Przydatność oceny stężenia markera CA125 w diagnostyce guzów jajnika ze szczególnym uwzględnieniem torbieli endometrialnych

Usefulness of determination of CA125 concentration as a marker for ovarian tumours with special consideration of ovarian endometriotic cysts

Katarzyna Wójcik-Krowiranda[1], Magdalena Litwińska[2], Andrzej Bieńkiewicz[1]

[1]Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi;
kierownik Oddziału: prof. dr hab. n. med. Andrzej Bieńkiewicz
[2]Studentka Uniwersytetu Medycznego w Łodzi; indywidualny tok studiów na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej

Przegląd Menopauzalny 2010; 6: 362–365

Streszczenie

Wstęp: CA125 jest mucynopochodną glikoproteiną występującą i oznaczaną głównie u chorych z guzem jajnika. Antygen ten jest obecnie uznawany za najlepszy biochemiczny marker dla nieśluzowych raków jajnika. Wykrywany jest również w stanach zapalnych miednicy mniejszej, endometriozie, mięśniakach, w czasie menstruacji i w pierwszym trymestrze ciąży. Zwiększone stężenie tego markera opisano także w szeregu schorzeń nieginekologicznych, takich jak marskość i rak wątroby, rak trzustki, płuca, żołądka oraz u chorych na chłoniaki.

Cel pracy: Określenie przydatności oceny stężenia CA125 w diagnostyce guzów jajnika ze szczególnym uwzględnieniem torbieli endometrialnych.

Materiał i metody: Badaniami objęto grupę 124 pacjentek z guzami jajnika. Przed planowanym zabiegiem operacyjnym u każdej chorej wykonywano pomiar stężenia antygenu CA125 w surowicy krwi.

Na podstawie wyników pooperacyjnego badania histopatologicznego kwalifikowano pacjentki do trzech grup: I – z nowotworami złośliwymi pochodzenia nabłonkowego (n = 30), II – z torbielami endometrialnymi (n = 31), III – z innymi niż endometrioidalne łagodnymi guzami przydatków (n = 63).

Wyniki: Wykazano różnice istotne statystycznie w średnim stężeniu CA125 między pacjentkami chorymi na raka jajnika i pacjentkami chorymi na łagodne inne niż endometrioidalne guzy ($p < 0{,}001$). Podobnie istotne statystycznie różnice występują między pacjentkami z torbielami endometrialnymi i pacjentkami z guzami łagodnymi innymi niż endometrioidalne ($p < 0{,}001$). Istotną statystycznie różnicę wykazano również między pacjentkami z torbielami endometrialnymi i nowotworami złośliwymi ($p < 0{,}01$).

Wnioski: 1. Istotnie zwiększone stężenia CA125 obserwuje sie u chorych z torbielami endometrioidalnymi i z nowotworami złośliwymi jajników pochodzenia nabłonkowego. 2. Duże stężenia CA125 nie występują w nieendometrialnych łagodnych guzach jajnika. 3. Małe stężenia CA125 mogą występować zarówno w torbielach endomertialnych, jak i złośliwych nowotworach nabłonkowych jajnika.

Słowa kluczowe: guzy jajnika, rak jajnika, torbiele endometrialne, CA125.

Summary

Background: CA125 is a mucin-derived glycoprotein. It occurs and is marked mostly among the patients with an ovarian tumour. Nowadays, CA125 antigen is considered to be the best biochemical marker for non-mucinous ovarian cancers. It is also detected in pelvic inflammatory disease, endometriosis, myoma, during menstruation and the 1st trimester of pregnancy. Elevated concentrations of this marker have been also described during non-gynaecological conditions such as hepatocirrhosis and liver cancer, pancreatic, lung, stomach cancers, as well as in lymphoma.

Objectives: The aim of the study was to evaluate diagnostic accuracy of CA125 concentration as a marker for ovarian tumours with special consideration of ovarian endometriotic cysts .

Adres do korespondencji:
dr n. med. Katarzyna Wójcik-Krowiranda, Oddział Kliniczny Ginekologii Onkologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. Mikołaja Kopernika, ul. Pabianicka 62, 93-521 Łódź, tel. +48 42 689 52 11, e-mail: kkrowiranda@o2.pl

Material and methods: A total of 124 women with ovarian tumours were included in the study. Patients were divided into three groups: 1. with malignant neoplasm of epithelial origin (n = 30); 2. with ovarian endometriotic cysts (n = 31); 3. with benign ovarian tumours other than endometriotic (n = 63).

