

IMPORTANCE OF CA 125 IN DIAGNOSIS OF ENDOMETRIOSIS

**Milena Aćimović¹, MD, PhD; Branka Bacotić¹, MD, PhD, Ana Milosević-Djerić¹, PhD;
Snezana Vidaković², MD, PhD**

¹Department of Gynecology and Obstetrics, Medical Center Uzice, Serbia, p.acimovic@ptt.rs

²Institute for Gynecology and Obstetrics, Clinical Center, Belgrade, Serbia

Abstract: *Discovery and validation of noninvasive diagnostic markers for endometriosis is next step in research of this progressive disease. The aim of this study was to determine whether the carbohydrate antigen 125 (CA 125) is a tumor marker of importance for the diagnosis, prognosis and monitoring of endometriosis. Patients were divided into two groups, patients with confirmed diagnosis of endometriosis after laparoscopic surgery and control group patients without endometriosis. Results revealed a significant difference between the concentrations of CA 125 in the control and investigated group ($p < 0.001$). Performances of CA 125 as a diagnostic marker for endometriosis are: 83.3% sensitivity; specificity of 90.0%. Our results confirm that serum level of CA125 is still the most useful marker for diagnosis of endometriosis.*

Keywords: *endometriosis, CA125, biomarker*

1. UVOD

Endometriozu se definiše kao prisustvo endometrijalnog tkiva izvan materice. Nejasna etiologija i kontroverzna histogeneza vanmateričnog endometrijalnog tkiva su glavne karakteristike endometriozu. Varijabilnost simptoma, neplodnost i prisustvo bola koji često prati postojanje endometriotičnih lezija predstavljaju glavne karakteristike ove bolesti [1]. Bez obzira na etiologiju i mehanizme nastanka endometriozu, prihvaćeno je da postoje tri različite forme bolesti: endometriozu jajnika, peritonealna endometriozu i duboko infiltrativna endometriozu (DIE). Prema raspoloživim podacima, 10 do 15 % žena u reproduktivnom dobu može razviti endometriozu. Kod žena sa problemom neplodnosti učestalost endometriozu iznosi 30% do 50%, a kod žena sa hroničnim bolom u karlici endometriozu je prisutna u 10% do 70% slučajeva [2].

Simptomi endometriozе mogu biti hronični ili akutni bolovi, dismenoreja, dispareunija, prisustvo hroničnog karličnog bola (*chronic pelvic pain*–CPP), neplodnost i prisustvo adneksalnih masa. U zavisnosti od lokacije endometriotičnog tkiva problemi sa crevima ili bešikom takođe mogu da budu prisutni. Osnovna karakteristika endometriozе je da su simptomi bolesti veoma različiti i promenljivi. Najčešći problemi kod pacijentkinja sa endometriozom su posledice krvarenja iz endometriotičnog tkiva u okolno tkivo koje može izazvati bol ili peritonealne upale, infiltracije i oštećenja tkiva, kao i oslobađanje medijatora bola, prisustvo priraslica i ožiljaka [3]. Endometriozа se najčešće otkriva kod pacijentkinja u reproduktivnom periodu koje imaju problem neplodnosti [4]. Postavljanje dijagnoze endometriozе je veoma delikatno i složeno. Detaljna anamneza, klinički pregled, određivanje vrednosti biomarkera u krvi, transvaginalni ultrazvuk (TVU), magnetna rezonanca i laparoskopска operacija su dijagnostičke procedure koje se obično koriste u dijagnostici ovog stanja oboljenja.

Laparoskopска hirurgija je zlatni standard za postavljanje dijagnoze i lečenje endometriozе. Primena laparoskopije je jedini način da se sa sigurnošću postavi dijagnoza endometriozе ili isključi, ali je takođe invazivna metoda. Njena primena podrazumeva uvođenje pacijentkinje u opštu anesteziju kao i veliko hiruško iskustvo, tako da bi invazivne metode dijagnoze bile rezervisane samo za one pacijentkinje kojima istovremeno treba i operativni tretman.

Jedan od osnovnih ciljeva kliničkih studija je da se pronađu odgovarajući biohemijski markeri za jednostavnije dijagnostifikovanje endometriozе. Idealni serumski markeri za endometriozu trebalo bi da imaju visoku senzitivnost i specifičnost, veliki prognostički značaj, kao i da obezbede dobru korelaciju između njihove koncentracije i ozbiljnosti bolesti.

