

ÇOK YÜKSEK CA-125 VE CA 19-9 İLE SEYREDEN ENDOMETRİOMA OLGU SERİSİ

Vugar BAYRAMOV, Yavuz Emre ŞÜKÜR, Emre PABUÇCU, Cem Somer ATABEKOĞLU

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

ÖZET

Endometriozis benign bir durum olmasına rağmen tümör belirteçlerinden CA 125 ve CA 19-9 yüksekliği sıklıkla görülebilmektedir. Ancak endometriozisli hastalarda bu tümör belirteçleri nadiren çok yüksek değerlere ulaşmaktadır. Bu makalede aşırı yüksek CA-125, CA 19-9 ve CA 15-3 değerleriyle seyreden 20 ile 43 yaşları arasında 4 hasta sunulmaktadır. Endometrioziste aşırı yüksek tümör belirteçleri sıklıkla rüptüre endometrioma kisti durumunda görülür. CA 125'in aşırı yüksek değerlere ulaşması iki mekanizma ile açıklanmaktadır. Birincisi kist rüptüre olduktan sonra içeriğin periton irritasyonuna sebep olması ve CA 125'in peritondan salgılanmasıdır. İkinci mekanizma ise kist içerisinde çok yoğun miktarda bulunan CA 125 molekülünün rüptür sonrası peritoneal endotelden kolayca kan dolaşımına geçişidir. Dolayısıyla, özellikle genç hastalarda çok yüksek tümör belirteçleriyle karşılaşıldığında hikaye ve ultrasonografik bulgular da değerlendirilerek rüptüre endometrioma kisti tanısı mutlaka göz önünde bulundurulmalı ve invaziv girişimlerden kaçınılmalıdır.

Anahtar kelimeler: CA 19-9, CA-125, endometrioma,, endometriozis

Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği Dergisi, (TJOD Derg), 2010; Cilt: 7 Sayı: 1 Sayfa: 45- 8

SUMMARY

EXTREMELY ELEVATED CA-125 AND CA 19-9 IN ENDOMETRIOMA: A CASE SERIES

Although endometriosis is a benign condition, increased levels of the tumor markers CA-125 and CA 19-9 may be seen. However, these tumor markers reach to very high levels, rarely. In this report, 4 patients between 20 and 43 years old with extremely elevated CA 125, CA 19-9 and CA 15-3 levels are discussed. In endometriosis extremely increased tumor markers are determined in the case of ruptured endometrioma cyst. There are two mechanisms to clarify extremely elevated levels of CA 125 in endometriosis. First, the peritoneal irritation of CA 125 molecule after the rupture of endometrioma cyst and CA 125 secretion from the periton. And the second is penetration of the CA 125 molecule easily to the circulation through the peritoneal endothelial surface after the cyst rupture. In conclusion, the diagnosis of ruptured endometrioma cyst should be kept in mind especially in young patients with extremely elevated serum CA 125 levels with regard to the history and ultrasonographical signs and invasive procedures should be avoided.

Key words: CA 19-9, CA 125, endometrioma, endometriosis

Journal of Turkish Society of Obstetrics and Gynecology, (J Turk Soc Obstet Gynecol), 2010; Vol: 7 Issue: 1 Pages: 45- 8

Yazışma adresi: Asistan Yavuz Emre Şükür. Kıbrıs cad. no: 9a/5, 06600 Ankara.

Tel.: (0533) 240 93 81

e-posta: yesukur@yahoo.com

Alındığı tarih: 08.04.2009, revizyon sonrası alınma: 28.06.2009, kabul tarihi: 29.06.2009, online yayın tarihi: 18.09.2009

GİRİŞ

Endometriozis, endometrial stromal ve glandüler dokuların endometrium dışında herhangi bir alanda yerleşmesi olarak tanımlanmaktadır⁽¹⁾. Genellikle üreme çağı kadınlarında görülür ve prevalansı % 10'a kadar bildirilmektedir⁽²⁻⁴⁾. Pelvik periton ile overlerin tutulumu sık izlenir. Majör belirti ve bulguları arasında infertilite, pelvik ağrı ve pelvik kitle yer almaktadır.

Bir tümör belirteci olan CA 125'in genellikle over kanseri ile korelasyonu üzerinde durulsa da endometriozis gibi benign durumlarda da yüksekliğine rastlanabilmektedir^(1,2). Çok yüksek CA 125 değerleri (>300 U/ml) sıklıkla over kanseriyle ilişkili olsa da endometriozis vakalarında da nadiren aşırı yüksek değerler bildirilmiştir. Burada, aşırı yüksek CA 125, CA 19-9 ve CA 15-3 değerleriyle seyreden 4 endometriozis olgusu sunulmuştur.

