

# ENDOMETRİOMALARIN DİĞER BENİGN OVER KİSTLERİNDEN AYIRT EDİLMESİNDE SERUM CA-125 DÜZEYLERİNİN YERİ\*

Özay Oral\*\*, Zeynep Ulusal\*\*\*, Bülent Tandoğan\*\*\*\*,  
Zekeriya Aktürk\*\*\*\*, Cemalettin Özarpacı\*\*\*\*, Ebru Çöğendez\*\*\*

## ÖZET

Endometriomalar benign adneksiyal kitkelerin % 10-35'ini içerir. 6-8 cm'den küçük benign adneksiyal kiteler kendiliğinden gerilerken endometriomalarda küçülme ve kaybolma olmamaktadır. Endometriomaları diğer benign overyan kitlelerden ayırt edebilmek için postoperatif 45 endometrioma tanısı konmuş, 45 diğer benign adneksiyal kitle saptanan 99 olgu retrospektif olarak değerlendirildi.

CA-125'in serum seviyesi 20 ünite/mililitre eşik değer olarak kullanıldığında endometrioma tanısında anlamlı bulundu.

## SUMMARY

Endometriomas consist % 10-35 of benign adnesial masses. The masses smaller than 6-8 cm frequently regress spontaneously while Endometriomas rarely do.

Ninty-nine postoperative cases were retrospectively evaluated for differential diagnosis of endometriomas from other benign ovarian masses. It was concluded that the cut off value 20U/ml CA 125 serum level was found to be significant in diagnosis of endometriomas.

## MATERYAL ve METOD

Çalışmada Sağlık Bakanlığı, Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Haksalıkları Hastanesi'ne 1993-1997 yılları arasında başvuran ve adneksiyel kitle tanısıyla opere edilen toplam 99 hasta retrospektif olarak incelendi. Hastaların hepsinde preoperatif dönemde serum CA-125 seviyelerine bakılmak üzere venöz kan alındı. Operasyon sonunda alınan adneksiyal kitle histopatolojik inceleme için patoloji laboratuvarına gönderildi. Hastalar patoloji sonuçlarına göre endometrioma (n=48; 1.grup) ve benign adneksiyal kitle saptananlar (n=51; 2.grup) olarak iki gruba ayrıldılar.

Serum CA-125 düzeyi ölçümü Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Laboratuvarından IMMULITE OMMACA CA 125 RIA kiti kullanılarak RIA yöntemi ile yapıldı. Laboratuvarın serum CA-125 normal düzeyi üst sınırı 35u/ml idi. Serum CA-125 ölçümü için sabah 08.00-10.00 saatleri arası venöz kan kuru tüpe alındı. Mesai günlerinde her gün çalışıldı. Hasta serumu ve kitin kendi kontrol serumundan polystren tüplerine 0.1 cc. konularak, üzerine 0.1 cc. I-125 ile işaretlenmiş CA-125 antikoruna eklendi, hafifçe karıştırıldı. Antikor kaplı boncuktan her numuneye bir adet kondu. 18-22 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı. İnkübasyon süresi bittikten sonra tüp-

\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi.

\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Şefi,

\*\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Asistanı,

\*\*\*\* Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Başasistanı,

\*\*\*\*\* Zeynep Kamil Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Aile Hekimliği Asistanı

lerin içindeki sıvı aspire edildi. Toplam 9cc. disbitile su ile 3 kez yıkandı. Tüplerin iyice kuru olmasına dikkat edildi. Daha sonra toplar Packard Riastar otomatik gama sayıcılarında sayıldı ve CA-125 değerleri saptandı.

## BULGULAR

Çalışmaya toplam 48 endometrioma olan ve 51 benign nonendometriotik kisti olan hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 1. grupta  $32.5 \pm 8.08$ , 2. grupta ise  $34.5 \pm 10.53$  olarak hesaplandı. Yaş bakımından her iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı.

Ortalama serum CA-125 seviyeleri 1. grupta  $44.54 \pm 61.77$ , 2. grupta  $22.78 \pm 12.19$  olarak hesaplandı ve aralarında anlamlı derecede bir fark saptandı ( $p=0.0154$ ).