CA 125 ima veoma važnu ulogu u svim sprovedenim statističkim analizama vezanim za neinvazivne markere endometriozе. CA 125 je protein, površinski ćelijski antigen, član mucinske porodice glikoproteina, kodiran od strane MUC 16 gena, poznat od ranih 80-ih [1]. Predstavlja vrlo značajan marker karcinoma jajnika, od koristi je za praćenje uspešnosti terapije karcinoma jajnika kao i zaotkrivanje ranih recidiva istog [2, 3]. Ovaj parametar pokazuje porast i kod drugih karcinoma kao što su karcinomi endometriјuma, jajovoda, plućа, karcinom dojke i pankreasa [5]. Kod zdravih žena koncentracija CA 125 se neznatno povećava za vreme ovulacije i značajno se povećava za vreme menstruacije. Značajno povećanje nivoа CA 125 je primećeno i tokom trudnoće [6,7]. Rezultati kliničkih ispitivanja su pokazali značajan porast koncentracije CA 125 kod pacijentkinja sa endometriozom, posebno kada se radi o teškoj endometriozі [8,9].

2. MATERIAL I METODE

Naša studija je delom prospektivna, delom retrospektivna i podrazumeva analizu pacijentkinja primljenih i laparoskopski operisanih na Odeljenju ginekologije i akušerstva Zdravstvenog centra Užice kao i Klinike za ginekologiju i akušerstvo u Beogradu. U studiju je uključeno 57 mladih žena, starosti od 22 do 39 godina, koje su prošle laparoskopsku hirurgiju zbog prisustva adneksalnih masa, CPP ili dijagnostičke laparoskopije zbog neplodnosti u periodu između januara i decembra 2012. godine. Kod svih pacijentkinja je preoperativno određena vrednost CA 125. Ispitivanu grupu pacijentkinja predstavljaju one kod kojih je dijagnostifikovana endometrioza nakon urađene laparoskopske operacije, a kontrolnu grupu pacijentkinje kod kojih je nakon laparoskopske operacije isključeno postojanje endometrioze. Laparoskopski dijagnostifikovana endometrioza potvrđena je i histološkom analizom nakon operacije. U studiji su analizirani sledeći parametri: kliničke karakteristike pacijentkinja uključujući starost, simptome na prijemu i medicinsku anamnezu (prethodna operacija zbog endometrioze), nivo CA 125 i karakteristike endometriotičnih promena (broj i veličina endometrioma, prisustvo dubokih i površinskih endometriotičnih lezija, prisustvo priraslica u karlici). Nivo serumskog CA 125 je određivan imunohemiluminescentnim testom na aparatu ADVIA Centaur CA 125 II (Siemens) na Odeljenju za biohemiju, Zdravstvenog Centra Užice. Klinički značajne vrednosti markera koje ukazuju na moguće prisustvo endometrioze su one veće od 35 U/ml. Preporučene referentne vrednosti, kako je navedeno od strane proizvođača, su 0 - 35 U/ml. Podaci su analizirani korišćenjem operativnog programa SPSS za Windows. Kliničke karakteristike su predstavljene kao srednja vrednost \pm standardna devijacija i raspon za kontinualne promenljive, odnosno apsolutnim brojevima i procentima za dihotomne i kategorijske varijable. Moguće razlike kategorijskih varijabli su testirane χ^2 -kvadrat-testom. Spearman-ova korelacija je korišćena za analizu veze između karakteristika bolesti i karakteristika pacijentkinja, uključujući starost pacijentkinja i serumski nivo CA 125. Razlike su smatrane statistički značajnim kad je p vrednost bila manja od 0,05 ($p < 0,05$). Zaprocentu dijagnostičke tačnosti testa korišćena je Receiver operating characteristic (ROC) kriva.

3. REZULTATI

Osnovne karakteristike pacijentkinja sa i bez endometrioze nakon laparoskopske hirurgije su analizirane (Tabela 1). Razlika u godinama između pacijentkinja ispitivane i kontrolne grupe nije bila statistički značajna ($p=0,459$). Hronični bol u karlici je bio najčešći razlog laparoskopske hirurgije i u ispitivanoj i u kontrolnoj grupi pacijentkinja (35,7 %, odn. 55,1 %). Od svih pacijentkinja iz obe grupe samo jedna je bila podvrgnuta prethodnoj operaciji jajnika zbog prisustva endometrioze.

