ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

ENDOMETRİUM VE OVER KANSERİNDE MR GÖRÜNTÜLEME İLE SERUM HE-4 VE CA 125 DÜZEYLERİNİN HASTALIĞIN YAYGINLIĞINI DEĞERLENDİRMEDEKİ ÖNEMİ

Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Uzmanlık Tezi
ERZURUM 2013

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **III**
TEŞEKKÜR ..... **IV**
ÖZET ..... **V**
ABSTRACT ..... **VI**
SİMGELER VE KISALTMALAR ..... **VII**
TABLOLİSTESİ ..... **VIII**
ŞEKİL LİSTESİ ..... **IX**
1.GİRİŞ VE AMAÇ .....
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Over Kanseri 3
2.1.1. Epidemioloji verisk faktörleri 3
2.1.2. Belirti ve bulgular 4
2.1.3. Tarama ve teşhis 4
2.1.4. Patolojik sınıflandırma 5
2.1.5. Yayılım yolları 6
2.1.6. Evreleme 6
2.1.7. Prognostik faktörler 6
2.2. Endometrium Kanseri 8
2.2.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri 8
2.2.2. Endometrium kanserinin fizyopatolojisi 9
2.2.3. Endometrium kanserinde klinik 9
2.2.4. Endometrium kanserinde tanı ve görüntüleme yöntemleri 10
2.2.4.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) 10
2.2.4.2. Vaginal ultrasonografi 11
2.2.5. Endometrium kanserinde patoloji 11
2.2.6. Yayılım 12
2.2.7. Teşhis amacıyla tarama 13
2.2.8. Evreleme 13
2.2.9. Prognostik faktörler 14
2.3. Tümör Markerları 16
2.3.1. Kanser antijen- 125 (CA- 125) 16

2.3.2. Human epididimis protein 4 (HE-4) 19
3. GEREÇ VE YÖNTEM 20
4. BULGULAR 22
5. TARTIŞMA 33
6. SONUÇLAR 52
KAYNAKLAR 54

ONAY

Atatürk ÜniversitesiTıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalının 17.10.2011 oturum tarihli ve 3 nolu Kürsü Kurulu kararı ile ‘Endometrium ve OverKanserinde MR görüntüleme ile Serum HE-4 ve CA 125 Düzeylerinin Hastalığın Yaygınlığını Değerlendirmedeki Önemi’isimli uzmanlık tezi konusunun araştırma görevlisi Dr. Emsal Pınar Topdağı Yılmaz tarafından çalışılması uygun görülmüş, seçilen konu incelenmek üzere yerel etik kurula gönderilmiştir. Etik kurulun 24.05.2012 tarih ve ‘3’sayılı toplantısının 77 no’lu kararı ile araştırmanın etik kurula uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.CerrahiTıp Bilimleri Bölüm Başkanlığının 10.05.2012 tarihli ‘3’nolu oturumunda, ‘12’sayılı kararı ile Prof. Dr. Yakup KUMTEPE denetiminde çalışılmak üzere kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

İlmi, ahlaki ve insani yönünü kendime örnek alacağım, görüşlerine ve tecrübelerine meslek hayatımın her döneminde başvuracağım, yanında çalışmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Yakup Kumtepe'ye,

Bizleri yetiştirmek için büyük çaba sarfeden, bilgilerini ve mesleki deneyimlerini bizimle paylaştıkları için kıymetli hocalarım Prof. Dr. MetinİngeÇ, Doç. Dr. Bünyamin Börekçi, DoçDr Ragıp Atakan Al ve YrdDoçDr Mehmet Yılmaz'a,

Kliniği aile ortamına çevirdikleri için asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm servis personelimize (siz olmasaydınız bu süreç bu kadar güzel geçmezdi)

Bana katlandıkları ve her zaman her şekilde yanımda oldukları için aileme sonsuz teşekkürler…

Ve tabi ki canım teyzem, aslında bütün teşekkürleri sen hak ediyorsun. Bir anne şefkatiyle benim için hiçbir fedakarlıktan kaçınmadın, sen olmasaydın belki de bu yazı yazılamazdı, nur içinde yat seni çok özlüyorum…

Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ

ÖZET

Endometrium ve Over Kanserinde MR Görüntüleme ile Serum HE-4 ve CA 125 Düzeylerinin Hastalığın Yaygınlığını Değerlendirmedeki Önemi