CA-125 yüksekliğinin endometriomayla olan ilişkisine bakıldı (tablo 1 ve 2). Her iki

Tablo 1: 20Ü/ml sınırına göre her iki guptaki serum CA-125 seviyelerinin dağılımı

	1. grup	2. grup	Toplam
CA-125>20	37	26	63
CA-125<20	11	25	36
Toplam	48	51	99

Duyarlılık: %58.73  
Özgüllük: %69.44  
PPV: %77.08  
NPV: %49.01

Tablo 2: 35Ü/ml sınırına göre her iki guptaki serum CA-125 seviyelerinin dağılımı

	1. grup	2. grup	Toplam
CA-125>35	29	9	38
CA-125<35	19	42	61
Toplam	48	51	99

Duyarlılık: %76.31  
Özgüllük: %68.85  
PPV: %60.41  
NPV: %82.35

grupta CA-125'in 20ü/ml ve 35ü/ml'nin üzerindeki değerleri için duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler hesaplandı. 20ü/ml'nin üzeri için negatif prediktif değer %49.1, duyarlılık %58 iken 35ü/ml üzeri için bu değerler sırasıyla %82.35 ve %76.31 olmaktadır.

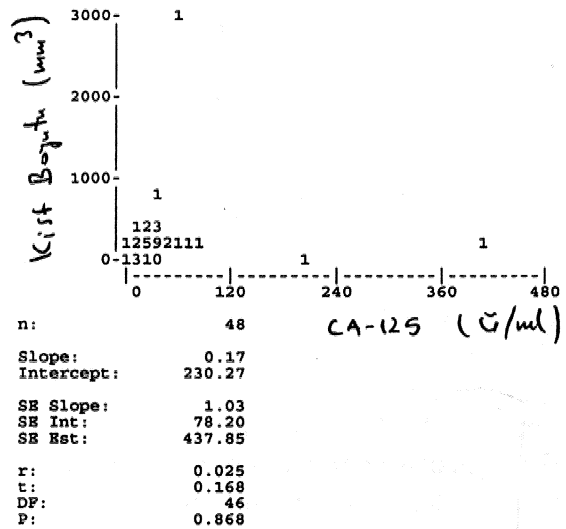
Kist boyutları 1. grupta  $289.1 \pm 91.8\text{mm}^3$ , 2. grupta ise  $230.2\text{mm}^3 \pm 78.197\text{mm}^3$  olup aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0.0459$ ).

Her iki grupta kist büyüklükleriyle serum CA-125 seviyeleri arasında korelasyon saptanmadı (1. grupta;  $r=0.02$ ,  $p=0.867$ , 2.grupta;  $r=0.08$ ,  $p=0.574$ ) (grafik 1 ve 2).

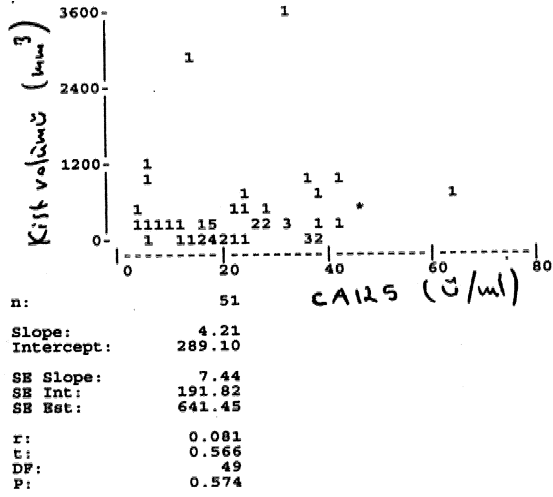
## TARTIŞMA

Endometriomaları diğer adneksiyal kitlerden ayırd etmenin, hastanın tedavisinin erken başlatılması ve operasyon öncesi karşılaşılabilecek durumların tahmin edilmesi açısından, önemli olduğu açıktır. Ancak gerek pelvik muayene, gerekse ultrasonografi ve MR gibi teknikler hatta laparoskopisi esnasında kist cidarının içinin görüntülenmesi sonucunda bile endometriomayı di-

Grafik 1: 1. grupta serum CA-125 seviyeleriyle kist boyutları arasındaki korelasyon



**Grafik 2: 2. grupta serum CA-125 seviyeleriyle kist boyutları arasındaki korelasyon**



ğer hemorajik kistlerden ayırd edebilmek zordur.

Bu durumda tanıyı güçlendirecek diğer yöntemlerden serum CA-125'in önemi artmaktadır.