Prior to planned surgery, CA125 serum level has been estimated in each case.

Results: There were statistically significant differences in mean concentration of CA125 between patients with an ovarian cancer and patients with benign ovarian tumours other than endometriotic ($p < 0.001$). Similarly, statistically significant differences occurred between patients with ovarian endometriotic cysts and patients with non-endometriotic, benign ovarian tumours ($p < 0.001$). A statistically significant difference has been also observed between patients with endometriotic cysts and patients with an ovarian cancer.

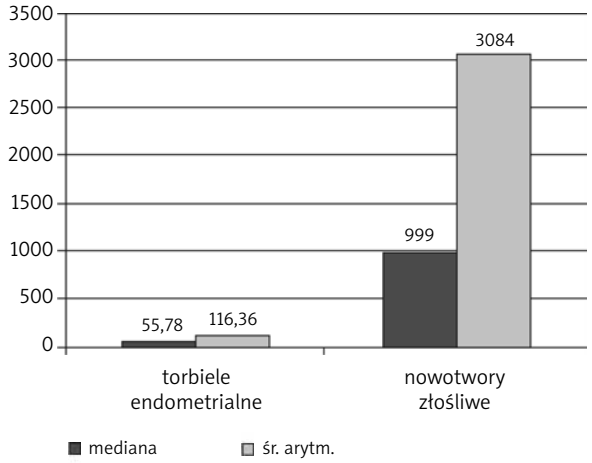
Conclusions: 1. Elevated CA125 levels were observed in epithelial neoplasms and also in endometriotic tumours. 2. Elevated CA125 levels were not observed in non-endometriotic benign ovarian tumours. 3. Low CA125 concentrations can occur in both endometriotic cysts and epithelial malignant ovarian tumours.

Key words: ovarian tumours, ovarian cancer, endometriotic cysts, Ca 125.

Wstęp

Antygen CA125 jest mucynopochodną glikoproteiną błonową obecną na powierzchni wielu rodzajów komórek nabłonkowych. Obecnie jest jedynym markerem o dobrze zdefiniowanej roli w postępowaniu w przypadku raka jajnika. Zmiany w stężeniu antygenu mogą być wykorzystane jako wiarygodny wskaźnik odpowiedzi na terapię lub progresji choroby [1]. Zwiększone stężenie CA125 może występować z przyczyn ginekologicznych i nieginekologicznych. Do pierwszych zalicza się zarówno stany fizjologiczne, takie jak miesiączka, I trymestr ciąży, jak i patologiczne: endometriozę, stany zapalne w obrębie miednicy mniejszej (*pelvic inflammatory disease* – PID), mięśniaki macicy. Zwiększenie stężenia tego białka obserwuje się także w marskości wątroby, raku wątroby, raku trzustki, płuca i w chłoniakach [2, 3].

Istotnym problemem w diagnostyce różnicowej guzów jajnika jest zwiększenie stężenia antygenu CA125 w przypadku endometriozy, a szczególnie torbieli endometrialnych jajnika. Endometrioza jest schorzeniem związanym z obecnością błony śluzowej macicy poza prawidłową jej lokalizacją. Najczęściej występuje w obszarze miednicy mniejszej. Głównie spotykana jest w jajniku w postaci torbieli endometrialnych oraz w jamie otrzewnej [4]. Zwiększenie stężenia CA125 w surowicy kobiet chorych na endometriozę wynika z podobieństwa nabłonka gruczołowego macicy do komórek Müllera [5].



Ryc. 1. Stężenie CA125 w guzach endometrialnych i rakach jajnika ($p < 0,01$)

Cel pracy

Celem pracy było określenie przydatności oceny stężenia CA125 w diagnostyce guzów jajnika ze szczególnym uwzględnieniem torbieli endometrialnych.

Materiał i metody

Badania prowadzono na Oddziale Klinicznym Ginekologii Onkologicznej Uniwersytetu Medycznego w Łodzi. Objęto nimi 124 pacjentki w wieku 17–80 lat (śr. wieku 48 lat) operowane z powodu rozpoznanych guzów jajnika. Pacjentki podzielono na trzy grupy: grupę I stanowiły chore z torbielami endometrialnymi (n = 31), grupę II – pacjentki z innymi niż endometrioidalne łagodnymi guzami przydatków (n = 63), grupę III – chore z nowotworami złośliwymi pochodzenia nabłonkowego (n = 31). Z badań wykluczono pacjentki obciążone chorobami wątroby lub innymi stanami związanymi ze zwiększeniem stężenia CA125.

