

ENDOMETRİAL KARSİNOMDA PREOPERATİF CA 125 SEVİYELERİNİN PROGNOSTİK FAKTÖRLER İLE İLİŞKİSİ

Dr. Mehmet Güney¹, Dr. Mesut Özsoy², Dr. Baha Oral², Dr. Tamer Mungan³,
Dr. Demir Özbaşar³, Dr. Nermin Karahan⁴

ÖZET

Amaç: Çalışmamızın amacı endometrial karsinom hastalarında preoperatif serum CA 125 düzeylerinin klinikopatolojik parametreler ile olan ilişkisini değerlendirmektir.

Metod: Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 01.08.2002 ile 01.08.2005 tarihleri arasında endometrial kanser tanısı ile cerrahi uygulanan 35 hastada CA 125 seviyeleri ölçüldü. Preoperatif CA 125 seviyelerinin yaş, evre, histolojik tip, tümör grade, myometrial invazyon derinliği, servikal tutulum, yıkama sitolojisi, ve lenf nod metastazını içeren çeşitli klinikopatolojik faktörler ile olan ilişkisi araştırıldı.

Bulgular: 36 aylık süre içinde 35 hastaya endometrial karsinom nedeniyle cerrahi tedavi uygulandı. Hastaların yaş aralığı 44-77 yıl olup, ortalama yaş 56 yıl idi. Tüm grubun preoperatif CA 125 düzeyleri 5-137 IU/mL arasında olup, ortalama 28.28 IU/mL idi. Hastalarda artan invazyon derinliği ve servikal tutulum ile ilişkili anlamlı CA 125 artışı mevcuttu. (p<0.05).

Sonuç: Çalışmamızdaki bulgulara göre CA 125 ölçümü endometrial kanserde cerrahi tedavinin sınırlarını ortaya koymada yararlı bir preoperatif test olabilir.

Anahtar Kelimeler: CA 125, Endometrial karsinom, Cerrahi evrelendirme.

ABSTRACT

Objective: The aim of our study was to evaluate the preoperative serum CA 125 levels in patients with endometrial carcinoma in relation to clinicopathological parameters.

Method: CA 125 was measured in 35 patients diagnosed with endometrial carcinoma who underwent surgery at the Department of Obstetrics and Gynecology of Süleyman Demirel University between 01.08.2002 and 01.08.2005. The relationship of preoperative CA 125 levels to various clinicopathological factors including age, stage, histologic types, tumor grade, depth of myometrial invasion, cervical extension, washing cytology and lymph node metastasis were evaluated.

Results: Thirty-five women underwent surgery for endometrial carcinoma during the 36-month period. Ages ranged from 41 to 77 years with a mean age of 56 years. Preoperative CA 125 levels ranged from 5 to 137 IU/mL, with a mean of 28.28 IU/mL for the whole group. A significant increase in CA 125 levels was found in patients with increasing depth of myometrial invasion, and cervical involvement (p<0.05).

Conclusion: The results of this study suggest that CA 125 may be a useful preoperative test in determining the extent of necessary surgery in endometrial cancer.

Key words: CA 125, Endometrial carcinoma, Surgical staging.

Geliş tarihi: 03/01/2006

Kabul tarihi: 29/03/2006

¹Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

²Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

²Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

³Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

³Prof. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

⁴Yrd. Doç. Dr., Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı İSPARTA

İletişim: Dr. Mehmet Güney

Süleyman Demirel Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı İSPARTA

Tel: (0 246) 223 87 84

Faks: (0 246) 237 02 40

E-posta: mguney@med.sdu.edu.tr

GİRİŞ

Endometrial karsinoma batı toplumlarında ve ülkemizde en sık görülen kadın genital sistem kanserlerinden biridir. Amerika Birleşik Devletleri'nde tüm kanserler arasında dördüncü sırada yer almakta ve yılda 36.000 yeni olgu görülmektedir (1). 1988 yılından beri endometrium karsinomunda FIGO kanser komitesinin önerdiği cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Preoperatif olarak saptanan grade 3 ve 2 cm'den büyük grade 2 tümörlerde, adenosquamöz, clear cell, papiller seröz histolojik tiplerinde, myometrial invazyonun %50'nin üzerinde olması durumunda genişletilmiş cerrahi evreleme uygulanmaktadır (2). Endometrial karsinomada retroperitoneal lenf nodu tutulumu önemli prognostik faktörlerden biridir. Ayrıca pelvik ve paraaortik lenf nodunun birlikte tutulması tek başına pelvik lenf nodu tutulumundan daha kötü prognoza sahiptir. Lenf nodu tutulumu ise büyük lenf nodlarının alınması, multipl selektif lenf nodu örnekleme ya da sistemik lenfadenektomi uygulanması ile saptanmaktadır. Birçok lenf nodu metastazı mikroskopik olduğu için makroskopik olarak lenf nodu tutulumu tanısı olguların ancak %10-31'inde konulmaktadır. Sistemik lenf nodu disseksiyonu yapılması prognozun doğru tahmin edilmesini, postoperatif tedavi gerekliliğini ve hastalığın metastazları konusunda daha doğru bilgi vermektedir. Ancak bu yöntemin rutin olarak uygulanması da postoperatif morbiditeyi artırmaktadır (3).