Pittaway ve arkadaşlarının (2) 33 endometrioma ve 27 nonendometriotik kisti olan vakayı içeren çalışmalarında endometriomalı hastaların serum CA-125 seviyeleri nonendometriotik kisti olanlara oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve CA-125 tayininin endometriotik kistleri nonendometriotik benign kistlerden ayırt etmede mükemmel bir metod oluşturduğu belirtilmiştir. Koninckx ve arkadaşlarının (23) pelvik ağrı ve infertilite nedeniyle laparoskopi yapılan 384 vakayı içeren çalışmalarında derin infiltrate endometriosis ve endometrioma vakalarında periton sıvısına göre plazma CA-125 değerlerinin anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur. Acazar ve arkadaşları (3) 78 adneksiyal kitleli hastada 27 endometrioma saptanmış ve bu grupta renkli dopler, transvajinal ultrasonografi ve CA-125 değerlerini karşılaştırmışlardır. Serum CA-125 ölçümünün %79.3 sensitivite, %84.6 spesifite, %79.3. pozitif pediktif değer ve %84.6 negatif prediktif değere sahip olduğunu saptamış ve tek başına transvajinal ultrasonografinin

CA-125 ve renkli doplere göre daha üstün olduğunu ileri sürmüşlerdir. Guerriero ve arkadaşları çalışmalarında da tek başına transvajinal ultrasonografinin endometriomalı diğer adneksiyal kitlelerden ayırt etmede kombine metodlardan daha etkin olduğunu belirtmişlerdir.

Pittaway 4cm'in üzerindeki kistlerde serum CA-125 çalışmış, kist çapıyla serum CA-125 konsantrasyonlarının korelasyon gösterdiğini iddia etmiştir. Bizim çalışmamızda 7cm'den büyük ve takiplerde küçülme benign adneksiyal kitlesi olan vakalar incelendi ve serum CA-125 değerleriyle kist volümünü karşılaştırdık. Bu iki değer arasında herhangi bir korelasyon olmadığını saptadık. Koninckx ve Alcazar'ın çalışmalarında kist büyüklüğüyle ilgili herhangi bir bilgi verilmemiştir.

Bizim çalışmamızda toplam 99 adneksiyal kitlesi olan hasta incelenmiş olup bunlardan 48'inde endometrioma, 51'inde nonendometriotik kitle saptanmıştır. Literatürle uyumlu olarak endometriomalarla nonendometriotik kitleler karşılaştırıldığında serum CA-125 seviyelerinin endometriomalardan anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı.

CA-125 ölçümü epitelyal over kanserlerinin tanısı için geliştirildiğinden (26) ve 35 Ü/ml üzerindeki değerler epitelyal over kanserini düşündürdüğünden endometriotik kistler epitelyal over kanserlerinin preoperatif taranmasında büyük bir yalancı pozitiflik kaynağıdır. Bunun tersi de geçerlidir. Adneksiyal kistik kitleleri araştıran bir çalışmada kadınların %10'unda endometrioma, %2'sinde over kanseri olduğu saptanmıştır (27). Ayrıca 4cm'den büyük adneksiyal kisti olan kadınlarda 20Ü/ml'nin altındaki serum CA-125 konsantrasyonları nonendometriotik kistle uyumludur. Bunun sonucu olarak serum CA-125 ölçümleri endometriotik kistin benign nanendometriotik kistlerden ayırt edilmesinde mükemmel bir metod oluşturur.

Reproduktif çağdaki kistik adneksiyal kitleli genç bir hastada 20Ü/ml altındaki CA-125 ölçümlerinde takip edilmesi ve 20Ü/ml'nin üzerinde ve özellikle de 35Ü/ml üzerindeki değerlerde endometrioma ihtimalini dikkate alınması ve seviye arttıkça endometrioma veya epitelyal over kanseri ihtimali arttığından laparoskopi ile ileri tetkik gerekir.

Alcazar'ın çalışmasında serum CA-125 seviyeleri için cut-off değeri olarak 35U/ml alınmış olup ortalama değerler endometrioma olgularında 45.5±6.3U/ml, nonendometriotik kitlelerde 26.5±5.5U/ml, olarak bulunmuş, sensitivite %79.3 ve spesiyite %84.6 olarak hesaplanmıştır. Koninckx çalışmasında cut-off değeri olarak 25U/ml ve 35U/ml seviyelerini almış ve sırasıyla %36 ve %24'lük sensitivite ve %87 ve %97'lik bir spesifite saptamış ancak ortalama değer belirtmemiştir. Pittaway ve arkadaşlarının çalışmasında ise 20Ü/ml seviyesinde endometriotik kistlerle benign nonendometriotik kistlerin ayırımı %100 yapılabilmüş olmasına rağmen endometriotik kistler açısından yalancı pozitif sonuçların olması muhtemeldir.

