

OVERYAN ENDOMETRİOZİS'E SEKONDER CA-125 YÜKSEKLİĞİ

Dr. Ahmet BAŞARAN*, Dr. Nilüfer YİĞİT ÇELİK*, Dr. Serdar GÜNALP*, Dr. Ali AYHAN*

ÖZET

Giriş: Serum CA-125 200,000 Da ağırlığında bir glikoproteindir. Endometriozis dahil birçok benign ve malign jinekolojik hastalıkta yükselebilmektedir. CA-125 antijeni endometrium, endoserviks ve periton gibi normal dokularda da sentezlenmektedir. Endometriozis ise üreme çağındaki kadınların %5-15'ini etkileyen jinekolojik bir rahatsızlıktır. Tanıda tek güvenilir yöntem laparoskopi (L/S) beraberinde biyopsi yapılmasıdır. CA-125 ve CA-19-9 gibi bazı biyolojik belirleyiciler de tanıda yardımcı olarak kullanılabilir.

Olgu Sunumu: 21 yaşındaki bekar hasta dismenore ve pelvik ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Endometriozis ön tanısıyla pelvik ultrasonografi (USG) yapılan hastada sağ overde 7 cm, sol overde 3 cm tipik görünümlü endometrioma kistleri saptandı ve hastanın CA-125 değeri 3200 U/ml idi. Bu bulgularla yapılan L/S ile tanı doğrulanarak kistektomi+ endometriozis odaklarının koagülasyonu ve eksizyonu yapıldı. 5 ay sonra hasta benzer şikayetlerle tekrar başvurdu. Yapılan USG'de sağ overde 35 mm boyutunda endometrioma kisti olduğu görüldü ve tekrar edilen CA-125 değeri 1325 U/ml olarak belirlendi. Hastaya tekrar L/S ile kistektomi+endometriozis odaklarının koagülasyonu ve eksizyonu uygulandı.

Sonuç: Yüksek CA-125 değerleri olan hastalarda ileri evre endometriozis beklenmelidir. Bu hastalarda erken dönem rekürrens riski göz önüne alındığına sürekli hormonal baskılamaya düşünülebilir. Bu sayede hastaların asemptomatik dönemi uzatılarak hastanın hayat kalitesine katkıda bulunabilir. Takipler sırasında yükselen CA-125 değeri rekürrens açısından anlamlı kabul edilebilir.

Anahtar Kelimeler: Endometriozis, CA-125, ovarian endometriozis.

ABSTRACT

Introduction: Serum CA-125, a 200,000 Da glycoprotein, concentration has been associated with the presence of many gynecologic disorders (Table 2), including endometriosis. The CA-125 antigen is expressed in many normal tissues such as the endometrium, endocervix and peritoneum. Increased CA-125 levels associated both with benign and malignant pathologies. In some women, CA-125 levels increase during menstruation, possibly because the menstrual endometrium refluxes into the peritoneal cavity.

Case report: 21 years old unmarried women with dysmenorrhea and pelvic pain admitted to our hospital. Past medical history was insignificant of any disease except asthma for which she was using inhaled beta-agonists and had regular menstrual cycles. With a presumptive diagnosis of endometriosis a pelvic ultrasound was performed, which revealed chocolate cysts one measuring 7cm in the right ovary and the other 3cm in the left ovary. The CA-125 level was 3200 U/ml. For evaluation of the cysts diagnostic L/S was performed. During the same procedure cystectomy+excision and coagulation of endometriosis implants were performed and the final pathologic diagnosis was endometrioma which was originating from both ovaries. After a period of 5 months, patient re-admitted with pelvic pain and recurrence of chocolate cyst. This time the cyst size was 35mm and recurred in the right ovary. Repeated CA-125 value was 1325 U/ml and L/S cystectomy+excision and coagulation of endometriosis implants were performed.