Olgu 1

25 yaşında, G0 P0, düzenli adet gören hasta dismenore şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde herhangi bir özellik bulunmayan hastanın rektal muayenesinde, sağ adneksiyel alanda ağrılı, hareketsiz ve sınırları düzensiz kitle lezyonu ile sakrouterin bölge lokalizasyonlu yaklaşık 1 cm'lik nodüler lezyon palpe edildi. Yapılan transabdominal ultrasonografisinde sağ adneksiyel alanda, internal ekojenite içeren, kalın duvarlı ve lobule, 5x5 cm'lik kistik lezyon saptandı. Laboratuvar incelemelerinde, serum tümör belirteçleri dışında diğer tetkikler normal sınırlarda saptandı. Adetin 17. gününde bakılan tümör belirteçlerinden CA 125: 1415 U/ml (üst sınır 35 U/ml), CA 15-3: 180,5 U/ml (üst sınır 25 U/ml), Ca19-9: 178,9 U/ml (üst sınır 39 U/ml) olarak saptandı. Yapılan pelvik manyetik rezonans görüntülemesinde (MRG) sol overde T1 kesitlerde hiperintens T2 kesitlerde minimal hiperintens özellik gösteren 5x5x3 cm boyutlarında kalın duvarlı kitle lezyonu saptandı. Sağ parakolik alanda minimal asit dikkat çekmekteydi. Takiben asiti de olan hastaya, malignite ön planda tutularak orta hat kesi ile mini-laparotomi yapıldı ve sol overde yaklaşık 5cm boyutlu rüptüre endometrioma kisti izlendi. Peritoneal-intestinal yüzeyler ve omentum üzeri kist içeriği ile kaplanmış olarak gözlendi. Uterus ve sağ over normal olarak değerlendirildi. Endometrioma kisti çıkarılan hastanın operasyondan 24 saat sonra serum tümör belirteçlerinin dramatik olarak düştüğü izlendi. CA 125: 140 U/ml,

CA 19-9: 48,04 U/ml ve CA 15-3: 38,46 U/ml olarak saptandı. Histopatolojik inceleme sonucu endometriozis eksterna ve endometrioma ile uyumlu olarak rapor edildi.

Olgu 2

25 yaşında, G0 P0 düzenli adet gören ve 2 yıldır dismenore olan hasta kasık ağrısı nedeniyle başvurdu. Öyküsünde özellik bulunmayan hastanın rektal incelemesinde, her iki adneksiyel alanda ağrılı, yaklaşık 7-8 cm'lik kitleler palpe edildi. Ultrasonografik incelemede sağ adneksiyel alanda 9 cm ve sol adneksiyel alanda 7cm boyutlarında internal ekojenite içeren, heterojen kistik lezyonlar izlendi. Laboratuvar değerleri normal sınırlarda olan hastanın tümör belirteçlerinden CA 125: 3833 U/ml, CA 15-3: 113,9 U/ml, CA 19-9: 0,6 U/ml olarak saptandı. Takiben hastaya laparotomi yapıldı ve uterusun arkasında, cul-de-sac'ta, her iki overin birbirine yapışık olduğu ve tek bir lezyon gibi yapılandıkları saptandı. Künt ve keskin disseksiyonlar ile adezyonlar ayrıldı ve her iki overdeki kistler çıkarıldı. Karaciğer, barsak yüzeyi ve diyafragma yüzeyinde yaygın endometriotik odaklar izlendi. Hasta klinik olarak evre 4 endometriozis olarak değerlendirildi. Operasyondan 24 saat sonra CA 125: 512 U/ml ve CA 15-3: 21,1 U/ml olarak saptandı. Histopatolojik inceleme sonucu endometriozis eksterna ve endometrioma olarak rapor edildi.

