

Epitelyal Over Tümörlerinde Serum Ca 125 Değerlerinin Prognostik Önemi

Müberra Seğmen Yılmaz¹, Dilek Yavuzer², Nimet Karadayı², Murat Hakan Karabulut¹, Gözde Kır¹

¹Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi -Patoloji Bölümü

²Dr Lütüf Kırdar Kartal Eğitim Ve Araştırma Hastanesi - Patoloji Bölümü

Adres : Ümraniye Eğitim Ve Araştırma Hastanesi -patoloji Kliniği 34760 İstanbul – Türkiye

Tel: 0 216 632 18 18-1311 Cep: 0 533 241 74 93 e-mail: muberraseg@gmail.com

ÖZET :

Amaç: Epitelyal over karsinomlarında önemli bir prognostik bilgi olan Serum Ca 125 değerleri tanıda, tedavide ve takipte kullanılabilen bir markerdir. Yaptığımız bu çalışmada seröz ya da müsinöz benign, borderline ve malign over tümürlü olgularda serum Ca 125 değerleri, tümör tipleri arasında bu değerler açısından fark olup olmadığı, borderline, malign tümörlerde prognostik parametre olarak anlamlılığı ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

Materyal ve Metod: 38'i malign, 15'i borderline ve 34'ü benign over tümörü tanısı almış olan toplam 87 olgunun HematoksilenEozin ile boyalı tüm kesitleri ışık mikroskopunda tekrar incelendi ve bu olguların serum Ca 125 değerleri karşılaştırıldı. Benign, borderline ve malign tümürlü olgularındaki serum Ca 125 değerleri karşılaştırılırken laboratuvar referans değerlerine göre 35 U/ml üzerindeki değerler(+), altındaki değerler ise (-) kabul edildi.

Bulgular: Malign olgularda Ca 125 değerleri ortalaması $1601,28 \pm 1996,91$, borderline olgularda $64,60 \pm 57,30$ ve benign olgularda $18,68 \pm 17,71$ olup seröz tumor tipinde $965,78 \pm 1744,41$ iken müsinöz tümör tipinde $102,97 \pm 241,14$ 'tür. Benign grubunda Ca 125 değeri 35 U/ml'den yüksek (+) olan olguların oranı, borderline ve malign grubundaki olguların oranlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde düşüktür ($p < 0,01$). Malign olguların Ca 125 ortalamaları, borderline olguların Ca 125 ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksektir ($p < 0,01$). Evresi III+IV olan olguların Ca 125 ortalamaları, evresi I+II olan olgulara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksektir ($p < 0,01$).

Sonuç: Sonuç olarak seröz ve müsinöz over tümörlerinde malign transformasyonun artmasıyla serum Ca 125 değerleri artmaktadır. Tümörün malign veya borderline olmasına göre Ca 125 değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar

mevcuttur.Seröz tümörlerde müsinöz tümörlere göre Ca 125 değerleri anlamlı derecede yüksektir.

Anahtar Kelimeler: Ca 125, overin epitelyal tümörleri

SUMMARY :

Prognostic value of serum Ca 125 levels in ovarian epithelial tumors

Objectives: As an important prognostic indicator in epithelial ovarian tumors, serum Ca 125 is a marker which can be used at the diagnosis, treatment and follow-up. In this study, we investigate the serum Ca 125 levels in either serous or mucinous benign, borderline and malignant ovarian tumors with the respect of their differences between the tumor types, their significance as a prognostic indicator in malignant tumors and relationship with the other prognostic factors.

Material and Methods: All H+E slides of 38 malignant, 15 borderline and 34 benign (87 in total) ovarian tumors were re-evaluated at the light microscope and the results were compared with Ca 125 levels of those cases. For the evaluation of the serum Ca 125 levels in benign, borderline and malignant cases, levels above the 35 U/ml as a laboratory reference, were accepted as positive and negative for the levels below it.

Results: Mean Ca 125 levels were 1601.28 ± 1996.91 in malignant, 64.60 ± 57.30 in borderline and 18.68 ± 17.71 in benign cases and as for the histologic types, they were 965.78 ± 1744.41 and 102.97 ± 241.14 for the serous and mucinous tumors, respectively. Percentage of the Ca 125 positive cases (i.e. higher than 35 U/ml) were lower than the percentages of borderline and malignant cases in statistically profound significance ($p < 0.01$). In the same statistically profound significance, mean Ca 125 levels of malignant cases were higher than their borderline counterparts ($p < 0.01$). Also mean

Ca 125 levels of the stage III-IV cases were significantly higher compared to the stage I-II cases ($p<0.01$).