Giriş ve Amaç: Over kanseri kadınlarda kanser nedenli ölümlerin en sık görülen sebeplerindendir. Tedavi edildiğinde erken evrede mükemmel prognoza sahiptir. Teşhis amaçlı sık kullanılan CA 125 erken evre over kanserlerinin sadece %50'sinde yükselir. Endometrial kanser en sık görülen jinekolojik malignitedir. Günümüzde endometrium kanserinde primer teşhis için klinik pratikte rutin olarak kullanılan tümör marker yoktur. Bu amaç için sık kullanılmakta olan CA 125 düşük sensitivite ve spesifiteye sahiptir. Human epididimis protein-4 (HE-4) over kanserlerinde fazla miktarda salınan yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip tümör markerıdır. HE-4'ün endometrial kanserde CA 125 den daha sensitif olduğu ve erken evrede yükseldiği gösterilmiştir. Çalışmamızda CA 125 ve HE-4'ün over ve endometrium kanserinde teşhis amacıyla tümör markerı olarak kullanılabilirliğini ve ikisinin birlikte kullanımın teşhis oranını ne şekilde etkileyeceğini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza histopatolojik olarak tanısı konulan 20 over kanseri, 26 endometrium kanseri hasta ile jinekolojik problemi olmayan 40 sağlıklı gönüllü dahil edilmiştir. Hastaların MR görüntülemesi yapılarak FIGO sistemine göre evreleri belirlendi. Hastalardan preoperatif olarak ve sağlıklı gönüllülerden periferik kan alınarak biyokimya laboratuvarında serum CA 125 ve HE-4 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular: Over kanseri hastalarının serum CA 125 ve HE-4 düzeyleri sağlıklı kontrollerinkinden anlamlı yüksek bulundu ($p< 0.05$). ROC (Receiveroperatorcharacteristic) analizi uygulandığında over kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında CA 125 (0.83) ve HE-4 (0.84)'ün birlikte kullanımın sensitiviteyi arttırdığı (%95) görüldü. Endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin CA 125 düzeyleri arasında anlamlı fark yok iken ($p> 0.05$), HE-4 düzeyleri sağlıklı kontrollere göre yüksek bulunmuştur ($p< 0.05$).ROC analizi uygulandığında,endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında CA 125 (0.59) ve HE-4'ün (0.63) birlikte kullanımın sensitiviteyi (%88.5) arttırdığı gözlendi.

Sonuç: Erken teşhisin prognoz ve survey üzerindeki en önemli etken olduğu over ve endometrium kanserinde HE-4 non-invazif teşhis amacıyla kullanılabilecek yeni serum tümör markerıdır. Erken teşhis amacıyla CA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanımı herhangi birisinin tek başına kullanılmasına göre daha etkin ve güvenilirdir.

Anahtar kelimeler: over, endometrium, kanser, teşhis, marker

ABSTRACT

Endometrialand ovarian cancerwithMR ImagingImportance ofserumHE4and CA 125levels inthe extent of diseaseat Evaluation

Background and aim: Ovarian cancer is one of the important leading causes of cancer death among women. Early stage ovarian Cancer has an excellent prognosis if treated. CA125, the most frequently used marker for over cancer diagnosis is that it is raised in only 50% women with early stage (I/II) disease. Endometrial cancer is the most frequent gynecologocial malignancy. Currently, no clinically useful tumor marker is available for primary diagnosis. CA125, the most frequently used marker for these purposes, exhibits low sensitivity and specificity.Human epididimis protein-4 (HE-4) is that is overexpressed in ovarian cancers and has high sensitivityand specificity tumour marker. HE4 has also been shown to be elevated in early stage endometrial cancer and is more sensitive than CA125. In our study, CA 125 and HE-4 'reputation as atumor marker for diagnosis of ovarian and endometrial cancer with the use of both the availability and affect the way we investigated the rate ofdiagnosis.

Material and method: In our study, 20 patients with ovarian cancer, 26 patients with endometrium cancer which had been histologically diagnosed and 40 healthy volunteer included. The stage of disease has been determined by using magnetic resonance imaging according to FIGO system. Peripheral blood samples were taken from both health volunteer and patients preoperatively and serum CA 125 and HE-4 have been tested.

Findings: The serum levels of CA 125 and HE-4 in patients with ovarian cancer were foundto be significantly higher than healthy volunteer ($p< 0.05$). ROC(receiver operator characteristic) analysis was applied, patients with ovarian cancer and healthy controls, CA 125(0.83) and HE-4 (0.84) 's use of the increased sensitivity (95%) were seen. There was no significant difference in CA 125 levels between patients with endometrium cancer and healthy controls ($p> 0.05$), whereas HE-4 levels were found to be higher in patients with endometrium cancer than healthy controls ($p< 0.05$). ROC analysis was applied, Endometrial cancer patients and healthy controls, CA 125 (0.59) and HE-4' s (0.63) with the use of sensitivity (88.5%) were increased.

