



Tumor marker CA-125 i adneksni zapaljenski tumori*

Tumor marker CA-125 in adnexal inflammatory tumors

Branka Nikolić, Daniela Ardalić, Jelena Lazić

Medicinski fakultet, Ginekološko-akušerska klinika
„Narodni front“, Beograd

Apstrakt

Uvod/Cilj. Endotelne ćelije većine pelvičkih organa sekretuju visokomolekulski glikoprotein CA-125 koji je nespecifični tumor marker za karcinom jajnika. Endometrioza, zapaljenski procesi u maloj karlici, kao i neka neginekološka maligna oboljenja mogu biti praćena povišenim vrednostima CA-125. Serijsko određivanje vrednosti CA-125 pruža mogućnost da se izbegne operativno lečenje, a da se uz sprovedeno konzervativno lečenje izbegne previd maligne bolesti. Cilj rada bio je utvrđivanje odnosa nivoa koncentracije CA-125 kod bolesnica sa adneksnim zapaljenjskim tumorom u toku njihovog lečenja. **Metode.** Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 57 bolesnica hospitalizovanih zbog zapaljenjskih adneksnih tumora. Pored praćenja dinamike serumskih vrednosti CA-125 tokom i nakon terapije, rađen je i transvaginalni Doppler ultrasonografski pregled i određivanja je vrednost indeksa otpora (*Resistance Index*). **Rezultati.** Kod 27 bolesnica (55,1%) vrednosti CA-125 kretale su se od 38,8 U/ml do 794 U/ml, a kod 30 bolesnica vrednosti CA-125 bile su u granicama normale. U ovoj grupi bolesnica, osim povišenih vrednosti CA-125, bile su povišene vrednosti leukocita ($11^9/l - 20^9/l$), kao i brzine sedimentacije (65–120) u prvom satu. Transvaginalnom Doppler ultrasonografijom kod svih 57 bolesnica utvrđeno je postojanje adneksnog tumora zapaljenjskog tipa. Izmerene vrednosti indeksa otpora kretale su se od 0,539–0,681. Osmam bolesnica lečeno je konzervativnom – trojnom antibiotskom terapijom, a kod 49 bolesnica rađena je eksplorativna laparotomija. Histerektomija je urađena kod 12 bolesnica, a jednostrana adneksotomija kod 37 bolesnica. **Zaključak.** Metoda određivanja CA-125 je jednostavna i dostupna, čime se olakšava praćenje operativne, konzervativne ili kombinovane terapije, što je posebno značajno kod mlađih bolesnica sa zapaljenjskim adneksnim tumorima nastalim na bazi endometrioze.

Ključne reči:

jajnik, bolesti; jajnik, neoplazme; jajovod, bolesti; tumorski markeri, biološki; histerektomija.

*Ovaj rad je deo Projekta No 1–333 Ministarstva za nauku Republike Srbije.

Abstract

Background/Aim. The glycoprotein of a high molecular weight CA-125, which is not a specific tumor marker of ovarian cancer, is secreted by the endothelial cells of most pelvic organs. Endometriosis, inflammatory processes in the pelvic cavity, as well as some nongynecological malignant diseases, could be followed by the increased values of CA-125. Serial assessment of the values of CA-125 makes it possible to avoid surgical treatment, and, by means of the used conservative treatment, to avoid malignant diseases not to be noticed. **Methods.** The study included 57 female patients hospitalized due to inflammable adnexal tumors. Besides following the values of serum CA-125 during and after the therapy, also performed were the transvaginal Doppler ultrasonography and the determination of the values of resistance index (RI). **Results.** In 27 patients (55.1%) the CA-125 values ranged from 38.8 U/ml to 794 U/ml, while in 30 of the patients they were within the range of normal. In this group of the patients, besides the increased values of CA-125, also increased were the values of leucocytes ($11^9/l - 20^9/l$), as well as the sedimentation rates (65–120) within the first hour. In all the 57 patients, transvaginal Doppler ultrasonography revealed the presence of adnexal tumor of inflammatory kind. The measured values of RI were within the range of 0.539–0.681. Eight of the patients were treated by the conservative – triple antibiotic therapy, while in 49 patients explorative laparotomy was performed. Hysterectomy was done in 12 of the patients, and one-side adnexectomy in 37 of them. **Conclusion.** The method for the assessment of CA-125 is simple and available which facilitates the monitoring of surgical, conservative or the combined therapy that is particularly significant in younger patients with inflammable adnexal tumor developed on the basis of endometriosis.