Çalışmamızda 20Ü/ml seviyesinde duyarlılık: %58.73, özgüllük: %69.44, PPV: %77.08 ve NPV: %49.01 olup 35Ü/ml'nin üzeri için dahi %100'lük bir ayırım söz konusu değildir. Ancak 35Ü/ml üzerinde bu değerlerde belirgin bir artış olup duyarlılık: %76.31'e, özgüllük: %68.85'e, PPV: %60.41'e ve HPV: %82.35'e ulaşmaktadır. Genel olarak bilinmektedir ki, diagnostik testlerde cut-off değeri düşük alınırsa yalancı pozitiflik artmakta, yüksek alınırsa yalancı negatiflik artmaktadır.

Serum CA-125 seviyeleri menstruasyon esnasında yaklaşık 2 katına varacak şekilde yükselir (4). Bu yüzden kan örneklerinin menstruasyon esnasında alınmamasına dikkat edilmelidir. Hastalarımız sosyal özellikleri nedeniyle elektif müdahalelerde menstruasyon sonrası dönemleri tercih etmektedirler. Çalışmaya alınan hastaların menstruasyon döneminde olmamalarına özen gösterilmiştir.

Kronik pelvik enflamatuvar hastalığı olan kadınların %9'unda serum CA-125 değerleri 20Ü/ml üzerindedir. Ayrıca erken gebelik ve akut pelvik enfeksiyonlar da CA-125 seviyelerini artıracığından (3) çalışmaya alınan hastalarda bu durumların olmamasına dikkat edilmiştir.

Daha önce yapılan çalışmalarda transvaginal ultrasonografi ile endometrial kistlerin tesbitinin CA-125 değerlerine göre daha prediktif olduğu iddia edilmiştir. Transvaginal ultrasonografi ve doppler ultrasonografi eklendiğinden prediktivitenin artmadığı gösterilmiştir (18). Transvaginal ultrasonografinin özel bilgi ve deneyim gerektirmesi, serum CA-125'in kaloy ve ucuz uygulanabilir bir tanı yöntemi olması serum CA-125 ölçümünü, endometrioma ve benign adneksiyal kitlelerin ayırımında önemli bir tetkik haline getirmektedir. Ancak CA-125 yüksekliği saptanan adneksiyal kitleli olgularda malign-benign ayırımı açısından transvaginal ultrason ile değerlendirme önem kazanmaktadır.

Bu çalışma adneksiyal kisti olan kadınların değerlendirilmesinde serum CA-125 değerlerinin ölçümün faydalı olacağını göstermektedir. CA-125 seviyelerindeki artma laparoskopi veya laparotomiye karar vermimizi destekler ve endometriosisin veya nadiren de over kanserinin teşhis, evreleme ve tedavi kararını vermemizi sağlar. Diğer taraftan 20Ü/ml'nin altındaki CA-125 seviyeleri kistin izlenmesinin uygun olacağı ve izlem süresi boyunca endometriotik kistin büyüme veya rüptüre olma ihtimalinin olmadığı düşünülebilir.

## KAYNAKLAR

1. Paola Vercellini, S.Oldani, L.Felicetta, T.Bramante, M.T.Rognoni and P.G. Crosignani. The value of cyst puncture in the differential diagnosis of benign ovarian tumours. *Humon Rep.* 10(6): 1465- 69, 1995
2. Pitaway DE, Favez JA, Douglas JW, Serum CA-125 in the evaluation of benign adnexal cysts. *Am J Obstet. Gynecol* 157: 1426, 1987
3. Alcazar JL, Laparrte C, Jurado M, Lopez-Garzia G. The role of transvaginal ultrasonography combined with

