).

Tüm olgularda evreleme çalışmaları için



Şekil 2. Olguların yaş ve cinsiyet dağılımı.

gerekli olan klinik, biyokimyasal ve radyolojik incelemeler (akciğer grafisi, toraks BT, abdomino-pelvik USG) yapıldı. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi HDL'lı olgularda mutlaka yapılmalıdır. Fakat biz bu çalışmada evre-IV olduğu diğer incelemelerle belirlenmiş olgulara ek invaziv girişimde bulunmamak amacıyla yapmadık. Diğer tüm olgulara kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapıldı. Performans durumu Eastern Cooperative Oncology Group (E.C.O.G.) skalasına göre belirlendi. Olguların evrelere göre dağılımı Şekil 2'de gösterildi.

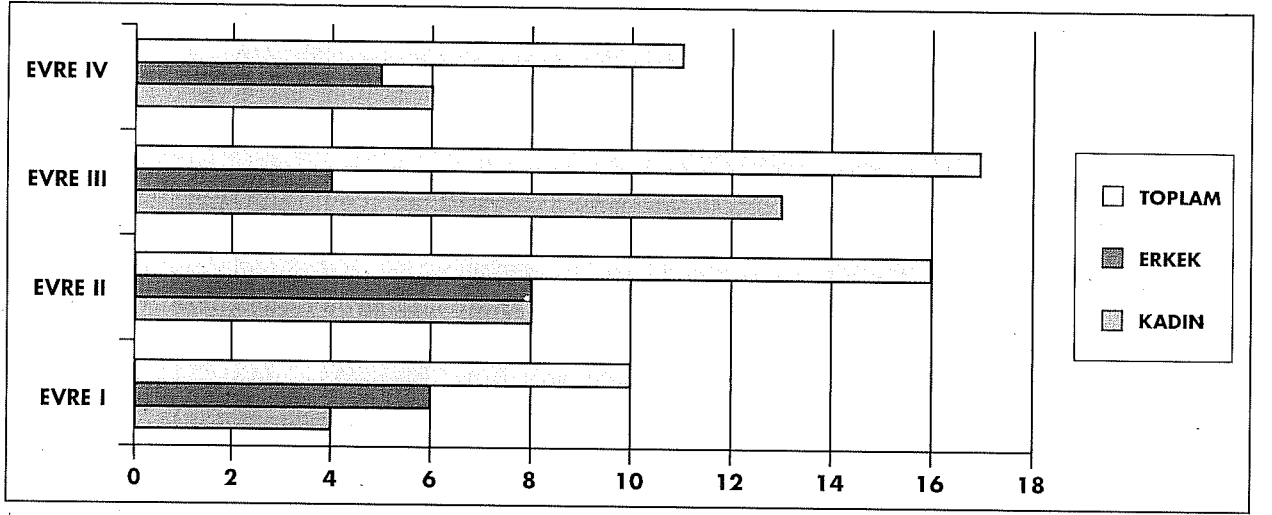
Her olguda  $\beta$ 2-mikroglobülin, LDH ve CA-125 değerleri saptandı. CA-125 ve  $\beta$ 2-mikroglobülin DPC Immulite Automated Immunoassay system ile çalışıldı. Normal sınırlar olarak CA-125 için 1.7-32 Ü/ml,  $\beta$ 2-mikro-

globülin için 1010-1730 mg/dl, LDH ise Hitachi 747 Boehringer Mannheim cihazı ve pyruvate $\rightarrow$ lactate prensibi ile çalışıldı, 95-500 Ü/L aralığı normal olarak alındı. İstatistiksel yöntem olarak Mann-Whitney U testi kullanıldı,  $p < 0.05$  ise anlamlı kabul edildi.

#### BULGULAR

Evreleme çalışmaları sonunda olguların 10'u (4 kadın, 6 erkek) evre-I (%18.5), 16'sı (8 kadın, 8 erkek) evre-II (%29.6), 17'si (13 kadın, 4 erkek) evre-III (%31.5) ve 11'i (6 kadın, 5 erkek) evre-IV (%20.4) olarak belirlendi (Şekil 2). Olguların evrelere göre serum  $\beta$ 2-mikroglobülin, LDH ve CA-125 düzeyleri Tablo I'de gösterilmektedir.