Key words:

ovarian diseases; ovarian neoplasms; fallopian tube diseases; tumor markers, biological; hysterectomy.

Uvod

Endotelne ćelije većine pelvičkih organa sekretuju visokomolekulski glikoprotein CA-125 koji je nespecifični tumor marker za karcinom jajnika. Serumske vrednosti CA-125 mogu biti povišene (iznad 35 U/ml) kod bolesnica sa karcinomom jajnika, ali i kod onih sa nemaligim oboljenjima. Endometrioza, zapaljenski procesi u maloj karlici, kao i neka neginekološka maligna oboljenja, mogu biti praćena povišenim vrednostima CA-125¹⁻⁴.

Ovaj tumor marker povišen je u 90% bolesnica sa karcinomom jajnika u II, III ili IV stadijumu, a kod oko 50% bolesnica sa epitelijalnim karcinomom jajnika I stadijuma. Serumska koncentracija ovog markera je povezana sa histološkim osobinama malignog tkiva, kliničkim napredovanjem bolesti, kao i odgovorom na primenjenu terapiju⁴. Zapaljenski tumori jajovoda i jajnika najčešće uzrokuju, karakterističnu kliničku sliku, što iziskuje određeno kliničko i laboratorijsko ispitivanje.

U okolnostima kada klinički i ultrazvučni nalaz nije dovoljno pouzdan za zapaljenski adneksni proces, merenje vrednosti markera CA-125 u serumu može biti od pomoći u donošenju odluke o daljem lečenju.

Rukovodili smo se činjenicom da se zapaljenski adneksni tumori neretko javljaju na podlozi endometrioznog tumora, te da je moguća i maligna alteracija endometrioze, ali i time da se na podlozi karcinomom izmenjenog tkiva može javiti nekroza i gnojenje takvog tkiva^{4,5}.

Merenje koncentracije CA-125 u serumu bolesnica sa zapaljskim tumorima jajnika i jajovoda opravdano je u okolnostima kada klinički i ultrazvučni nalaz nije pouzdan, te se ne može isključiti maligna bolest. Serijsko određivanje vrednosti ovog markera pruža mogućnost da se izbegne operativno lečenje, a da se uz sprovedeno konzervativno lečenje izbegne previd maligne bolesti⁵⁻⁷.

Metode

Ispitivanjem je bilo obuhvaćeno 57 bolesnica, hospitalizovanih zbog dijagnoze zapaljenskog adneksnog tumora.

Osim kliničke i laboratorijske evaluacije, kod svih bolesnica urađen je transvaginalni Doppler ultrasonografski pregled da bi se proverila morfologija tumora i pratila dinamika promena u adneksnom tumoru tokom i nakon terapije.

Transvaginalnom Doppler ultrasonografijom, osim morfoloških promena u tumoru, tragalo se za poljima hipervaskularizacije i niskim vrednostima indeksa otpora (IO) koji prate neoangiogenezu u malignom tkivu^{3,5,6}. Očekivano je da je u zapaljskim adneksalnim tumorima IO veći od 0,5 kako zbog pritiska gnojne kolekcije na krvne sudove, tako i zbog otoka zapaljenjem zahvaćenog tkiva i zidova krvnih sudova u zoni zapaljenja. To bi moglo objasniti visoke vrednosti IO dobijene nad krvnim sudovima zapaljenskog adneksnog tumora.

Klinički i ultrazvučni nalaz u momentu prijema, upoređivani su sa nalazima u toku i nakon terapije, uz praćenje dinamike serumskih vrednosti CA-125.