Uterus dışına yayılan hastalığı ve myometrial invazyonu ultrasonografi, bilgisayarlı tomografi, manyetik rezonans görüntüleme yöntemleri farklı doğruluk derecelerinde saptasa da özellikle son iki yöntem oldukça pahalıdır. CA 125 antijeni ilk kez 1981 yılında Bast ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır (4). Endometrial karsinoma, endometriozis, gebelik, menapozda hormon tedavisi, myoma uteri, pelvik inflamatuvar hastalık menstrüel siklus gibi endometrial proliferasyonun görüldüğü fizyolojik ve patolojik durumlarda yüksek CA 125 değerlerine rastlanmaktadır. CA 125 seviyeleri yaş ve menopozal durumdan da etkilenmektedir. CA 125 seviyeleri postmenopozal dönemde premenopozal döneme göre daha düşüktür. 1984 yılında Niloff ve arkadaşları ileri evre ve tekrarlayan endometrial karsinomlu olgularda yüksek CA 125 seviyeleri bildirmişlerdir (5). Endometrial karsinomada yüksek preoperatif CA 125 seviyeleri ile

hastalığın evresi, myometrial invazyon derinliği, histolojik grade, servikal invazyon, peritoneal sitoloji, ve lenf nodu metastazı arasında yakın ilişki bulunmuştur (6,7,8,9). Bunun yanında endometrial karsinoma prognostik faktörleri ile CA 125 seviyeleri arasında ilişki bulamayanlar da mevcuttur (10). Bu yüzden CA 125'in endometrial karsinomada klinik rolü tam olarak tanımlanamamıştır. Çalışmamızın amacı endometrial karsinomlu olguların klinik ve patolojik özellikleri ile operasyon öncesi CA 125 seviyeleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

MATERYAL VE METOD

01.08.2002-01.08.2005 tarihleri arasında endometrial karsinom tanısıyla Süleyman Demirel Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalında cerrahi tedavi uygulanan 35 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular hakkındaki bilgilere hasta dosyalarından ulaşıldı. Cerrahi evreleme FIGO'nun 1988 yılı evreleme sistemine göre yapıldı. Bu amaçla histolojik tip, tümör büyüklüğü, tümör grade, tümör evresi, myometrial invazyon derinliği, servikal ve adeneksial tutulum, peritoneal yıkama sıvısı sitolojisi, lenf nodları tutulumu, yaş ve CA 125 seviyeleri değerlendirildi. Tüm olgularda endometrial karsinoma tanısı fraksiyone küretaj ile konuldu. Tüm hastalara tedavi öncesinde, fizik ve jinekolojik muayene, sistoskopi, rektosigmoidoskopi, baryumlu kolon grafisi, bilgisayarlı tomografi görüntüleme tetkikleri uygulandı. CA 125 ölçümleri alınan kan örneklerinden (4000 devirde 4 dakika santrifüj sonrasında) elde edilen serumlardan ACS 180 kit (Bayer, Tarytown, USA) ile yapıldı. Myometrial invazyon derinliği %50'nin altında (operasyon esnasında frozen ile saptanan) grade 1 ve grade 2'li olgular ile operasyon sırasında servikal tutulum ve ektrauterin yayılım görülmeyen olgularda peritoneal sitoloji ile birlikte total abdominal histerektomi ve bilateral salpingoofektomi uygulandı. Grade 3 olgularda, myometrial invazyon derinliği %50'nin üzerinde olan tümörlerde, clear cell, adenosquamöz histolojik tiplerinde, servikal tutulum varlığında veya tümör çapı 2 cm'nin üzerindeki olgularda pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, omentektomi, peritoneal biopsiler yapıldı ve 1 olguda modifiye radikal histerektomi uygulandı. İstatistiksel analizde Mann-Whitney U testi kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Tablo 1—Endometrium karsinomlu olguların tanımlayıcı özellikleri