54 olgudan 27'sinde (%68.5) B semptomları vardı. B semptomları olan 37 olgu-



Şekil 1. Olguların evrelere göre dağılımı.

Tablo I. Olguların Evrelere Göre Dağılımı,  $\beta$ 2-mikroglobülin, LDH ve CA-125 Düzeyleri.

Evre	$\beta$ 2-Mikroglobülin		LDH		CA-125	
	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
I	2 (%50)	8 (%16)	9 (%36)	1 (%3.5)	10 (%27.7)	- (%0)
II	1 (%25)	15 (%30)	9 (%36)	7 (%24)	12 (%33.3)	4 (%22)
III	1 (%25)	16 (%32)	4 (%16)	13 (%45)	7 (%19.5)	10 (%56)
IV	- (%0)	11 (%22)	3 (%12)	8 (%27.5)	7 (%19.5)	4 (%22)
Toplam	4 (%100)	50 (%100)	25 (%100)	29 (%100)	36 (%100)	18 (%100)

nun 36'sında (%97) serum  $\beta$ 2-mikroglobülin düzeyleri yüksek, 26'sında (%70) LDH yüksek, 15 (%40.5) olguda da CA-125 yüksek bulundu (Tablo II).

Olgular abdominal tutulum olup olmama durumuna göre değerlendirildiğinde; abdominal tutulum olan 28 olgudan 27'sinde (%96.4)  $\beta$ 2-mikroglobülin, 20'sinde (%71.4) LDH ve 12'sinde (%42.8) CA-125 yüksekti. Abdominal tutulum olmayan toplam 26 olgudan 23'ünde (%88.4)  $\beta$ 2-mikroglobülin, 8'inde (%30.7) LDH yüksek iken, 6 olguda (%23) CA-125 yüksekti. (Tablo III)

CA-125 düzeyi abdominal tutulum olanlarda (n=28) ortalama  $109.4 \pm 27.9$  Ü/ml iken,

tutulmuş olmayanlarda ise (n=26)  $22.9 \pm 5.9$  Ü/ml ( $p < 0.01$ ), B semptomları olanlarda (n=35)  $93.9 \pm 23.1$  Ü/ml iken, olmayanlarda (n=19)  $19.5 \pm 5.6$  Ü/ml idi ( $p < 0.01$ ). CA-125 düzeyinin performans durumu ile olan ilişkisi değerlendirildiğinde; performansı iyi olan (ECOG:0-1) olgularda (n=28)  $40.4 \pm 15.4$  Ü/ml, performansı iyi olmayan (ECOG:2-4) olgularda (n=26)  $97.2 \pm 27.5$  Ü/ml bulundu ( $p < 0.01$ ). LDH düzeyi 500 Ü/l'den yüksek olan 30 olgunun CA-125 düzeyi  $100.3 \pm 26.6$  Ü/ml iken düşük olan 24'ünün CA-125 düzeyi  $9.9 \pm 11.1$  Ü/ml idi ( $p < 0.05$ ) (Tablo IV). Ayrıca CA-125 düzeyi ile  $\beta$ 2-mikroglobülin arasında ilişki vardı ( $r = 0.35$ ) ( $p < 0.05$ ). Fakat

Tablo II. Olguların "B Semptomları" Varlığına Göre Özellikleri.

	β2-Mikroglobülin		LDH		CA-125	
	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
B Semptomu (+)	1 (%2.7)	36 (%97.3)	11 (%30)	26 (%70)	22 (%59)	15 (%41)
B semptomu (-)	3 (%18)	14 (%88)	14 (%88)	3 (%18)	14 (%88)	3 (%18)

Tablo III. Olguların Abdominal Tutulum Durumuna Göre Özellikleri.

	β2-Mikroglobülin		LDH		CA-125	
	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek	Normal	Yüksek
Abdominal tutulum (+)	1 (%3.7)	27 (%96.3)	8 (%28.5)	20 (%71.5)	16 (%57)	12 (%43)
Abdominal tutulum (-)	3 (%12)	23 (%88)	18 (%69)	3 (%18)	20 (%77)	6 (%23)

CA-125 düzeyi ile yaş, cinsiyet, sedimantasyon hızı, histolojik tip, ektranodal tutulum ve uluslararası prognostik indeks<sup>(11)</sup> arasında ilişki yoktu. Olguların ortalama 13.5 ay (2-28 ay) olan takibi süresince 12'si 3 ay (1-7 ay) içinde öldü. Bunların tanı sırasındaki CA-125 düzeyleri 174.0±51.3 Ü/ml iken, halen yaşayanlarınkı 37.3±10.5 Ü/ml olarak saptandı.