Conclusion: Endometriosis, one of the most commonly encountered gynecologic diseases, affects approximately 5 to 15% of women of childbearing age. Presently, the only reliable method for diagnosis is the visualization under general anesthesia of typical and atypical lesions during laparoscopic evaluation of the pelvic organs and peritoneum and biopsy. Tumor markers such as CA-125 and CA-19-9 could be used as an aid to the detection and diagnosis of endometriosis. Despite the controversy regarding the use of serum CA-125 for the diagnosis of endometriosis, it remains the only extensively studied nonsurgical test that has been considered in the past as a candidate marker for the detection of endometriosis. With extremely high CA-125 levels advanced stage endometriosis should be anticipated. In these subset of patients symptom free interval may be short and continuous oral contraceptive use might be an option to increase the quality of life.

Anahtar Kelimeler: Endometriosis, CA-125, ovarian endometriosis.

GİRİŞ

Serum CA-125 200,000 Da ağırlığında bir glikoproteindir. Endometriozis dahil birçok benign ve malign jinekolojik hastalıkta yükselebilmektedir. CA-125 antijeni endometrium, endoserviks ve periton gibi normal dokularda da eksprese olmaktadır. Endometriozis ise üreme çağındaki kadınların %5-15'ini etkileyen jinekolojik bir rahatsızlıktır (1). Tanıda tek güvenilir yöntem laparoskopisi (L/S) beraberinde biyopsi yapılmasıdır. CA-125 ve CA-19-9 gibi bazı tümör belirleyiciler de tanıda yardımcı olabilmektedir fakat değerleri kısıtlıdır. Endometriozis tanısında CA-125 kullanımı konusunda tartışmalar olsa da cerrahi olmayan tanısal testler arasında en çok kullanılmaktadır ve ayrıca hastaların takibinde de kullanılmaktadır. Evre I ve II endometriozisi olan hastalarda CA-125 yüksekliği daha nadir olarak saptanmaktadır, bu olgularda ortalama yükseklik 73 U/ml civarındayken, evre III ve IV olgularda 248 U/ml civarındadır (1). Olgumuzda olduğu gibi aşırı yüksek CA-125 değerleri maligniteler yanında endometrioziste, tubo-ovarian abselerde ve peritoneal tüberkülozda bildirilmiştir. Endometrioma kist rüptürü olmayan olgularda literatürde bildirilen en yüksek CA-125 değeri 6000 U/ml'nin üzerindedir (2).

OLGU SUNUMU

21 yaşındaki bekar hasta dismonere ve pelvik ağrı şikayetiyle kliniğimize başvurdu. Hastanın özgeçmişinde astımı dışında bir özellik yoktu. Astımı inhale beta-agonistler ile kontrol altındaydı. Adetleri düzenliydi. Endometriozis ön tanısıyla pelvik ultrasonografi (USG) yapılan hastada sağ overde 7 cm, sol overde 3 cm tipik görünümlü endometrioma kistleri saptandı ve hastanın laparoskopisi öncesi CA-125 değeri 3200 U/ml idi. Bu bulgularla yapılan L/S ile tanı doğrulanıp kistektomi+endometriozis odaklarının koterizasyonu ve eksizyonu yapıldı. 5 ay sonra hasta dismonere ve pelvik ağrı şikayetleri ile kliniğimize tekrar başvurdu. Yapılan USG'de sağ overde 35 mm boyutunda endometrioma kisti olduğu görüldü ve CA-125 değeri 1325 U/ml idi. Hastanın şiddetli şikayetleri olması nedeniyle semptomların palyasyonuna yönelik hastaya tekrar L/S ile kistektomi+endometriozis odaklarının koterizasyonu ve eksizyonu uygulandı.