Özellikler (N=35)	Ortalama \pm SD	Sayı (%)
Yaş	56.37 \pm 10.02	
Menstrüasyon	Premenopoz	14 (% 40)
Durumu	Postmenopoz	21 (% 60)
Histolojik subtip	Adenokarsinoma	33 (% 94)
	Adenosquamöz	1 (% 3)
	Clear cell	1 (% 3)
Menopozda hormon tedavisi	-	
BMI (kg/m ²)	29.82 \pm 6.14	

BULGULAR

Üç yıllık dönem içerisinde 35 olguya endometrial karsinom tanısıyla cerrahi girişim uygulandı. Olguların yaş ortalaması 56.37 \pm 10.02 yıl (aralık 41-77 yıl) idi. 14 (%40) olgu premenopozal 21 (%60) olgu ise postmenopozal yaşta idi. Endometrium karsinomlu olguların bazı tanımlayıcı özellikleri Tablo 1’de verilmiştir. Grade 1, grade 2 tümörü olan ve %50’nin altında myometrial invazyonu bulunan 9 (%25) olguya total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, peritoneal sitolojik örnekleme yapıldı. 26 (%74) olguya total abdominal histerektomi, bilateral salpingooforektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, peritoneal biopsi ve peritoneal sitoloji uygulandı. Bütün olguların cerrahi evrelendirmesinde 29 (%82) olgu Evre I, 3 (%9) olgu Evre II ve 3 (%9) olgu Evre III’de saptandı. Evre IV olguya rastlanmadı. Perimenopozal dönemdeki 14 olgudan 12 (%82) olgu Evre I, 1 (%7) olgu Evre II, 1 (%7) olgu Evre III tümöre sahipti. Bu dönemde Grade 1, Grade 2 ve Grade 3 tümör sırasıyla 5 (%36) olgu, 6 (%43) olgu ve 3 (%21) olguda tespit edildi. Myometrial invazyon %50 ve altında 10 (%71) olguda, %50’nin üstünde 4 (%29) olguda rastlandı. Postmenopozal dönemdeki olgularda Grade 1, Grade 2, Grade 3 tümör sırasıyla 5 (%24) olgu, 6 (%29) olgu ve 10 (%47) olguda görülürken, myometrial invazyonun %50’nin altında olduğu olgu sayısı 10 (%48) idi. Postmenopozal 21 olgu içinde Evre I 17 (%80) olguda, Evre II 2 (%10) olguda, Evre III 3 (%10) olguda saptandı. Lenf nodu örnekleme yapılan 26 (%74) olgunun ikisinde (%7) pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı izlendi. Premenopozal olguların operasyon öncesi CA 125 seviyeleri 25.92 \pm 17.33 IU/ml

(aralık 9-67) bulunurken postmenopozal dönemde 29.85 \pm 27.66 IU/ml (aralık 5-137) olaral saptandı. Bütün olgular dikkate alındığında 5 (%14) olguda CA 125 seviyeleri 35 IU/ml’den büyüktü. Preoperatif CA 125 seviyeleri ile myometrial invazyon derinliği ve servikal tutulum arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$). Operasyon öncesi CA 125 seviyeleri ile menopozal durum, evre, grade, myometrial invazyon, servikal tutulum, peritoneal sitoloji arasındaki ilişki Tablo 2’de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

FIGO’nun önerileri doğrultusunda 1988 yılından beri endometrium karsinomunda klinik evrelendirme yerine cerrahi evrelendirme kullanılmaktadır. Endometrium karsinomunda genişletilmiş cerrahi, hastalığın evre ve prognozunun iyi bilinmesini ve postoperatif tedavinin daha doğru planlanmasını sağlamaktadır. Endometrial karsinomda lenf nodu metastazı bağımsız prognostik faktördür ve lenfadenektomi diagnostik olduğu kadar tedavi edici özelliğe de sahiptir. Kilgore ve arkadaşları lenf nodu örnekleme yapılan endometrial karsinomlu olgularda sınırlı ya da hiç yapılmayan olgulara göre prognoz daha iyi olduğunu bildirmişlerdir (11). Anderson ve arkadaşları lenf nodu örnekleme yapılamayan şişman hastalarda yaşam süresinin kıaldığını bulmuşlardır (12). Grade 3, servikal tutulum, uterus dışına invaze olmuş tümör varlığında intraoperatif lenfadenektominin yapılması operasyon öncesi bilinmektedir. Grade 1 veya grade 2 ve klinik olarak Evre I endometrium karsinomunda intraoperatif lenfadenektominin gerekliliği ise operasyon öncesi bilinmemektedir.