- color velocity imaging and pulse doppler in the diagnosis of endometrioma. *Fertil Steril*. 67(3):487-491, 1997.
4. Phipps Jeffrey H., Infertility and Reproductive Medicine Clinics of North America, *Endometriosis*. 6(3): 591-614, 1995
  5. David LO. Endometriosis. *Obst Gyn Clin North Am*. 24(2):335-343, 1997
  6. Sampson J.A. Peritoneal endometriosis due to dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet. Gynecol*. 14:422, 1927.
  7. Ramey JW, Archer DF. Peritoneal fluid: its relevance to the development of endometriosis. *Fertil Steril* 60: 1- 14, 1993.
  8. Halme J, Becker S, Hammond MG, Raj SG, Talbert LM. Retrograde menstruation in healthy women and in patients with endometriosis. *Obstet Gynecol* 64 : 151 - 4, 1984.
  9. Liu DTY, Hitchcock A. Endometriosis: its association with retrograde menstruation, dysmenorrhoea and tubal pathology *Obstet Gynecol* 93 : 859 , 1986.
  10. Koninckx PR, De Moor P, Brosens IA. Diagnosis of the luteinized follicle syndrome by steroid hormone assays in peritoneal fluid. *Obstet Gynecol* 87: 929 , 1980.
  11. Kruitwagen RPFM, Poels LG, Willemsen WNP, de Ronde IJY, Jap PHK, Rolland R. Endometrial epithelial cells in peritoneal fluid during the early follicular phase. *Fertil Steril* 55: 297, 1991.
  12. Koninckx PR, Ide P, et al. New aspects of the pathophysiology of endometriosis and associated infertility. *Reprod Med* 24 : 257 , 1990.
  13. D'Hooghe TM, Bamba CS, et al. Intrapelvic injection of menstrual endometrium causes endometriosis in baboons (Papio cynocephalus, Papio anubis) *Obstet Gynecol* 173 :12534 , 19~5, 14. Pinsonneault O, Goldstein DP. Obstructing malformations of the uterus and vagina. *Fertil Steril* 44: 241-7 , 1985.
  15. Arici A, Oral E, Bükülmez O, et al: The effect of endometriosis on implantation: Results from the Yale University in vitro fertilization and embryo transfer program. *Fertil Steril* 65:603, 1996.
  16. Sanfilippo JS; Williams RS, Yussman MA, Cook CL, Bissonnette F. Substances P in peritoneal fluid. *Am J Obstet Gynecol* 166: 155, 1992.
  17. Koninckx PR, Meuleman C, Demeyere S, Lesfren E, Cornillie FJ. Suggestive evidence that pelvic endometriosis is a progressive disease, whereas deeply infiltrating endometriosis is associated with pelvic pain. *Fertil Steril* 55:759 , 1991.
  18. Brosens IA Endometriosis-A disease because it is characterized by bleeding. *Obs & Gynecology* 176(2) :263-267, 1997
  19. Vercellini P, Vendola N, Bocciarelli L et al: Reliability of the visual diagnosis of ovarian endometriosis. *Fertil Steril* 56: 1198, 1991.
  20. Candiani GB, Vercellini P, Fedele L: Laparoscopic ovarian puncture for correct staging of endometriosis. *Fertil Steril* 53:994, 1990.
  21. Hornstein MD; Harlow BL, Thomas PP, ET al: Use of a new CA125 assay in the diagnosis of endometriosis. *Hum. Reprod*. 10:932, 1995.
  22. Hornstein MD, Thomas PP, Gleason RE, et al: Menstrual cyclicity of CA-125 in patient with endometriosis. *Fertil Steril* 58:279, 1992.
  23. Koninckx PR, Riittinen L, Seppala M, et al: CA-125 and placental protein 14 concentrations in plasma and peritoneal fluid of women with deeply infiltrating pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 57:523, 1992.
  24. Pittaway DE, Douglas JW: Serum CA-125 in women with endometriosis and chronic pelvic pain. *Fertil Steril* 51:68, 1989.
  25. Koninckx PR, Muyldermans M, Moerman P, et al: CA-125 concentrations in ovarian chocolate cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum. *Hum. Reprod*. 7: 1314, 1992.
  26. Bast RC Jr, Klug TL, St Sohn E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 309:883, 1983. 27. Lavin PT, Kanpp RC, Malkasian G, Whitney CW, Berek JC, Bast RC Jr. CA-125 for the monitoring of ovarian carcinoma during primary therapy. *Obstet Gynecol* 1987;69:223.

#### Yazışma Adresi

Zekeriya Aktürk

Huzurevleri Mah. Bahar sok. 42,

Bulgurlu, Üsküdar, 81190 İstanbul

E-mail: zekeriya@ihlas.net.tr