Conclusion: In over and endometrium cancer which early diagnosis is the most important factor on prognosis and survival. HE-4 is a new serum tumour maker that can be used by the aim of non invasivediagnosis. In order to, earlydiagnosis concomitant use of CA 125 and HE-4 is more effectiveand reliable than using each of them alone.

Key words: over, endometrium, cancer, tumor marker, diagnosis

SİMGELER VE KISALTMALAR

CA125	: *Cancer Antigen 125*
cm	: Santimetre
dl	: Desilitre
g	: Gram
l	: Litre
ml	: Mililitre
SPSS	: *Statistical PackagefortheSocialSciences*
U	: Ünite
AUC	: Area under curve
CT	: Bilgisayarlı Tomografi.
CA-125	: Kanser antijen 125
CA 19-9	: Kanser antijen 19-9
CA 72-4	: Kanser antijen 72-4
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
FIGO	: The International Federation of Gynecology and Obstetrics
HE 4	: HumanEpididimis Protein
MRI	: ManyetikRezonans Imaging
n	: Olgu Sayısı.
Ort	: Ortalama
pmol/L	: picomoles/liter
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
WHO	: World Health Organization (Dünya Sağlık Örgütü)
GOG	: GynecologicOncologyGroup (Jinekolojik Onkoloji Grubu)
BMI	: Vücut kitle indeksi
PPV	: Pozitifprediktif değer(PPD : PozitifPrediktif Değer)
ROC	: Receiver Operating Characteristic
WAP	: Wheyasidikprotein
WFDC	: Whey acidicFour-Disulfide Core
LVİ	: Lenfovasküler Alan İnvazyonu
PTEN	: Fosfataz ve tensin (Tümör baskılayıcı gen)
Mİ	: MyometrialİnvazyonROC : ReceiverOperatorCharacteristic

TABLOLİSTESİ

Tablo 2.1. Over tümörlerinde teşhis anındaki evre sıklığı 4
Tablo 2.2. Over tümörlerinde semptomlar 4
Tablo 2.4. Over tümörlerinde 5 yıllık yaşam. 6
Tablo 2.3. Over kanseri için FIGO evrelemesi 7
Tablo 2.5. Endometrium kanseri için risk faktörleri 8
Tablo 2.6. Sıklık sırasına göre postmenopozal uterin kanama sebepleri 9
Tablo 2.7. Endometrium kanserinde revize edilen FIGO evrelemesine karşılık gelen MR bulguları 12
Tablo 2.8. Endometrium kanseri FIGO 2009 evrelemesi 14
Tablo 2.9. Endometrium kanserinde prognoza etkili faktörler 16
Tablo 2.10. CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar 18
Tablo 4.1. Over ve endometrium kanserinde semptomların sıklığı 22
Tablo 4.2. Over ve endometrium kanserinde histopatolojilerine göre hasta dağılımı ... 23
Tablo 4.3. Over ca lı hastalarda verilere göre serum Ca 125 ve HE-4 düzeyleri..... 24
Tablo 4.4. Over kanseri teşhisinde CA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanıldığındaki median değerler..... 27
Tablo 4.5. Endometrial kanserli hastalarda CA 125 ve HE-4 median değerleri..... 27
Tablo 4.6. Endometrium kanserli hastalarda verilere göre serum Ca 125 ve HE-4 düzeyleri..... 29
Tablo 4.7. Endometrium kanseri teşhisi içinCA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanıldığında median değerler..... 32
Tablo 4.8. Over ve endometrium kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun ayırımında tümör markerlarının %95 güven aralığındaki sensitivitelerinin değerlendirilmesi 32

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Over kanseri hastaları ile kontroller arasında CA 125 düzeylerinin ROC analizi 25

Şekil 2. Over kanseri hastaları ile kontroller arasında HE-4 düzeylerinin ROC analizi 26

Şekil 3. Endometrium kanseri hastaları ile kontroller arasında CA 125 düzeylerinin ROC analizi 30

Şekil 4. Endometrium kanseri hastaları ile kontroller arasında HE-4 düzeylerinin ROC analizi 31