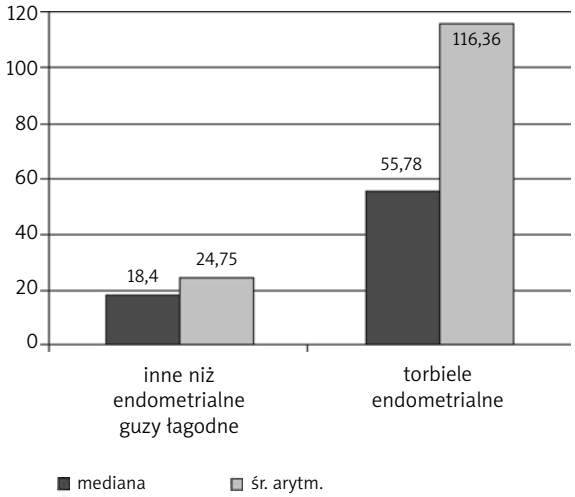
Analizy histopatologicznej dokonano w laboratorium „Synevo" w Szpitalu im. Mikołaja Kopernika w Łodzi w sposób standardowy. Fragmenty tkanek utrwalane były w 10-procentowej formalinie, a następnie zatapiane w parafinie. Z bloczków parafinowych wykonywane były skrawki barwione hematoksyliną i eozyną. Podstawę rozpoznania histopatologicznego stanowiły kryteria Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* – WHO). Badania serologiczne wykonywano w laboratorium „Synevo" metodami rutynowymi. Za wartość graniczną stężenia CA125, zgodnie z obowiązującymi w laboratorium normami, przyjęto 35 U/ml.

Wnioskowanie statystyczne oparto na poziomie istotności p = 0,05. Średnie stężenia CA125 porównywano za pomocą testu nieparametrycznego – testu mediany.

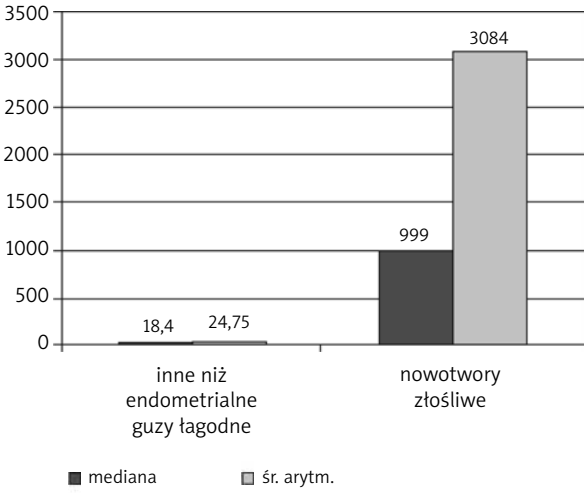
Wyniki

W grupie I zwiększone stężenie CA125 zaobserwowano w 28 przypadkach (90,3%; mediana: 55,78; śr. 116,36; SD: 180,3; wartość min.: 8,68; wartość maks.: 859,9). W grupie II zwiększone stężenie CA125 stwierdzono w 13 przypadkach (20,6%; mediana: 18,4; śr.: 24,75; SD: 24,41; wartość min.:3,98; wartość maks.: 148). W grupie III zwiększenie stężenia CA125 wystąpiło w 26 przypadkach (86,7%; mediana: 999; śr.: 3084; SD: 4550; wartość min.: 12; wartość maks.: 17305).

Test mediany wykazał istotną statystycznie różnicę w średnich stężeniach CA125 między pacjentkami z rakiem jajnika i pacjentkami z torbielami endometrialnymi (chi^2 = 10,580; p < 0,01). Istotną statystycznie różnicę w średnim stężeniu CA125 wykazano również między pacjentkami z rakiem jajnika i pacjentkami z guzami łagodnymi innymi niż endometrioidalne (chi^2 = 24,507; p < 0,001). Próg istotności statystycznej osiągnęła również różnica między średnim stężeniem antygenu CA125 u pacjentek z torbielami endometrialnymi i pacjentek z guzami łagodnymi innymi niż endometrioidalne (chi^2 = 25,737; p < 0,001).