### TARTIŞMA VE SONUÇ

54 olgudan oluşan çalışmamızda ortalama yaş 56.4±18 olup literatürle uyumludur<sup>(12)</sup>. Serimizde %55 kadın (n=30), %45 erkek (n=24) olgu vardı. Birçok çalışmada erkeklerde daha sık görüldüğü bildirilmekle beraber, erkek/kadın oranının eşit bulunduğu ya da nadiren de olsa bizim çalışmamızda olduğu gibi kadınların daha sık bulunduğunu bildiren çalışmalar da vardır<sup>(12)</sup>. Çalışmamızda kadınların fazla olmasını olgu sayımızın azlığına, erkeklerin bir kısmının bölgemiz dışındaki merkezlere gitmiş olabileceğine bağladık.

Çalışmamızda 18 olguda (%33) CA-125 yüksek bulundu. Bunların 12'sinde (%66.6) abdominal tutulum varken, 6'sında (%33.4)

yoktu. CA-125 sekresyonunun interleukin 1-β, TNF-α gibi sitokinler tarafından periton mezotel hücrelerinin aktive edilmesi sonucu arttığı ve aynı sitokinlerin B semptomları ve performans durumu ile olan ilişkisi düşünüldüğünde, B semptomları olan ve performansı kötü olan olgularda CA-125 sekresyonunun daha yüksek olacağı öngörülebilir<sup>(5,13,14)</sup>. Çalışmamızda B semptomları olan 35 olguda CA-125 düzeyi ortalama 86.8±11.9 Ü/ml iken, olmayanlarda (n=19) 18.7±4.3 Ü/ml (p<0.05) bulunması, performans durumu E.C.O.G. 2-4 olanlarda (n=26) CA-125 90.1±18.3 Ü/ml iken, E.C.O.G. 0-1 olanlarda (n=28) 28.7±9.6 Ü/ml (p<0.05) olması bu görüşü desteklemektedir. Aynı düşünceden hareketle yüksek CA-125 düzeyi saptanan olguların prognozunun daha kötü olacağı sonucuna varılabilir. Serimizde CA-125 düzeyi yüksek bulunan 18 olgudan 9'unun (%50), CA-125 düzeyi normal bulunan 36 olgudan sadece 3'ünün (%8.3) tanı tarihinden itibaren ortalama 3 ay (1-7 ay) içinde ölmesi de bunu desteklemektedir.

CA-125 düzeyinin evre ile ilişkisi değerlendirildiğinde, evre II ve IV'de 4'er, evre III'de 10 olguda CA-125 yüksek bulunmuştu. Evre

Tablo IV. CA-125 düzeyinin değişik parametrelerle ilişkisi.

		Olgu sayısı	CA-125	p değeri
Yaş	60 üzeri	29	54.9 ± 17.6	> 0.05
	60 altı	25	69.4 ± 13.2	
Cinsiyet	Kadın	31	74.6 ± 19.5	> 0.05
	Erkek	23	44.1 ± 9.8	
Performans Durumu	0 - 1	28	28.7 ± 9.6	< 0.05
	2 - 4	26	90.1 ± 18.3	
"Bulky" hastalık	Var	14	117.4 ± 23.6	< 0.05
	Yok	40	24.1 ± 5.8	
Evre	I-II	26	21.3 ± 7.4	< 0.05
	III - IV	28	99.0 ± 12.7	
B semptomu	Var	35	86.8 ± 11.9	< 0.05
	Yok	19	18.7 ± 4.3	
Sedimentasyon yüksekliği	40 üzeri	31	60.1 ± 27.9	> 0.05
	40 altı	23	53.6 ± 22.3	
LDH	500 üzeri	29	100.3 ± 26.6	< 0.05
	500 altı	25	9.9 ± 11.1	
β2-mikroglobulin	1010-1730	50	65.6 ± 11.6	< 0.05
	1730 üzeri	4	11.7 ± 4.8	
Abdominal tutulum	Var	28	109.4 ± 27.9	< 0.05
	Yok	26	22.9 ± 5.9	
Histopatolojik tip	Düşük dereceli	10	59.8 ± 36.6	> 0.05
	Orta-yüksek dereceli	44	69.0 ± 42.9	
Ekstranodal tutulum	Var	19	62.6 ± 44.3	> 0.05
	Yok	35	51.2 ± 38.1	
Nodal tutulum bölgesi sayısı	2' den az	22	17.1 ± 7.3	< 0.05
	2 ve üzeri	32	92.1 ± 12.9	