TARTIŞMA

Endometriozis en sık karşılaşılan jinekolojik hastalıklardan birisidir, doğurganlık çağındaki kadınların yaklaşık %5-15 kadarında bulunmaktadır (1). Kuzey Amerika'da 5,5 milyon kadını etkilemektedir. Hastalarda en sık görülen iki semptom ağrı ve infertilitedir. Bunların yanında hayat kalitesini düşüren ve bazen hayatı tehdit eden komplikasyonlara yol açabilen kronik bir hastalıktır. Endometrial bezlerin ve stromanın uterin kavite dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır. Teknolojideki tüm gelişmelere rağmen hastalığın tanısında ve tedavisinde halen zorluklar bulunmaktadır (3).

Endometriozis'in patogenezi açıklamak için çeşitli teoriler öne sürülmüştür. 1920'lerde Sampson endometrial dokunun retrograd menstürasyon sonucu pelvik periton üzerine yerleştiğini belirtmiştir (4). Fakat tüm kadınlar göz önüne alındığında retrograd menstürasyon %90 oranında görülmektedir (1,4). Bu yüzden bazı yazarlar bu hastalarda immünolojik yetersizlik sonucu endometrial hücrelerin temizlenemediğini öne sürmüşlerdir. Uzak bölgelerde bulunan endometriozis ise endometrial hücrelerin lenfatikler ve/veya damarlar aracılığıyla metastazı ile açıklanmaya çalışılmıştır. Diğer bazı yazarlar ise multipotansiyel hücrelerin diferansiyasyonu sonucu da endometriozis geliştiğini öne sürmüştür (1,4).

Tipik semptomlar yanında güvenilir non-invaziv tanısal bir test bulunmamaktadır. Ultrasonografi ve diğer görüntüleme yöntemleri endometriomalar bulunmadığı takdirde bilgilendirici değildir. Tanıda en güvenilir yöntem laparoskopisi ve/veya laparotomidir. CA-125 ve CA-19-9 gibi bazı tümör belirleyicileri endometriozis tanısında yardımcı olarak önerilmişse de değerleri kısıtlıdır. Endometriozis tanısında CA-125 kullanımı konusunda tartışmalar olsa da cerrahi olmayan tanısal testler arasında en çok çalışılanıdır. Son dönemde ayrıca serum IL-6 düzeyi ölçümü de tanısal amaçlı olarak araştırılmıştır (1).

Endometrial belirleyiciler de tanı amaçlı olarak araştırılmaktadır. Endometrial biyopsi örneklerinde aromataz P450 proteini bulunması endometriozis varlığı ile ilişkili bulunmuştur (5). Kitawaki ve arkadaşları aromataz P450 proteini saptanmasının sensitivite ve spesifitesini sırasıyla %91 ve %100 olarak bulmuşlardır (5). Fakat daha sonraki yazarlar adenomyozis, leiomyomlar ve proksimal tubal hastalıklarla da ilişkili olarak bulmuşlardır. Sonuç olarak %82

sensitivite ve %59 spesifisite bildirilmiştir.(6) Endometriozis tanısında kullanılabilecek belirleyiciler Tablo 1’de verilmiştir (7).

CA-125 normal dokularda da sentezlenen bir glikoproteindir. Mentürasyon sırasında CA-125 düzeyi artabilmektedir, bunun sebebi olarak retrograd menstürasyon ve sonucunda meydana gelen periton iritasyonu sorumlu tutulmuştur (8). Evre I ve II endometriozisi olan hastalarda CA-125 yüksekliği daha nadir olarak saptanmaktadır. Bu olgularda ortalama yükseklik 73 U/ml civarındayken, evre III ve IV olgularda 248 U/ml civarındadır (9). CA-125 tanısı yanında hastaların takibinde de kullanılmaktadır.

Aşırı yüksek CA-125 değerleri maligniteler yanında endometrioziste, tubo-ovarian abselerde ve periton tüberkülozunda bildirilmiştir (7). Tipik ultrasonografi görünümü ve bulguları bulunan ve ek maligniteyi düşündürecek asit, papiller yapılar gibi bulguları olmayan bu tip endometriozis olgularında tanısal laparoskopi ile eksplorasyona başlanabilir. Bunun dışındaki olgularda ve malignite şüphesi olan hastalar-

Tablo 1—Artmış CA-125 düzeyi ile bulunan benign ve malign jinekolojik hastalıklar (7).