Conclusions: *Serum Ca 125 levels increase as the malignant transformation progresses in serous and mucinous ovarian tumors. There are statistically significant differences between malignant and borderline tumors. In addition, serum Ca 125 levels of the serous tumors are significantly higher than the mucinous tumors.*

Key words: *Ca 125, ovarian epithelial tumors*

GİRİŞ

Ca 125, 200.000 Da molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (1,2). Fizyolojik olarak amnion zarı ve fetal çöломik epitelde, tuba, endometrium, endoserviks epiteli, plevra ve peritonda eksprese edilir. Periton irritasyonları ve gebeliğin 1. trimesterinde serum Ca 125 değerleri yükselebilir(1). Nonmüsinöz over karsinomlarında Ca 125 ekspresyonu %80 artar(3). Serum Ca 125 değerleri epitelyal over karsinomlarında önemli bir prognostik bilgidir(4,5,6). Seröz ve mikst adenokarsinomlarda en yüksek, endometrioid ve clear cell karsinomlarda orta yükseklikte, müsinöz adenokarsinomlarda ise en düşüktür (6). Yanlızca tanıda değil tedavi ve takipte de kullanılabilir(7).Tedavi öncesi serum Ca 125 değerleri genellikle seröz adenokarsinomlarda %90, müsinöz adenokarsinomlarda ise %60 oranında yüksek olarak saptanmıştır. Borderline tümörlerde preoperatif yükseklik yüzdesi invaziv tümörlere göre daha düşük %50-56'dır(8).

Serum Ca 125 değerleri yüksek olan maligniteli hastalarda sağ kalım süresinin normal olanlara göre daha kısa olduğu bildirilmiştir(6). Biz yaptığımız çalışmada seröz ya da müsinöz benign ,borderline ve malign over tümörlü olgularda serum Ca 125 değerleri , tümör tipleri arasında bu değerler açısından fark olup olmadığı ,borderline ,malign tümörlerde prognostik parametre olarak anlamlılığı ve diğer prognostik parametrelerle ilişkisini araştırdık.

MATERYAL VE METOD

Mart 1999 ve Eylül 2003 yılları arasında Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniğinde tanı alan 34'ü seröz papiller karsinom, 4'ü müsinöz kistadenokarsinom, 9'u borderline seröz tümör, 6'sı borderline müsinöz tümör, 19'u seröz kistadenom, 15'i müsinöz kistadenom olmak üzere toplam 87 vaka çalışmaya dahil edildi. Bunların 43'ü TAH+BSO, 41'i unilateral ooferektomi, 8'i bilateral ooferektomi piyesi idi.Olguların yaşları 18 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 47.98 ± 16.60 'tır. Malign olgularda ortalama yaş $54,74\pm 15,20$; borderline olgularda ortalama yaş $47,47\pm 18,05$; benign olgularda ortalama yaş $40,03\pm 14,41$ 'dir.

Malign olgulardan hiçbir hasta operasyon öncesi sistemik adjuvan kemoterapi almamıştı. Bütün hastaların klinik bilgileri, preoperatif serum Ca 125 değerleri ve makroskobik bilgileri hastane arşiv kayıtlarından ve patoloji kliniği arşiv kayıtlarından elde edildi. Olguların Hematoksilen&Eozin ile boyalı tüm kesitleri ışık mikroskobunda tekrar incelendi. Tümörlerin benign, borderline ve invaziv oluşu, tüm tümörlerin histolojik tipi, malign tümörlerin histolojik grade'i, borderline ve malign tümörlerin evresi tekrar değerlendirildi. Malign tümörlerde grade arkitektürel yapı, nükleer grade ve mitoz sayısına göre iyi orta ve az diferansiye olarak belirlendi. Borderline ve malign tümörlerde evreleme FİGO(İnternational Federation of Gynecology and Obstetrics) 'ya göre yapıldı. Malign ve borderline tümörlerde prognostik parametrelerle karşılaştırma yapılırken Kazuyo Kudoh ve arkadaşlarının yöntemine göre Ca 125 serum değerlerinin ortalaması alındı(6). Benign, borderline ve malign tümörlü olgularındaki serum Ca 125 değerleri karşılaştırılırken laboratuvar referens değerlerine göre 35 U/ml üzerindeki değerler(+), altındaki değerler ise (-) kabul edildi.

İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı

istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım göstermeyen parametrelerimiz Kruskall Wallis analizi ile ve Mann Whitney U test ile değerlendirildi; normal dağılım gösteren parametrelerde ise Student t test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Olgular “Malign”, “Borderline” ve “Benign” olmak üzere 3 gruba ayrılmıştır. Olguların yaşları 18 ile 82 arasında değişmekte olup, ortalama yaş 47.98 ± 16.60 'tır. Malign olgularda ortalama yaş 54.74 ± 15.20 ; borderline olgularda ortalama yaş 47.47 ± 18.05 ; benign olgularda ortalama yaş 40.03 ± 14.41 'dir. Malign olguların %18,4 ü iyi diferansiye , %55,3 ü orta derecede diferansiye ve %55,3'ü az diferansiyedir. Malign grubun %23,7 si evre I+II olup %76,3'ü evre III+IV'tür.(**Tablo I**)

Tablo I: Demografik özellikler

Demografik özellikler		Malign n (%)	Borderline n (%)	Benign n (%)
Yaş grubu	40 yaş altı	8 (%21,1)	6 (%40,0)	17 (%50,0)
	40 yaş ve üstü	30 (%78,9)	9 (%60,0)	17 (%50,0)
Yaş grubu	60 yaş altı	20 (%52,6)	9 (%60,0)	30 (%88,2)
	60 yaş ve üstü	18 (%47,4)	6 (%40,0)	4 (%11,8)
Grade	İyi diferansiye	7 (%18,4)		
	Orta derecede dif.	21 (%55,3)		
	Az diferansiye	10 (%55,3)		
Evre	I+II	9 (%23,7)		
	III+IV	29 (%76,3)		

Malign olgularda Ca 125 değerleri ortalaması $1601,28 \pm 1996,91$, borderline olgularda $64,60 \pm 57,30$ ve benign olgularda $18,68 \pm 17,71$ olup seröz tumor tipinde $965,78 \pm 1744,41$ iken müsinöz tumor tipinde $102,97 \pm 241,14$ 'dür (**Tablo II**).

Tablo II: Ca125 ortalamaları

		Ca125 (Ort.±S.D.)
Gruplar	Malign	$1601,28 \pm 1996,91$
	Borderline	$64,60 \pm 57,30$
	Benign	$18,68 \pm 17,71$
Tümör tipi	Seroz	$965,78 \pm 1744,41$
	Musinoz	$102,97 \pm 241,14$

Benign grubunda Ca 125 değeri 35 U/ml'den yüksek (+) olan olguların oranı (%14,7), borderline ve malign grubundaki olguların oranlarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde düşüktür ($p < 0,01$) (**Tablo III**).

Tablo III: Gruplara göre Ca 125 değerlendirmesi

		Benign	Borderline	Malign	p
Ca 125	(35 U/ml ↑)+	5 (%14,7)	8 (%53,3)	35 (92,1)	0,0001**
	(35 U/ml ↓) -	29 (%85,3)	7 (%46,7)	3 (%7,9)	

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Malign olguların Ca 125 ortalamaları, borderline olguların Ca 125 ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksektir ($p < 0,01$). (**Tablo IV**)

Tablo IV: Malign ve Borderline olgularda Ca 125 değerlendirmesi

		Malign	Borderline	P
Ca 125 (Ortalama)		$1601,28 \pm 1996,9$	$64,60 \pm 57,3$	0,0001**

** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Malign+Borderline olgularda yaş gruplarına göre Ca 125 ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$). Evresi III+IV olan olguların Ca 125 ortalamaları, evresi I+II olan olgulara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksektir ($p < 0,01$). Tümör tipi seröz olan olguların Ca 125 ortalamaları, musinoz olan olgulardan anlamlı düzeyde yüksektir ($p < 0,01$).(**Tablo V**)

Tablo V: Malign+Borderline grubunda Ca 125'e göre yaş, stage ve tümör tipi değerlendirmesi

		Malign+Borderline		p
		Ca 125		
		Ort.	S.D.	
Yaş grubu	40 yaş altı	654,36	1147,42	0,120
	40 yaş ve üstü	1350,17	1992,63	
***Evre	I+II	218,01	328,55	0,0001**
	III+IV	1951,22	2163,45	
Tümör tipi	Musinoz	223,97	356,65	0,005**
	Seröz	1385,54	1957,25	