Tablo 2—Preoperatif serum CA 125 seviyeleri ile klinikopatolojik faktörlerin karşılaştırılması (ortalama, IU/ml)

Prognostik Faktörler	Olgu Sayısı (%)	CA 125 (IU/ml)	p
Yaş			
Premenopoz	14 (40)	20.50	0.749
Postmenopoz	21 (60)	26.00	
Evre			
I	29 (82)	20.00	0.184
II	3 (9)	32.00	
III	3 (9)	32.00	
IV	0	0	
Histolojik grade			
I	10 (28)	23.00	
2	11 (32)	24.00	
3	14 (40)	23.00	
Myometrial invazyon			
<1/2	20 (57)	16.50	0.001
≥1/2	15 (43)	27.00	
Servikal tutulum			
Negatif	31 (88)	23.00	0.04
Pozitif	4 (12)	32.00	
Pelvik lenf nodu tutulumu			
Negatif	33 (94)	23.00	0.148
Pozitif	2 (6)	43.00	
Paraaortik lenf nodu tutulumu			
Negatif	33 (94)	23.50	0.47
Pozitif	2 (6)	38.50	
Peritoneal sitoloji			
Negatif	32 (91)	25.50	0.087
Pozitif	3 (9)	67.00	

Cerrahi öncesi pelvik ve paraaortik lenfadenektomi ihtiyacının tahmin edilmesi olguların deneyimli bir cerrahi ekip ve doğru cerrahi prosedür ile opere olmalarını sağlamaktadır.

Yüksek CA 125 seviyeleri endometrial proliferasyonla ilişkili bazı fizyolojik ve patolojik durumlarda karşımıza çıkmaktadır. Endometrial karsinomda bütün evreler dikkate alındığında olguların %33.3'ünde yüksek preoperatif CA 125 seviyelerine rastlanmaktadır. Ginath ve arkadaşları 28 endometrioid endometrial karsinom olgusunun %21.4'ünde yüksek CA 125 seviyelerine rastlarken dokularda immünohistokimyasal olarak %89.3 oranında CA 125 pozitifliği saptamışlardır ve CA 125'in kan dolaşımına geçmesini engelleyen bir mekanizma ileri sürmüşlerdir (14).

Asemptomatik postmenapozal kadınlarda over kanserleri ile birlikte endometrial karsinomun erken tanısında transvaginal ultrasonografi ve Ca 125 seviyeleri karşılaştırıldığında tek başına CA 125 seviyelerinin üstünlüğünün olmadığı görülmüştür.

Sood ve arkadaşları yüksek evre, derin myometrial invazyon, pozitif peritoneal sitoloji, pozitif pelvik ve paraaortik lenf nodları ile yüksek preoperatif CA 125 seviyeleri arasında belirgin ilişki saptamışlardır (9). Bu ilişki diğer çalışmalarla da ortaya konmuştur (8). Çalışmamızda endometrial karsinomlu olgularda yüksek CA 125 seviyeleri ile myometrial invazyon ve servikal tutulum arasında anlamlı ilişki vardı ($p<0.05$). Beck ve arkadaşları 112 endometrium karsinomu hastasında Evre I olgularının %15.2'sinde, Ev-

re II olgularının %33.3'ünde ve Evre III olgularının %61.5'inde CA 125 seviyelerini 35 IU/ml'nin üzerinde bulmuşlardır (13). Evre II'de yer alan 3 olgumuzun 1 (%33) tanesinde ve Evre III'de yer alan 3 olgumuzun 2 (%66) tanesinde preoperatif CA 125 seviyeleri 35 IU/ml'nin üzerinde saptanmıştır. Scambia ve arkadaşlarının 144 olguyu içeren serilerinde Evre III olgularının %59'unda, Evre I-II olgularının %10'nunda CA 125 seviyelerinin 65 IU/ml ve üzerinde olduğu gösterilmiştir (6). Grade 1, myometrial invazyon %50 üzerinde olan Evre I olguların %10'unda CA 125 seviyeleri 35 U/ml üstünde bulmuşlardır. Grade 2-3, myometrial invazyon %50'nin üzerinde olan Evre I olgularında ise bu oran %37 olarak saptanmıştır.