Ryc. 2. Stężenie CA125 w innych nieendometrioidalnych guzach jajnika i torbielach endometrialnych p < 0,001



Ryc. 3. Stężenia CA125 w rakach jajnika oraz innych nieendometrioidalnych łagodnych guzach jajnika p < 0,001

Dyskusja

Celem pracy było określenie przydatności oceny stężenia markera CA125 w diagnostyce guzów jajnika. Szczególną uwagę zwrócono na zwiększone stężenie tego antygenu u pacjentek z torbielami endometrialnymi.

Antygen CA125 jest obecny w surowicy zarówno w warunkach fizjologicznych, jak i w różnych schorzeniach ginekologicznych i nieginekologicznych. Źródłem zwiększonego stężenia tego białka w surowicy kobiet są zarówno guzy złośliwe, jak i zmiany łagodne – szczególnie torbiele endometrialne [6–8]. Te ostatnie związane są jednak z istotnie mniejszymi stężeniami CA125 w surowicy w porównaniu ze zmianami o charakterze złośliwym. Według danych z piśmiennictwa, 15% pacjentek chorych na raka jajnika ma prawidłowe wartości CA125. W naszych badaniach markeroujemne pacjentki chore na złośliwe nowotwory nabłonkowe jajnika stanowiły ponad 13,3%. W grupie tej przeważały pacjentki z chorobą we wczesnych stopniach zaawansowania – I lub II wg klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Położników i Ginekologów (*International Federation of Gynecology and Obstetrics* – FIGO).

Dobry marker nowotworowy charakteryzuje się wysoką czułością i swoistością. Przy analizie guzów łagodnych, łącznie z torbielami endometrialnymi, i nowotworów złośliwych pomiar CA125 okazuje się badaniem o dużej czułości (86%), lecz małej swoistości (56%). Wyłączenie torbieli endometrialnych z grupy guzów łagodnych znacząco wpływa na zwiększenie swoistości badania (79%). Jak wynika z naszych badań, CA125 nie jest najlepszym markerem do różnicowania charakteru guzów. Zastosowanie zaawansowanych technik endowaginalnego USG, poprzez umożliwienie identyfikacji guzów endometrialnych, wyraźnie zwiększa potencjał diagnostyczny pomiaru stężenia CA125.

Przydatność markera CA125 okazuje się być wysoka do monitorowania leczenia pacjentek z markerododatnimi rakami jajnika. Wysokie wartości CA125 normalizują się zazwyczaj w 2. dobie po radykalnym zabiegu operacyjnym. W przypadku braku możliwości przeprowadzenia doszczętnego zabiegu operacyjnego, stężenie CA125 może powrócić do normy już po 2 cyklach chemioterapii u chorych, które dobrze zareagowały na leczenie systemowe.

Wnioski

1. Istotnie zwiększone stężenie CA125 obserwuje sie u chorych z torbielami endometrioidalnymi i z nowotworami złośliwymi jajników pochodzenia nabłonkowego.

2. Duże stężenia CA125 nie występują w nieendometrialnych łagodnych guzach jajnika.
3. Małe stężenia CA125 mogą występować zarówno w torbielach endomertialnych, jak i złośliwych nowotworach nabłonkowych jajnika.

Piśmiennictwo

1. Nustad K, Bast RC Jr, Brien TJ, et al. Specificity and affinity of 26 mono-clonal antibodies against the CA 125 antigen: first report from the ISOBM TD-1 workshop. International Society for Oncodevelopmental Biology and Medicine. Tumour Biol 1996; 17: 196-219.
2. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1992; 80: 14-8.
3. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. Semin Surg Oncol 2000; 19: 3-10.
4. Revised American Fertility Society classification of endometriosis: 1985. Fertil Steril 1985; 43: 351-2.
5. Danforth's obstetrics and gynecology. Scott JR, Disaia PJ (eds.). 7th ed. J.B. Lippincott Company, Philadelphia 1994; 762.
6. Pittaway DE, Fayez JA. The use of CA-125 in the diagnosis and management of endometriosis. Fertil Steril 1986; 46: 790-5.
7. Barbati A, Cosmi EV, Spaziani R, et al. Serum and peritoneal fluid CA-125 levels in patients with endometriosis. Fertil Steril 1994; 61: 438-42.
8. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. Fertil Steril 1998; 70: 1101-8.