I'deki olgularda (n=10) CA-125 normaldi. Sadece evre I ile III'dekilerin CA-125 düzeyleri arasında anlamlı fark olması ( $p<0.05$ ), ayrıca evre IV'de bulunan olgulardan abdominal tutulum varlığı gösterilenlerde CA-125 düzeyinin yüksek bulunması CA-125'in evreden bağımsız olarak abdominal tutulum olan HDL'larda yükseldiğini göstermektedir. Literatürde HDL'larda CA-125 düzeyinin bakıldığı bir çalışmada 61 olgu değerlendirilmiş olup bunlardan %54'ünde CA-125 yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada CA-125 yüksekliği abdominal tutulum ve yaygın hastalık ile ilişkili iken, histopatolojik tip ve B semptomları ile ilişkisiz bulunmuştur<sup>(7)</sup>. Bir başka çalışmada 75 HDL'lı olgu değerlendirilmiş; artmış CA-125 düzeyleri ileri evre, effüzyon, B semptomları varlığı ve LDH yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur<sup>(15)</sup>. Ravoet ve arkadaşları<sup>(8)</sup> 3 HDL'lı olguda CA-125 yüksekliğini bildirdikten sonra Pabst ve arkadaşları<sup>(16)</sup> 10'u HDL'lı 49 abdominal hastalığı olan olguyu izlemişlerdir. Bunlardan batında asit varlığında ve enflamatuar abdominal hastalığı olanlarda CA-125 yüksekliği belirlenmiştir. 157 HDL'lı olgudan oluşan bir çalışmada yüksek serum CA-125 düzeylerinin mediastinal ve/veya abdominal tutulum, bulky hastalık, LDH,  $\beta$ 2-mikroglobülin yüksekliği ve effüzyon varlığı ile ilişkili bulunmuştur<sup>(17)</sup>. HDL'lı 60 olgunun izlendiği çalışmada serum CA-125 yüksekliği abdominal tutulum ile ilişkili iken, hastalık regresyonu ile CA-125 düzeyi azalmasının birlikteliği de gösterilmiştir<sup>(18)</sup>. HDL'lı santral sinir sistemi tutulumu olan, kardiyak tamponad gelişen bir otopsi vakasında serumda ve perikard sıvısında CA-125 yüksek bulunmuştur. CA-125 düzeyinin malign lenfoma infiltrasyonu olan perikard, plevra ve periton sıvısında belirleyici olarak kullanılabileceği önerilmiştir<sup>(19)</sup>. Yine HDL'lı 44 çocuk olgunun değerlendirildiği çalışmada

seröz membran tutulumunda CA-125 düzeyinin önemli oranda yükseldiği, tedavi cevabı ile başlangıç serum CA-125 düzeyinin ilişkili bulunduğu bildirilmiştir<sup>(20)</sup>. Bizim çalışmamızda CA-125 olguların %33.3'ünde yüksek bulundu. CA-125 yüksekliği abdominal tutulum, yaygın hastalık ve performans durumunun kötülüğü ve B semptomları ile ilişkiliydi.

Sonuç olarak CA-125 HDL'lı olguların tanı ve takibinde kullanılabilir. Ayrıca CA-125;

- 1-Performansı kötü olanlarda,
- 2-B semptomları bulunanlarda,
- 3-İleri evre olgularda,
- 4-"Bulky" hastalık olanlarda
- 5-LDH ve  $\beta$ 2-Mikroglobülin yüksek bulunanlarda yükselmektedir.

Mortalite ile olan ilişkisi için daha fazla olgu sayısı ve daha uzun takip süresine ihtiyaç olduğu kanaatindeyiz.