Karakteristike endometrioze u ispitivanom uzorku u vreme operacije prikazane su u tabeli 2. U ispitivanoj grupi endometrioza levog jajnika je bila znatno češće prisutna nego na desnom jajniku (60,7 % i 35,7 %, respektivno; $p = 0,041$), 14,3 % pacijentkinja je imalo bilateralne endometriome, a 17,9 % pacijentkinja nije imalo endometrioze na jajnicima. Srednja veličina endometrioma je bila 48 ± 27 mm (10 mm min / 80 mm max). Nije bilo značajne razlike između veličine endometrioma levog i desnog jajnika. Fokalna endometrioza je najčešće bila prisutna na peritoneumu Duglasovog prostora (64,3 %). DIE je pronađena samo kod jedne pacijentkinje i bila je lokalizovana u Duglasovom prostoru.

U pacijentkinja kod kojih je dijagnostifikovana laparoskopskim putem endometrioza srednja vrednost ispitivanog biohemijskog markera CA 125 je bila $38,6 \pm 3,9$ U/ml. Vrednosti CA 125 markera u kontrolnoj grupi pacijentkinja iznosile su $9,6 \pm 6,1$ U/ml. Najveća izmerena vrednost CA 125 u grupi sa dijagnostifikovanim endometriozaom je bila 50,0 U/ml, a u kontrolnoj grupi 14,3 U/ml. Uočeno je da postoji statistički značajna razlika u vrednosti serumske koncentracije CA 125 između ispitivane i kontrolne grupe pacijentkinja ($p < 0,001$).

Ispitivano je prisustvo, odnosno odsustvo endometrioze kod pacijentkinja operisanih laparoskopski u odnosu na koncentraciju CA 125 u serumu. U kontrolnoj grupi 89,7% pacijentkinja je imalo vrednosti CA 125 ispod 35 U/ml, a svega 10,3% je imalo vrednosti pomenutog markera iznad 35 U/ml. U ispitivanoj grupi (pacijentkinje sa endometriozaom) rezultati su bili drugačiji. 21,4% pacijentkinja je imalo vrednosti CA 125 ispod 35 U/ml, a čak 78,6% pacijentkinja je imalo vrednosti CA 125 iznad 35 U/ml. (Tabela 3.)

Statistički značajna korelacija je uočena između nivoa CA 125 i prisustva karličnih priraslica ($\rho=0,446$; $p=0,027$). Takođe je uočena i statistički značajna korelacija između prisustva površinske endometioze na peritoneumu Duglasovog prostora ($\rho = 0,446$; $p = 0,017$) i nivoa serumskog CA 125. Utvrđena je i statistički značajna

korelacija između nivoa CA 125 i prisustva površinske endometriozе na peritoneumu uterovezikalnog nabora ($\rho = 0,425$; $p = 0,024$).

U sklopu endometriotičnih karakteristika utvrdili smo statistički značajnu korelaciju između uterovezikalnog nabora površinske endometriozе i endometrioma desnog jajnika ($\rho = 0,574$, $p = 0,003$) i prisustva žarišta endometriozе na dijafragmi i omentumu ($\rho = 0,588$; $p = 0,003$).

Analizom ROC krive procenjena je dijagnostička sposobost određivanja CA 125 u dijagnozi endometriozе, a izračunata je i senzitivnost i specifičnost testa. Senzitivnost testa kojom se određuje proporcija stvarno pozitivnih i svih pacijentkinja sa oboljenjem je 83,3%. Specifičnost testa, odnosno sposobnost testa da se označe osobe bez oboljenja je 90,0 %. Positivna prediktivna vrednost je 96,2 %, negativna prediktivna vrednost je 64,3 %; stopa lažno pozitivnih je $1/40 = 2.5$ %; stopa lažno negativnih je $5/40 = 12.5$ %.