** p<0,01 ileri düzeyde anlamlı

*** Borderline tümörler evre I'de yer almaktadır.

TARTIŞMA

Ca 125, glikoprotein yapıda olup over kistadenokarsinom 125 antikoru (OC 125) ile ortaya çıkarılan antijen, Ca 125 (kanser antijeni) olarak isimlendirilmiştir(1,2). Nonmüsinöz over karsinomlarında Ca 125 ekspresyonu %80 artar(3). Over karsinomlarında Ca 125 serum değerleri seröz ve mikst adenokarsinomlarda en yüksek, endometrioid ve clear cell karsinomlarda orta yükseklikte, müsinöz adenokarsinomlarda ise en düşüktür. Serum Ca 125 değerleri epitelyal over karsinomlarında önemli bir prognostik bilgidir(6). Tanıda , tedavi ve takipte kullanılabilir bir markerdir(7). Borderline tümörlerde preoperatif yükseklik yüzdesi invaziv tümörlere göre daha düşük %50-56'dır(8). İmmünohistokimyasal çalışmalarda epitelyal over tümörlerinde Ca 125 antijeni gösterilmiştir ve bunun serum Ca 125 değerleri ile korele olduğu görülmüştür(9). Serum Ca 125 değerleri yüksek maligniteli hastalarda survey normal olanlara göre daha kısadır(6). Preoperatif epitelyal over karsinomlarında Ca 125 yüksekliği evre I'de %50, evre II'de %80 ve evre III'de %90 oranındadır(10).

Saygılı U ve arkadaşları over karsinomlarında serum Ca 125 değerleri üzerine yaptıkları bir çalışmada Ca 125 değerleri ile tümör grade ve tümör tipi arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlar, ancak evre ile anlamlı bir korelasyon saptamışlardır(7).Engelen MJA ve arkadaşları borderline over tümörlerinde Ca 125 ve Ca 19-9 serum değerleri ile yaptıkları bir çalışmada müsinöz borderline tümörlerde

Ca 19-9'un Ca 125'e göre daha anlamlı olduğunu bildirmişlerdir(8). Çalışmamızda malign+borderline olgularda Ca 125 ortalamaları ile yaş arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (p>0,05). Ancak literatürle uyumlu olarak evre III+IV olgularda evre I+II olgulara göre Ca 125 ortalamaları anlamlı derecede yüksektir (p<0,05) . Seröz tümörlerde müsinöz tümörlere göre Ca 125 değerlerinde anlamlı bir yükseklik saptanmıştır. Benign, borderline ve malign olgularda Ca 125 serum değerleri 35U/ml limitine göre pozitiflik ve negatiflik açısından karşılaştırıldığında ileri derecede anlamlı farklılıklar bulunmuştur.(p<0,01) Malign olguların Ca 125 ortalamaları, borderline olguların Ca 125 ortalamalarından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı farklılık yaratacak şekilde yüksektir (p<0,01).

Sonuç olarak seröz ve müsinöz over tümörlerinde malign transformasyonun artmasıyla serum Ca 125 değerleri artmaktadır. Tümörün malign veya borderline olmasına göre Ca 125 değerlerinde istatistiksel açıdan anlamlı farklılıklar mevcuttur ve seröz tümörlerde müsinöz tümörlere göre değerler anlamlı derecede yüksektir.

KAYNAKLAR

1. Bischof P: What do we know about the origin of Ca 125? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1993; 49: 93-98.
2. Schwartz MK: *Specialized Techniques of Cancer Management and Diagnosis-Section 3: Cancer Markers, Chapter 21. In: Cancer Principles and Practice of Oncology, ed Devita VT, Helman S, Rosenberg SA, J.B. Lippincott Company, Philadelphia, 1993 4 th ed.: 492-574.*
3. Schultes BC, Whiteside TL: *Monitoring of immune responses to Ca 125 with an IFN-g elispot assay. Immunol methods* 2003; 279: 1-15.
4. Clement PB: *Anatomy and Histology of the Ovary, Chapter 15, Diseases of the Peritoneum,Chapter 17, Seidman JD, Russel P, Kurman RJ: Surface Epithelial Tumours of the Ovary, Chapter 18. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, ed. Kurman RJ, Springer, 2002 5th ed.:649-675, 729-791, 791-905.*

5. Rosai J: *Female Reproductive System, Chapter 19. In: Ackerman's Surgical*

6. Kudoh K, Kikuchi Y, Kita T, et al: *Preoperative determination of several serum tumour markers in patients with primary epithelial ovarian carcinoma. Gynecol Obstet Invest 1999; 47: 52-57.*

7. Saygili U, Guclu S, Uslu T, et al: *The effect of ascites, mass volume, and peritoneal carcinomatosis on serum Ca 125 levels in patients with ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2002; 12: 438-442.*

8. Engelen MJ, de Bruijn HW, Hollema H, et al: *Serum Ca 125 carcinoembryonic antigen, and Ca 19-9 as tumour markers in borderline ovarian tumours. Gynecol Oncol 2000; 78:16-20.*

9. Wilder JL, Pavlik E, Straughn JM, et al: *Clinical implications of a rising serum Ca 125 within the normal range in patients with epithelial ovarian cancer: preliminary investigation. Gynecol Oncol 2003; 89: 233-235.*

10. Ma S, Shen K, Lang J: *A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. Chin Med J 2003; 116: 396-399.*