Malign over tümörleri

- Seröz adenokarsinom
- Müsinöz adenokarsinom
- İndiferansiye adenokarsinom
- Endometrioid adenokarsinom
- Papiller adenokarsinom
- Disgerminom
- Seffaf hücreli karsinom

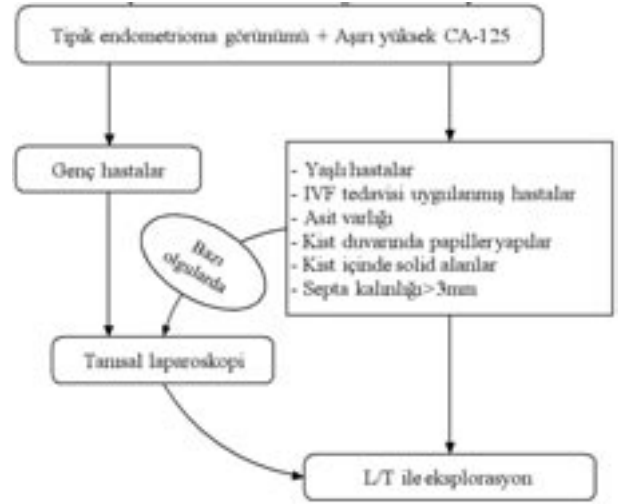
Borderline over tümörleri ve diğer benign tümörler

- Adenoma
- Kistler
- Benign kistik teratom
- Granulosa hücreli tümör
- Tekoma

Servikal, tubal ve endometrial malignansiler

Benign jinekolojik hastalıklar

- Uterin leiomyomlar
- Adenomyozis
- Endometriozis
- Servikal polipler
- Pelvik inflamatuvar hastalıklar
- Ektopik gebelik



Şekil 1—Aşırı yüksek CA-125 bulunan olgularda tanısal yaklaşım.

da mutlaka laparotomi ile eksplorasyon yapılmalıdır. Aşırı yüksek CA-125 saptanan olgularda ayrıca tanı çok önemlidir, göz önünde bulundurulması gereken tanılar Tablo 2’de verilmiştir (7). Endometriozis olan hastalarda serum CA-125 düzeyleri nadir olarak 100 U/ml üzerinde saptanabilmektedir (evrelere göre dağılım önceki paragrafta verilmiştir). Bazen endometrioma kistlerinin rüptürü ve sonrasında gelişen peri-

Tablo 2—Endometriozis belirleyicileri.

Tümör belirleyicileri ve polipeptidler

- CA125 ve CA-19-9
- SICAM-1
- Glycodelin-A

İmmünojenik belirleyiciler

- Sitokinler: IL-6, TNF
- Otoantikolarlar
Antiendometrial
Oksidatif stres belirleyicileri