Geliş tarihi : 25.05.1999

Yayına kabul tarihi : 12.11.1999

Yazışma adresi:

Dr. İdris YÜCEL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Tıp Fakültesi,

İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Tıbbi Onkoloji Bölümü)

55139 Kurupelit, SAMSUN

#### KAYNAKLAR

1. Williams JW, Beutler E, Erslev AJ. The non-Hodgkin's Lymphoma. Textbook of Hematology. (ed) Lichtman M. Mc Graw-Hill Book Co., 1991; 1067-1089.
2. DeVita VT, Jr, Helman S, Rosenberg SA. Hodgkin's Disease and Malignant Lymphoma. Cancer: DeVita VT, Jr, Helman S, Rosenberg SA (eds). Principles of practice Oncology. J B Lippincott. Philadelphia, 1990; 1741-1760.
3. Lazzarino M, Orlandi E, Paulli M, et al. Primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis: An aggressive tumor with distinctive clinical and

- pathological features. *J Clin Oncol*, 1993; 11: 2306-2313.
4. Bast RC, Klug TL, John E St, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309: 883-890.
  5. Zeillemaker AM, Verbrugh HA, Hoyneck van papendrecht AAGM, et al. CA-125 secretion by peritoneal mesothelial cells. *J Clin Pathol* 1994; 47: 263-265.
  6. Takeshita M, Sumiyoshi Y, Masuda Y, et al. Cytokine (interleukin-1 alpha, interleukin-1 beta, tumor necrosis factor alpha and interleukin-6) possessing cells in lymph nodes of malignant lymphoma. *Pat Res Pract* 1993; 189: 18-25.
  7. Liu CJ, Tzeng CH, Liu JH, et al. CA-125 in non-Hodgkin's lymphoma. *Chinese Medical Journal* 1991; 48: 382-387.
  8. Ravoet C, Dargent JL, Le Moire F, et al. CA-125 in primary mediastinal B-cell lymphoma with sclerosis. *J Clin Oncol* 1995; 13: 530.
  9. Koomen GC, Betjes MG, Zemel D, et al. Cancer antigen 125 is locally produced in the peritoneal cavity during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1994; 14: 132-136.
  10. Topley N, Jörres A, Luttmann W, et al. Human peritoneal cells synthesize interleukin-6: Induction by IL-1 $\beta$  and TNF- $\alpha$ . *Kidney Int*. 1993; 43: 226-233.
  11. By Armando LG, Emilio M, Francisc B. Applicability of the International index for aggressive lymphomas to patients with low-grade lymphoma. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1343-1348.
  12. National Cancer Institute Sponsored Study of Classifications of Non-Hodgkin's Lymphomas: Summary and Description of a Working Formulation for Clinical Usage. *Cancer* 1982; 49: 2112-3135.
  13. Dinarello CA. Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N Engl J Med* 1984; 311: 1413-1418.
  14. Vasalli P. The pathophysiology of tumor necrosis factors. *Ann Review of Immunology* 1992; 10: 411-452.
  15. Külah E, Dinçol D, Akbulut H, et al. Lenfomalarda serum CA-125 düzeylerinin klinik ve biyokimyasal prognostik parametreler ve hastalık aktivitesi ile ilişkisi. XIII. Ulusal Kanser Kongresi (Poster).
  16. Pabst Th, Ludwig CH. CA-125 A tumour marker in Non-Hodgkin's lymphomas? *J Clin Oncol* 1995; 13: 1827-1828.
  17. Lazzarino M, Orlandi E, Klersy L, et al. Serum CA-125 is of clinical value in the staging and follow-up of patients with non-Hodgkin's lymphoma: Correlation with tumour parameters and disease activity. *Cancer* 1998; 82: 576-582.
  18. Fehm T, Beck E, Valerius T, et al. CA-125 elevations in patients with malignant lymphomas. *Tumour Biol* 1998; 19: 283-289.
  19. Watanabe M, Kanda T, Takotama M, et al. An autopsy case of malignant lymphoma with a high serum CA-125 level occurring only in the brain and pericardium. *Arch Pathol Lab Med*. 1995; 119: 373-376
  20. Kutluk T, Varan A, Erbaş B, et al. Serum CA-125 levels in children with non-Hodgkin's lymphoma. *Pediatr Hematol Oncol* 1999; 16: 311-319.