4. DISKUSIJA

Endometriozа je čest poremećaj kod žena u reproduktivnom dobu. Dobro je poznato da je endometriozа hormonski zavisna bolest, i uticaj estrogena je dobro poznat faktor predispozicije nastanka bolesti. Zato je endometriozа češće prisutna kod gojaznih žena, a ređe kod žena koje su aktivni pušači i sportisti. Takođe, endometriozа se retko dijagnostikuje kod žena u postmenopauzi i pre ulaska u reproduktivni period.

U našoj studiji, kod 40% mladih žena (od 22 do 39 godina), koje su prošle laparoskopsku hirurgiju zbog CPP, neplodnosti ili prisustva adneksalnih masa, dijagnostifikovana je endometriozа. Prevalenca endometriozе u opštoj populaciji je nepoznata, zato što se dijagnostikuje samo laparoskopski. Spekuliše se da je prevalenca između 10 i 15% kod žena u reproduktivnom dobu [10, 11] i do 35 – 50 % kod žena sa bolom u karlici i/ili sa problemom neplodnosti [12]. Uobičajeni simptomi endometriozе su neplodnost, dismenoreja, dispareunija, CPP i prisustvo adneksalnih masa.

U našoj studiji, neplodnost je bila razlog za laparoskopsku hirurgiju u 32,1 % pacijenata sa endometrioziom. Karlične priraslice su bile prisutne u 39,3 % bolesnica. Prethodne studije su pokazale da se endometriozа javlja u 30 – 40 % žena sa problemom neplodnosti. Pokazano je da je težak oblik ove bolesti povezan sa prisustvom adhezija u karlici, što dovodi do mehaničke blokade, sprečavanja fuzije spermatozoida i jajne ćelije. Takođe, pokazano je da žene sa endometrioziom imaju veću verovatnoću za nastanak neplodnosti, čak i kada ovuliraju i imaju anatomski prohodne

jajovode, iako nemaju priraslice ili anatomske nepravilnosti karlice. Sugerisano je da razlog neplodnosti može biti posledica disfunkcije ili ovulatornog luteinizirajućeg sindroma (LUF).

CPP je veliki zdravstveni problem, koji je razlog za 10% svih ambulantnih poseta ginekologu, kao i da je odgovorna za oko 40 % svih laparoskopskih procedura. Dobro je poznato da je CPP povezan sa endometriozom kod žena u reproduktivnom dobu [13]. U našoj studiji, 35,7 % pacijenata sa endometriozom je imalo CPP kao razlog laparoskopije. Takođe je u našoj studiji prisustvo adneksalnih masa preoperativno detektovano transvaginalnim ultrazvukom (TVU) u 32,1 % pacijenata sa endometriozom. Tokom operacije jajnika endometrioza je detektovana u 82,1% pacijenata. Naši nalazi su u skladu sa objavljenim radovima u kojima transvaginalni ultrazvučni pregled ima važna ograničenja u otkrivanju endometrioze jajnika. TVU može precizno identifikovati endometriome, ali samo ako su dovoljno veliki (podaci u različitim studijama govore o veličini endometrioma između 40mm i 60mm). Endometriomi manji od 20 mm retko se detektuju preoperativno primenom TVU .

U našoj studiji, površna fokalna endometrioza je češće prisutna na peritoneumu Douglasovo gprostora (64,3 %), nego na uterovezikalnom naboru (25,0 %), a ređe na dijafragmi i omentumu (10,7 %). DIE je pronađena samo kod jedne pacijentkinje i to je lokalizovana u Douglasovom prostoru. Endometriomi su bili značajno češći na levom jajniku nego na desnom jajniku. Kada su uključeni bilateralni endometriomi, 60,7 % je na levoj strani i 35,7 % na desnoj strani. Nalaz bočne asimetrije u nastanku endometrioma jajnika je kompatibilan sa anatomske razlikama levog i desnog hemipelvisa (levog debelog creva, levog jajovoda i levog jajnika koji su češće pričvršćeni priraslicama u karlici) i podržavaju teoriju menstrualnog refleksa. Prečnik cista nije u korelaciji sa stranom na kojoj su ciste locirane. Rezultati dobijeni u ovoj studiji su u skladu sa prethodno objavljenim podacima [14,15] .