Olgu 3

43 yaşında, G0 P0 olan hasta yaklaşık 2 aydır devam eden sürekli kasık ağrısı nedeniyle başvurdu. Öyküsünden, 14 yıl önce biri laparoskopik ve biri laparotomik olmak üzere iki kez over kisti nedeniyle operasyon geçirdiği öğrenildi. Rutin laboratuvar tetkikleri normal sınırlarda olan hastanın adetin 10. gününde serum tümör belirteçlerinden CA 125: 1140 U/ml, CA 19-9: 226 U/ml ve CA 15-3: 63,6 U/ml olarak saptandı. Ultrasonografik incelemede sağ adneksiyel alandan köken alan 6x6 cm boyutlarında heterojen kistik lezyon saptandı. Abdominopelvik bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesinde, sağ adneksiyel alanda yoğun içerikli 7x7,5 cm boyutlu kistik lezyon izlendi. Hastaya laparotomi yapıldı ve sağ over kaynaklı 5 cm boyutlu rüptüre kistik lezyon izlendi. Uterus, omentum, barsak serozal yüzeyleri ve çevre dokuların rüptüre olmuş kist içeriği ile kaplı olduğu izlendi. Batın içi serozal yüzeylerde yaygın

endometriotik odaklar izlendi. Hastanın tercihi doğrultusunda total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooferektomi yapıldı. Operasyondan 4 gün sonra CA 125: 56 U/ml olarak saptandı. Histopatolojik incelemesi endometriozis eksterna olarak bildirildi.

Olgu 4

20 yaşında, G0 P0 düzenli adet gören hasta sağ kasık bölgesinde ağrı şikayeti ile başvurdu. Öyküsünde ve rektal incelemesinde ek bulgu saptanmadı. Serum tümör belirteçlerinden CA 125: 3817 U/ml olarak saptandı. Ultrasonografik incelemede sağ over kökenli 6x5 cm boyutlarında heterojen içerikli kistik lezyon izlendi. Hastaya, malignite ön planda tutularak orta hat kesi ile mini-laparotomi yapıldı ve sağ over kaynaklı yaklaşık 6 cm boyutlu rüptüre endometrioma kisti izlendi. Omentum üzerinde, barsak mezosalpinksinde, uterus serozasında ve peritoneal yüzeylerde yaygın endometriotik odaklar izlendi. Takiben endometrioma kisti çıkarıldı. Operasyondan 3 gün sonra bakılan CA 125 değeri 827 U/ml olarak saptandı. Histopatolojisi endometriozis eksterna olarak rapor edildi.

TARTIŞMA

Burada sunulan dört vakada ortak olan ve dikkatleri üzerine çeken nokta malign over tümörlerinde olduğu gibi çok yüksek seviyelerde seyreden serum tümör belirteçleridir. Literatürde daha önce bu şekilde çok yüksek CA 125 seviyeleri ile seyreden olgular bildirilmiştir⁽³⁻⁵⁾. Buradaki hastalarda asıl önemli olan, operasyondan hemen sonraki serum tümör belirteçlerindeki ani düşmedir.

CA 125, over malignitelerinin ayırıcı tanısında yardımcı olmakla beraber, kesin tanı koydurucu bir parametre değildir. Yüksek molekül ağırlıklı müsin yapısındadır ve mülleryan kökenli epitel içerisinde bulunmaktadır⁽⁶⁾. Normal over epitelinden salgılanmazken, kist ve papilloma durumlarında salgılanabilmektedir⁽²⁾. Periton mezotel hücreleri ise malign over tümörlerinden daha potent CA 125 salgılayabilirler⁽⁷⁾. Benign over kistlerinde, over tümörü torsiyonlarında, ektopik gebelikte, myom gibi durumlarda da artış izlenebilmektedir⁽⁸⁾. Endometrioziste, CA 125 seviyeleri nadiren 100 U/ml üzerine çıkmaktadır. Literatürde, histopatolojik olarak endometriozis tanısı almış olgular içerisinde en yüksek CA 125 seviyesi

9300 U/ml olarak bildirilmiştir. Rüptüre endometrioma vakalarındaki CA 125 yüksekliğini açıklamak adına iki farklı mekanizma ortaya atılmıştır. Birincisi, rüptür sonrası kist içeriğinin periton irritasyonu ve buna bağlı periton mezoteli tarafından CA 125 üretilmesidir. İkincisi ise endometrioma içeriğindeki CA 125'in peritoneal yüzeyden sistemik dolaşıma geçişi ile serum seviyesinin artışıdır. Endometrioma kist içeriğinde CA 125 molekülünün 1x106 IU/ml kadar yüksek olabileceği bildirilmiştir⁽⁹⁾. Bizim vakalarımız da rüptür sonrası CA 125 değerinin aşırı yükselmesi ve operasyonda bu içeriğin temizlenmesini takiben değerlerin hızla düşüşü nedeniyle bu teorileri desteklemektedir.