Premenopozal ve postmenopozal endometrium kanserli olgularda prognostik faktörler ile ilişkili preoperatif CA 125 seviyelerinin uygun eşik değerleri tam bilinmemektedir. Scambia ve arkadaşları lenf nodu metastazı negatif olguların %22'sinde, lenf nodu metastazı pozitif olguların ise %58'inde CA 125 değerlerini 65 IU/ml'nin üzerinde bulmuşlardır (6). Endometrium karsinomlu 210 olguyu içeren başka bir seride operasyon öncesi 65 IU/ml'den yüksek CA 125 seviyelerinde tümörün uterus dışında olma ihtimali 6.5 kat daha fazla olarak bildirilmiştir (9). Çalışmamızda pelvik ve paraaortik lenf nodu metastazı görülen 4 olgudan 1 tanesinde CA 125 seviyesi 137 IU/ml idi. CA 125 eşik değeri 40 IU/ml alındığında lenf nodu metastazını saptama sensitivitesi %77.8, spesifitesi %81.0 olarak gösterilmiştir (8). Endometrium karsinomunda CA 125 eşik değerinin over kanserinde kullanılan 35 IU/ml yerine 20 IU/ml olarak alınmasının daha doğru olduğu ileri sürülmektedir (9,15). Endometrium karsinomunda grade 1 tümör varlığında ve CA 125 seviyelerinin 20 IU/ml'nin altında olduğu durumlarda hastalığın uterus dışında saptanma olasılığının %3'ten küçük olduğu bildirilmektedir (9). Preoperatif CA 125 seviyesi 20 IU/ml'nin altında olan hiçbir olgumuzda uterus dışında hastalık saptanmadı.

Olgu sayımızın yeterli büyüklükte olmamasına rağmen preoperatif CA 125 değerlerinin operasyon öncesi cerrahi evrelendirmede, servikal tutulumda ve myometrial invazyon derinliğinin saptanmasında tek başına ya da diğer preoperatif prognostik faktörlerle birlikte yardımcı olabileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Ebina Y, Sakuragi N, Hareyema H, Todo Y, Nomura E, Takeda M et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. *Acta Obstet and Gynecol Scand* 2002; 81: 458-465.
2. Hacker NF. Uterine cancer. In: Berek JS, Hacker NF, editors. *Practical gynecologic oncology*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:407-55.
3. Fanchi M, Ghezzi F, Riva C, Miglierina M, Butarelli M, Bolis P. Postoperative complications after pelvic lymphadenectomy for the surgical staging of endometrial cancer. *J Surg Oncol* 2001;78:232-40.
4. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-7.
5. Niloff J, Klug T, Schaetl E, et al. Elevation of serum CA 125 in carcinomas of the fallopian tube, endometrium, and endocervix. *Am J Obstet Gynecol* 1984;148:1057-8.
6. Scambia G, Gadducci A, Benedetti-Panici P, Foti E, Ferdeghini M, Ferrandina G, et al. Combined use of CA 125 and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1994;54:292-7.
7. Hakala A, Kacinski BM, Stanley ER, Kohorn EI, Puitola U, Ristelli J, et al. Macrophage colony-stimulating factor 1, a clinically useful tumor marker in endometrial adenocarcinoma: comparison with CA 125 and aminoterminal propeptide of type III procollagen. *Am J Obstet and Gynecol* 1995;173:112-9.
8. Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC Lan KC et al. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer. *Gynecologic Oncology* 2002;86: 28-33.
9. Sood AK, Buller RE, Burger RA, Dawson JD, Sorosky JL, Berman M. Value of preoperative CA 125 level in the management of uterine cancer and prediction of clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1997;90:441-7.
10. Soper JT, Berchuck A, Olt GJ, Soisson AP, ClarkePearson DL, Bast RC Jr. Preoperative evaluation of serum CA 125, TAG 72, and CA 15-3 in patients with endometrial carcinoma. *Am J Obstet Gynecol* 1990;163:1204-9.
11. Kilgore LC, Partridge EE, Alvarez RD, Austin JM, Shingleton HM, Noojin F III, Conner W. Adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of patients with and without pelvic node sampling. *Gynecol Oncol* 1995;56:29-33.

12. Anderson B, Connor JP, Andrews JI, Davis CR, Buller RE, Sorosky JI. Obesity and prognosis in endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1996;174:1171-9.
13. Ginath S, Menczer J, Fintsi Y, Ben-Shem E, Glezerman M, Avinoach I. Tissue and serum CA 125 expression in endometrial cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:372-5
14. Beck EP, Wagner M, Anselmino L, Xu F, Bast Jr RC, Jaeger W. Is OVX1 a suitable marker for endometrial cancer? *Gynecol Oncol* 1997;65:291-6.
15. Kurihara T, Mizunuma H, Obara M, Andoh K, Ibuki Y, Nishimura T. Determination of a normal level of serum CA 125 in postmenopausal women as a tool for preoperative evaluation and postoperative surveillance of endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 1998;69:192-6.