Naša studija je pokazala postojanje statistički značajne razlike u vrednosti CA 125 između ispitivane i kontrolne grupe pacijentkinja. Meta analiza pokazala je da senzitivnost CA 125 varira u širokom rasponu od 24% do 94% . Specifičnost postignuta u našoj studiji bila je 90,0 %, a granična vrednost koncentracije CA 125 je 11 U/ml. Vrednost CA 125 od 35 U/ml je usvojena kao referentna vrednost serumske koncentracije CA 125. Prema meta analizi CA 125 test ima specifičnost od 89% u otkrivanju umerene i teške endometrioze [16]. Značajnost CA 125 kod pacijentkinja sa blagom endometriozom je ograničena i pokazuje nezadovoljavajuću osetljivost i specifičnost.

Tabela I Karakteristike ispitivanih grupa pacijentkinja sa i bez dijagnostifikovane endometriozе podeljenih na osnovu rezultata laparосkopske hirurgije

Karakteristike ispitivanih pacijentkinja	Bez dijagnostifikovane endometriozе (N = 29)	Sa dijagnostifikovanom endometriozom (N =28)
Starost pacijenata– godine	31,9±4,9 (21-39)	31.0±5.4 (22-39)
Indikacije za laparосkopsku operaciju – broj (%)	Neplodnost	9 (32.1%)
	Bol	10 (35.7%)
	Ultrazvučni nalaz	9 (32.1%)
CA 125 nivo (U/ml)	9,6±6,1 (1,1-42)	38.6±3.9 (9.3-50.0)
Ultrazvuk pre operacije	24 (82.7%)	19 (67.9%)
Prethodne operacije	1 (3,4 %)	0 (0,0%)

Tabela II Lokalizacija i karakteristike endometriotičnih promena kod ispitivane grupe pacijenatkinja

Lokalizacija	N=28
Levi jajnik	17 (60.7%)
Desni jajnik	10 (35.7%)
Oba jajnika	4 (14.3%)
Pelvične adhezije	11 (39.3%)
Duglasov prostor	18 (64.3%)
Uterovezikalni nabor	7 (25.0%)
Dijafragma i omentum	3 (10.7%)
Duboko infiltrirana endometrioza	1 (3.6%)

Tabela III Prisustvo endometriozе kod pacijentkinja obe grupe u odnosu na koncentraciju CA 125 u serumu

Nivo CA125	Broj pacijentkinja bez endometriozе	Broj pacijentkinja sa endometriozom	Ukupan broj ispitanica
< 35U/ml	26	6	32
> 35U/ml	3	22	25

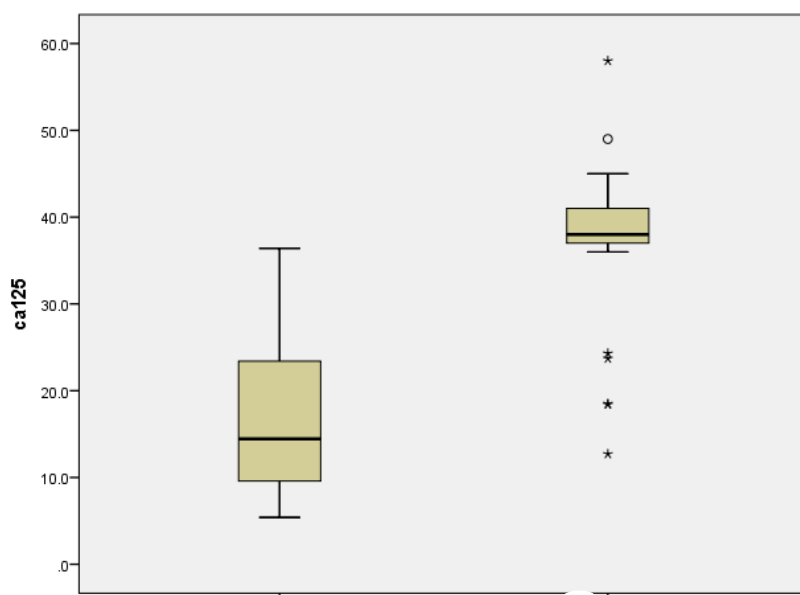


Figura 1: Srednja vrednost CA 125 u grupi pacijenata sa endometriozom (desno) i kontrolne grupe (levo)

5. ZAKLJUČAK

Određivanje koncentracije CA 125 uz detaljnu anamnezu, klinički pregled, TVU i magnetnu rezonancu predstavlja jeftin test koji može doprineti dijagnostici endometriozom, a da se pri tom izbegnu invazivne dijagnostičke metode kao što je laparoscopska hirurgija. U našoj studiji, CA 125 se pokazao kao odličan dijagnostički marker. Određivanje njegove koncentracije zajedno sa drugim biohemijskim markerima predstavlja izazov za dalja istraživanja u neinvazivnoj dijagnostici kao i u prognozi kliničkog toka bolesti kao što je endometrioza.