Genetik belirleyiciler

- EGR-1 geni
- P450 aromataz
- Plasental protein 14

Doku belirleyicileri

- Aromataz P450
- Sitokeratinler
- Hormon reseptörleri

toneal iritasyon sonucu da ani-aşırı yükselmeler saptanabilmektedir (2). Johansson ve arkadaşları kist rüptürü sonrası 9300 U/ml CA-125 değeri bildirmişlerdir.(10) Rüptür olmayan olgularda Kashyap ve arkadaşları 6114 U/ml, Shiau ve arkadaşları ise CA-125>6000 U/ml değerlerini bildirmişlerdir (11,12). Bizim hastamız ise ilk operasyon sonrasında CA-125 değeri normale dönmese rağmen 5 ay içinde tekrar aynı şikayetlerle başvurdu. Semptomların yeniden ortaya çıkması sonrasında CA-125 değeri tekrar edildiğinde 1325 U/ml olduğu görüldü ve ultrasonografide 35mm endometrioma ile uyumlu kistik lezyon saptandı. Bu bulgularla hastaya tekrar L/S kistektomi yapıldı ve tanı histolojik olarak doğrulandı. Kısa sürede kistin tekrarlanması ve CA-125 değerinin tekrar bu kadar yüksek olarak bulunması altta bir malignitenin yatabileceğini düşündürse de tipik ultrasonografi görünümü, ilk operasyonun bulguları ve hastanın yaşı L/S ile eksplorasyona yönlendirmiştir, bu hastadaki yaklaşım Şekil 1'de özetlenmiştir. Bu tarz aşırı yükselmeler hastalığın virülansını ve/veya hastalık aktivitesini gösterebilir. Bu açıdan hastalardaki endometriomalara kaogülasyon-vaporizasyon yerine mutlaka kistektomi yapılmalıdır, böylece rekürrens riski 3 kat daha azaltılabilir (13). Ayrıca hastalarda erken dönem rekürrens riski göz önüne alındığına sürekli hormonal baskılama düşünülebilir (6ay süreyle). Bu sayede hastaların asemptomatik dönemi uzatılarak hastanın hayat kalitesine katkıda bulunabilir.

KAYNAKLAR

1. Brosens I, Puttemans P, Campo R, Gordts S, Brosens J: Non-invasive methods of diagnosis of endometriosis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2003, 15:519-522.
2. Yilmazer M, Sonmezer M, Gungor M, Fenkci V, Cevrioglu S: Unusually elevated serum carbohydrate antigen 125 (CA125) and CA19-9 levels as a result of unruptured bilateral endometrioma. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003, 43:329-330.
3. Attaran M, Falcone T, Goldberg J: Endometriosis: still tough to diagnose and treat. *Cleve Clin J Med* 2002, 69:647-653.
4. Sampson J: Benign and malignant endometrial implants in the peritonealcavity and their relationship to certain ovarian tumors. *Surg Gynecol Obstet* 1924:287-311.
5. Kitawaki J, Kusuki I, Koshiha H, Tsukamoto K, Fushiki S, Honjo H: Detection of aromatase cytochrome P-450 in endometrial biopsy specimens as a diagnostic test for endometriosis. *Fertil Steril* 1999, 72:1100-1106.
6. Dheenadayalu K, Mak I, Gordts S, Campo R, Higham J, Puttemans P, White J, Christian M, Fusi L, Brosens J: Aromatase P450 messenger RNA expression in eutopic endometrium is not a specific marker for pelvic endometriosis. *Fertil Steril* 2002, 78:825-829.
7. Bedaiwy MA, Falcone T: Laboratory testing for endometriosis. *Clin Chim Acta* 2004, 340:41-56.
8. Hornstein MD, Thomas PP, Gleason RE, Barbieri RL: Menstrual cyclicity of CA-125 in patients with endometriosis. *Fertil Steril* 1992, 58:279-283.
9. Abrao MS, Podgaec S, Pinotti JA, de Oliveira RM: Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynaecol Obstet* 1999, 66:19-22.
10. Johansson J, Santala M, Kauppila A: Explosive rise of serum CA 125 following the rupture of ovarian endometrioma. *Hum Reprod* 1998, 13:3503-3504.
11. Shiau CS, Chang MY, Chiang CH, Hsieh CC, Hsieh TT: Ovarian endometrioma associated with very high serum CA-125 levels. *Chang Gung Med J* 2003, 26:695-699.
12. Kashyap RJ: Extremely elevated serum CA125 due to endometriosis. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1999, 39:269-270.
13. Vercellini P, Chapron C, De Giorgi O, Consonni D, Frontino G, Crosignani PG: Coagulation or excision of ovarian endometriomas? *Am J Obstet Gynecol*.