Bir diğer serum tümör belirteci olan CA 19-9, gastrointestinal adenokarsinomlar, akciğer karsinomları ve bir kısım over tümörlerinde artış göstermektedir. Endometriozis vakalarında artış göstermekle beraber, sensitivitesi CA 125'ten daha düşüktür⁽¹³⁾. CA 19-9 seviyelerindeki değişimin daha çok endometriozis evresi ile güçlü korelasyon gösterdiği belirlenmiştir⁽¹³⁾. CA 15-3 ise genellikle malign meme tümörü hücrelerinden salınan bir serum tümör belirtecidir. Malign over tümörlerinde % 71, benign over patolojilerinde ise % 20 oranında artış gösterir⁽¹⁴⁾. CA 15-3 seviyelerinin % 84 olguda klinik seyir ile korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir⁽¹⁴⁾.

Sonuç olarak, özellikle CA 125 olmak üzere tümör belirteçleri, endometriozis olgularında önemli tanı kriterlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu belirtecin çok yüksek seviyeleri, overlerde her zaman malign bir oluşumu işaret etmeyebilir. Özellikle rüptüre olmuş endometrioma kistleri sonrasında peritoneal endotelden geçişe bağlı aşırı yüksek değerlere rastlanabilir. Bu nedenle, buradaki 4 olguya benzer şekilde genç ve aşırı yüksek CA 125 ve CA 19-9 değerleri tespit edilen hastalarda rüptüre endometrioma kistlerinin ön planda tutulması ve yapılacak işlemin öncelikle laparoskopi olarak planlanması uygun olacaktır. Ayrıca, CA 125 ve CA 19-9'un tedavi ve takipte önemli parametreler olabilecekleri göz önünde bulundurulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Boyer CM, Knapp RC, Bast RC Jr. Biology and immunology. In: Berek JS, Hacker NF (eds). Practical Gynecologic Oncology, 2nd edn. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994; 89- 90.

2. Chu CS, Rubin SC. Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2006; 20: 307- 20.
3. Atabekoglu CS, Sonmezer M, Aydinuraz B, Dunder I. Extremely elevated CA 125 level due to an unruptured large endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2003; 110: 105- 6.
4. Caroline C, Bashir T. Exceptionally high levels of CA 125 due to endometriosis. *J Obstet Gynaecol.* 2002; 22: 329- 30.
5. 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- 30.
6. Robert C. Bast, Jr., Maryellen Feeney, Herbert Lazarus, Lee M. Nadler, Robert B. Colvin, and Robert C. Knapp. Reactivity of a Monoclonal Antibody with Human Ovarian Carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68: 1331- 7.
7. Zeimet A.G., Marth C. and Offner F.A., Obrist P., Uhl-Steidl M., Feichtinger H. And Stadlmann S. Human peritoneal cells are more potent than ovarian cancer cells in producing tumour marker CA 125. *Gynecologic Oncology* 1996; 62: 384- 9.
8. Kurata H., Sasaki M., Kase H., Yamamoto Y., Aoki Y., Tanaka K. Elevated serum CA125 and CA19-9 due to the spontaneous rupture of ovarian endometrioma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2002; 105: 75- 6.
9. Koninckx P.R., Muyldermans M., Moerman P., Meuleman C., Deprest J. And Cornillie F. CA 125 concentrations in ovarian 'chocolate' cyst fluid can differentiate an endometriotic cyst from a cystic corpus luteum. *Human Reprod* 1992; 7: 1314 -7.
10. Kafali H., Artuc H., Demir N. Use of CA125 fluctuation during the menstrual cycle as a tool in the clinical diagnosis of endometriosis; a preliminary report. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2004; 116: 85- 8.
11. Abraou M.S., Podgaec S., Pinotti J.A., de Oliveira R.M. Tumor markers in endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 1999; 66: 19-22.
12. Aisaka K., Takada S.-I., Obata S. A novel method for clinical diagnosis of endometriosis: CA-125 dynamic test. *Fertil Steril.* 2002; 77: 6- 7.
13. Harada T, Kubota T, Aso T. Usefulness of CA19-9 versus CA125 for the diagnosis of endometriosis. *Fertil Steril.* 2002; 78: 733- 9.
14. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Di Roberto P, Mancuso S. CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology.* 1988; 45: 263- 7.