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri ikinci en sık görülen jinekolojik malignite olmasına rağmen, %46'lık 5 yıllık yaşam oranıyla tüm jinekolojik maligniteler içerisinde mortalite oranı en yüksek olan kanserdir. Over kanserindeki diagnostik ve terapotik gelişmelere rağmen, genel 5 yıllık survey oranında çok az değişiklik olmuştur (1). Stage I over kanserinde 5 yıllık yaşam oranı yaklaşık %80-90 iken, stage IV hastalıkta %10-15'dir (2). Over kanseri semptomplarının nonspesifik olmasından dolayı ayırıcı tanısı genellikle görüntüleme teknikleri ve preoperatif serum tümör markerlarına dayanır. Fakat her ikisininde sensitivite ve spesifitesi hala düşüktür (3). İleri evre over kanserinin tedavisinde bilinen güçlükler ve erken evre hastalığın tedavisindeki elde edilen başarı, bir tarama testi gerekliliğini ortaya çıkarmaktadır. Ancak, over kanserlerinin düşük prevalansı, yapılması gereken tarama testinin arzulanan düzeyde sensitif ve spesifik olmasını engellemektedir (4).

Endometrial kanser dünya çapında en sık görülen 7. malignitedir. Vaginal kanama gibi erken dönem semptomların varlığı nedeniyle hastalar erken dönemde teşhis edilirler (5). Over kanserine benzer şekilde geç evrede teşhis edilirse prognozunun daha kötü olduğu ve 5 yıllık survey oranlarının daha düşük olduğu bilinmektedir (6).

İdeal tümör markerı, kanserli hastalar ile beniğn hastalık ve sağlıklı kontrollerin ayırımında, yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır (7). CA 125, epitelyal hücrelerin yüzeyinden ekspresse edilen yüksek molekük ağırlıklı glikoproteindir. İmmünohistokimyasal analizlerde seröz ovaryan kanserlerin %80'i CA 125 eksprese ederken, müsinöz, clear cell ve endometrioid kanserlerin yaklaşık %30'u bu yüzey antijeni için pozitifdir (8). Over kanserlerinde esas problem hastalığın genellikle geç evrelerde teşhis edilmesidir. Erken evre hastalıkta 5 yıllık survey %92 iken tüm over kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranı %50'den daha azdır. Bunun sebebi aşikar semptomların yokluğundan dolayı ekstraovaryan yayılım olmadan, yani erken evrede iken tüm over kanserlerinin sadece %19'una teşhis konulabilmesidir. Yani CA 125'in erken evre hastalığı teşhis noktasında sensitivitesinin düşük olması ve spesifitesinin sınırlı olması farklı tümör markerlarının keşfini zorunlu kılmaktadır. Araştırıcılar HE-4'ün tek marker olarak hem erken hem de geç evre over kanserinin teşhisi için çalışılan markerlar içerisinde en yüksek sensitiviteye sahip marker olduğunu belirtmişler (6).

Serum CA 125 günümüzde geç evre ovaryan kanserlerin teşhisi için uygundur, fakat endometrial kanser teşhisi için kullanılamaz (9). Erken evre endometrial kanserli hastaların sadece %10-20'sinde, asemptomatik rekürrensli hastaların ise sadece %25'inde CA 125 yükselir (10). Bu nedenle endometrium kanseri teşhisinde CA 125'in sadece geç evre hastalık için yol gösterici olabileceği belirtilmiştir (6). Endometrium kanserinin teşhisi için klinik kullanımda olan güvenilir serum biomarkerı yoktur. (9). Yapılan çalışmalarda HE-4'ün endometrium kanseri için hem stage I, hem stage II-IV, hem de tüm stageler kombine edildiğinde CA 125 dahil olmak üzere çalışılan diğer tüm markerlardan daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirtilmiştir (6). Endometrial kanserli hastalarda ileri düzeyde yumuşak doku kontrastlanması sağlandığı için MR görüntüleme lokal evreleme amacıyla kullanılabilir (11).

Çalışmamızın amacı over kanserinde HE-4'ün non invazif metot olarak teşhis koymadaki etkinliğini ve kombinasyon halinde kullanıldığında CA 125'in sensitivitesi arttırarak erken dönemde teşhise yardımcı olup olmayacağını ortaya koymaktır. Ayrıca teşhis için non invazif metot olarak kabul edilmiş markerı olmayan endometrium kanserinde HE-4'ün kullanılabilirliğini araştırmaktır. Bu sayede erken evre teşhis oranını arttırarak prognoz, tedavi etkinliği ve surveyi iyileşmesine katkıda bulunabilmektir.

2. GENEL BİLGİLER

Hem over ve hem de endometrial dokular müllerian sistemden köken alır ve reprodüktif sistem hormonlarının kontrolüne tabidirler. Aynen bunun gibi bu iki dokudan kaynaklanan kanserler birçok benzer yöne sahiptirler. Ayrıca ovulasyon sıklığı ve nulliparitеyi içeren benzer risk faktörlerini paylaşırlar. Over ve endometrium kanseri arasındaki bu paralellikten bakıldığında her iki hastalığıda tanımlayabilecek tek marker ya da markerlar panelinin varlığından söz etmek sürpriz olmayacaktır (6).