Po završetku lečenja koje je u proseku trajalo devet dana, kontrolisan je CA-125, a potom sukcesivno do pada vrednosti ispod 35 U/l.

Rezultati

Kod 57 bolesnica starosti od 23–49 godina, primljenih sa dijagnozom zapaljenskog adneksnog tumora rutinski određen je CA-125 u serumu pre započinjanja antibiotskog i/ili hirurškog tretmana.

Kod devet od 57 bolesnica bio je prisutan intrauterini uložak.

Kod 27 bolesnica (55,1%) vrednosti CA-125 kretale su se od 38,84 U/ml do 794 U/ml, a kod 30 (52,63%) bolesnica bile su u granicama normale (od 5,20 U/ml do 34,45 U/ml).

Kod 27 bolesnica sa povišenim vrednostima CA-125 bio je povišen broj leukocita koji se pri prijemu kretao od 11⁹/l do 20⁹/l i sa brzinom sedimentacije od 65–120 u prvom satu.

U grupi od 27 bolesnica sa povišenim inicijalnim vrednostima CA-125, efekat terapije odrazio se na pad broja leukocita i normalizovanje brzine sedimentacije, kao i na dinamiku pada vrednosti CA-125. Sve bolesnice u ovoj grupi su lečene i hirurškim putem.

Prva postoperativna vrednost CA-125 kod bolesnice kod koje je vrednost CA-125 na prijemu iznosila 794,7 U/ml, bila je 287,47 U/ml (histološki je uz zapaljenski proces dijagnostikovana endometrioza).

U grupi od 30 bolesnica kod kojih je vrednost CA-125 na prijemu bila niža od 35 U/ml, nije bilo indikacija da se ovaj tumor marker ponovo odredi i to: kod 22 hirurški zbrinutih, kod kojih je histološki potvrđen zapaljenski proces, i kod osam bolesnica lečenih konzervativno (trojnom antibiotskom terapijom).

Transvaginalnom Doppler ultrasonografijom kod svih 57 bolesnica utvrđeno je postojanje adneksnog tumora čije su morfološke karakteristike odgovarale zapaljskom tumoru.

Izmerene vrednosti IO kretale su se od 0,539 do 0,681. Vrednosti IO niže od 0,5 nisu izmerene, dok je izražena hipervaskularizacija u zapaljskom tumoru uočena kod četiri bolesnice u toku lečenja antibioticima.

Operacije su rađene po tipu eksplorativne laparotomije, gde je histerektomija sa obostranom adneksotomijom izvedena kod 12 bolesnica starijih od 42 godine, a u skladu sa intraoperativnim nalazom, a jednostrana adneksotomija kod 37 bolesnica.

Pre ordiniranja antibiotika, kod devet bolesnica sa intrauterinim uloškom, isti je odstranjen.

Histološkom analizom preparata, kod 49 hirurški zbrinutih bolesnica, potvrđeno je postojanje zapaljenskog procesa, a kod sedam (14,28%), uz zapaljenski proces, potvrđeno i prisustvo endometrioze.

Diskusija

Zapaljenski adneksalni tumori mogu ozbiljno ugroziti reproduktivno zdravlje i život, te je važno blagovremeno ih dijagnostikovati i lečiti.

Iako se tumor marker CA-125 rutinski ne meri kod zapaljskih adneksnih tumora, odlučili smo da ga u šestomesečnom periodu određujemo kod svih bolesnica hospitalizovanih pod sumnjom na zapaljenski adneksni tumor.

Rezultati ispitivanja su pokazali da se kod zapaljenjskih procesa na jajnicima i jajovodima mogu očekivati povišene vrednosti CA-125.

Zapaljenjski proces može nastati na podlozi endometrioze, koja nosi izvestan rizik za pojavu karcinoma jajnika, ali se može javiti i na podlozi karcinoma koji trpi nekrotične promene.

Merenje CA-125 u serumu bolesnica može imati određenu ulogu u donošenju odluke o načinu lečenja.