REFERENCE

- [1] ADAMSON, G.D: *Endometriosis classification: an update*. CurrOpinObstet Gynecol. 2011; 23: 213-20.
- [2] MAY, K.E; VILLAR, J; KENNEDY S.H., et al. *Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers*. Hum Reprod Update. 2011; 17: 637-53.
- [3] JANSSEN, E.B; RIJKERS, A.C.M; HOPPENBROUWERS, K; et al.: *Prevalence of endometriosis diagnosed by laparoscopy in adolescents with dysmenorrhoea or chronic pelvic pain: a systematic review*. Hum Reprod Update. 2013; 19(5): 570-82.
- [4] HAAS , D; CHVALAT, R; REICHERT, B.; et al.: *Endometriosis: a premenopausal disease? Age pattern in 42079 patients with endometriosis*. Arch Gynecol Obstet. 2012; 286(3): 667-70.

- [5] NOWAK-MARKWITZ, E.; MICHALAK, M.; SPACZYŃSKI, M.: *Prediction value of serum Ca 125 level in benefit secondary cytoreduction in advanced ovarian cancer patients.* Wspólcz Onkol 2003; 7: 662-7.
- [6] MIHALYI, A.; GEVAERT, O.; KYAMA, C.M.; et al. *Non-invasive diagnosis of endometriosis based on a combined analysis of six plasma biomarkers.* Hum Reprod 2010; 25: 654-64.
- [7] BEDAIWY, M.A.; FALCONE, T.; *Laboratory testing for endometriosis.* Clin Chim Acta 2004; 340: 41-56.
- [8] KENNEDY, S.; BERGQVIST, A., CHARON, C.; et al: *ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis.* Hum Reprod 2005; 20: 2698-704.
- [9] Kitawaki, J.; Ishihara, H.; Koshihara, H.; et al: *Usefulness and limits of CA-125 in diagnosis of endometriosis without associated ovarian endometriomas.* Hum Reprod 2005; 20: 1999-2003..
- [10] CROSIGNANI P, OLIVE D, BERGQVIST A, et al. *Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians.* Hum Reprod Update. 2006;12: 179-89.
- [11].MAO, AJ.; ANASTASI, J.K.: *Diagnosis and management of endometriosis: the role of the advanced practice nurse in primary care.* J Am Acad Nurse Pract. 2010;22:109-16.
- [12] TRELOAR, S.A.; BELL, T.A.; NAGLE, C.M.; et al.: *Early menstrual characteristics associated with subsequent diagnosis of endometriosis.* Am J Obstet Gynecol. 2010;202: 534-6.
- [13] MILINGOS, S.; PROTOPAPAS, A.; DRAKAKIS, P.; et al. *Laparoscopic management of patients with endometriosis and chronic pelvic pain.* Ann N Y Sci 2003; 997: 269-73.
- [14] Acimovic, M.; Vidakovic, S.; Milic, N.; Jerernic, K.; Markovic, M.; Milosevic-Djeric, A.; Lazovic-Radonjic, G.: *Survivin and Vegf as Novel Biomarkers in Diagnosis of Endometriosis.* Journal of medical biochemistry(2016), vol. 35 br. 1, str. 63-68.
- [15] KAJIHARA, H.; YAMADA, Y.;KANAYAMA, S., et al.: *New insights into the pathophysiology of endometriosis: from chronic inflammation to danger signal.* Gynecol Endocrinol 2011;2: 73-9.
- [16] SZUBERT, M.; SUZIN, J.; et al: *CA-125 concentration in serum and peritoneal fluid in patients with endometriosis – preliminary results.* Arch Med Sci 2012; 8, 3: 504-508.