Ovo se posebno odnosi na bolesnice koje u anamnezi ne navode faktore rizika kao što su intrauterini uložak, bakterijska vaginoza ili seksualno prenosiva bolest.

Bolesnice sa hroničnim zapaljenjskim procesom na jajnicima i jajovodima koje su neadekvatno lečene, kao i bolesnice kod kojih je precizna dijagnostika otežana činjenicom da broj leukocita ne prati uvek stepen razvijenosti zapaljenjskog procesa, zahtevaju dodatna klinička i laboratorijska ispitivanja, što ne isključuje i merenje CA-125 u serumu⁵⁻⁷.

U grupi u kojoj je ispitano i lečeno 57 bolesnica najveća serumska vrednost CA-125 (794,7 U/ml) dobijena je kod onih bolesnica kod kojih je uz zapaljenjski proces postojala histološki potvrđena endometrioza. U postoperativnom periodu i uz terapiju danazolom CA-125 je pokazivao dinamiku pada. Vrednosti manje od 35 U/ml dobijene su dva meseca nakon operacije.

Najveća preoperativna vrednost CA-125 u slučaju histološki potvrđenog zapaljenjskog tumora (*pyosalpinx*) iznosila je 405,7 U/ml, a normalizovala se 18 dana nakon operacije.

Zaključak

Određivanje nespecifičnog tumor markera CA-125 kod zapaljenjskih adneksnih tumora ne predstavlja deo rutinske procedure i nema apsolutnog medicinskog ni ekonomskog opravdanja.

Međutim, kod svih slučajeva, gde postoji opterećenje u ličnoj ili porodičnoj anamnezi, ili na ultrazvučnom nalazu postoje morfološka odstupanja u odnosu na karakterističan nalaz za zapaljenjski tumor, sa niskim vrednostima IO i hipervaskularizacijom koja bi mogla da ukazuje na neoangiogenezu u malignom tkivu, trebalo bi određivati vrednost CA-125 da bi se mogućnost da se previdi karcinom jajnika svela na minimum.

Metoda određivanja CA-125 je jednostavna i dostupna, može se ponavljati po potrebi, čime je olakšano praćenje efekata operativne, konzervativne ili kombinovane terapije, što je posebno značajno kod mladih bolesnica sa zapaljenjskim adneksnim tumorima nastalim na bazi endometrioze.

L I T E R A T U R A

1. *Stirling D, Evans DG, Pichert G, Shenton A, Kirk EN, Rimmer S*, et al. Screening for familial ovarian cancer: failure of current protocols to detect ovarian cancer at an early stage according to the international Federation of gynecology and obstetrics system. *J Clin Oncol* 2005; 23(24): 5588–96.
2. *Paramasivam S, Tripeony L, Crandon A, Quinn M, Hammond I, Marsden D*, et al. Prognostic importance of preoperative CA-125 in International Federation of Gynecology and Obstetrics stage I epithelial ovarian cancer: an Australian multicenter study. *J Clin Oncol* 2005; 23(25): 5938–42.
3. *Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K*, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2005; 23(31): 7919–26.
4. *Bali A, Reynolds K*. The current management of primary ovarian cancer: a review. *Cancer Therapy* 2004; 2(2): 305–16.
5. *Kinkel K, Hricak H, Lu Y, Tsuda K, Filly RA*. US characterization of ovarian masses: a meta-analysis. *Radiology* 2000; 217(3): 803–11.
6. *Drescher CW, Nelson J, Peacock S, Andersen MR, McIntosh MW, Urban N*. Compliance of average- and intermediate-risk women to semiannual ovarian cancer screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(4): 600–6.
7. *Nedeljković Lj, Nikolić B*. Adenocarcinoma of the oviductus in perimenopause. In: *Ben-Rafael Z, Shoham Z*, editors. 7th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility. Proceedings of the 7th World Congress on Controversies in Obstetrics, Gynecology and Infertility; 2005 Apr 14–17. Athens: Oven Publisher; 2005. p. 1–25.

Rad je primljen 7. X 2005.