2.1. Over Kanseri

Over kanseri jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmekte olup, jinekolojik kanser ölümlerinin en sık sebebidir. Tüm jinekolojik kanserlerin %25'ini oluşturur (12). Dünya çapında yıllık 190.000 yeni vaka ve over kanseri nedenli 114.000 yeni ölüm olduğu bilinmektedir. Teşhis esnasında hastaların %75'i lokal ileri yada diffüz intraperitoneal yayılımla karakterizedirler (13). Bu grupta 5 yıllık yaşam yaklaşık %35 dir. Aksine stage I over kanserli hastalar için 5 yıllık yaşam yaklaşık %90'dan fazladır (14). Bu sebepten dolayı over kanseri ''sesiz katil''olarak adlandırılır (15).

2.1.1. Epidemioloji verisk faktörleri

Epitelyal over kanseri başlıca postmenapozal kadınların hastalığıdır. Olguların büyük çoğunluğu 50- 75 yaş arasında görülür (16). Over kanserinin yaşla beraber görülme sıklığı artar. Prevalansı 40-44 yaş grubunda yaklaşık 16/100 000 iken, 75-79 yaş grubunda 54/100 000'e ulaşır (12,17). 30 yaşından önce over kanseri görülme sıklığı son derece azdır. İnsidansi ırklara göre değişiklik göstermekle beraber kültür, sosyoekonomik durum ve coğrafya gibi çevresel faktörlerin etkisinin de olduğu bilinmektedir (18). İnsidansı coğrafik varyasyon gösterir. Endüstrileşmiş ülkelerde daha fazla görülürken, az gelişmiş ülkelerde daha az görülür (19). Çevresel faktörlerden talk, iyonize radyasyona maruz kalma ve bazı virüslerin (rubella, influenza gibi) over kanseri riskini arttırabileceğini gösteren bulgular mevcuttur (20). Uzun süreli ovulasyonu indükleyici ilaç kullanımı, erken menarş, geç menapoz, az doğum sayısı ya da infertilite insidansi arttırır (21). Yaştan bağımsız olarak birinci ve ikinci derece akrabalarında over kanseri hikayesi olanlar, normal populasyona göre daha fazla risk altındadır. Tüm eyjolojik faktörler içerisinde over kanserlerinin %10'u herediter kökenlidir (22).

Jinekolojik onkoloji pratiğinde üç kalıtsal sendrom over kanseri ile ilişkilendirilmiştir. Bunlar meme – over kanseri sendromu, site spesifik over kanseri ve herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromudur. (23, 24).

2.1.2. Belirti ve bulgular

Over kanserinde genellikle ileri evre hastalık oluşuncaya kadar hastalar asemptomatiktir. Semptomatik olmaya başladığı dönemdeki semptomlarda nonspesifiktir. Bu nedenle de teşhis konulduğunda hastalar genellikle ileri evredirler. (25).

Tablo 2.1. Over tümörlerinde teşhis anındaki evre sıklığı (25).

Evre I	%25-27
Evre II	%17-29
Evre III	%27-40
Evre IV	%17-19

İleri evre hastalıkta asit, omentum ve barsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, bulantı, kusma, şişkinlik veya erken tokluk gibi nonspesifik dispeptik şikayetler oluşur. Ayrıca premenopozal dönemde düzensiz vaginal kanama görülebilir (25).

Tablo 2.2. Over tümörlerinde semptomlar (25).

➢ Şişkinlik	%50
➢ Karın ağrısı	%50
➢ Gastrointestinal Semptomlar	%20
➢ Anormal Vaginal Kanama	%15
➢ Kilo Kaybı	%15
➢ Üriner Semptomlar	%15

2.1.3. Tarama ve teşhis

Erken evre over kanseri genellikle asemptomatik olduğu için hastaların çoğunluğu (>%70) ileri evrelerde başvurur. Tarama yöntemleri bimanuel pelvik

muayene, vaginal ultrasonografı ve serum tümör marker'ı olarak Ca-125 antijeni düzeylerine bakılmasıdır. Bimanuel pelvik muayenin over kanserinin erken tanısında sensitivitesi ve spesifitesi bilinmemekle birlikte genel olarak ileri evre hastalarda yardımcıdır. Transvaginal USG over kanserinde bir tarama metodu olarak önerilmiştir. Ancak yanlış pozitif sonuçlar verebilmesi rutin tarama yöntemi olarak kullanılabilmesini sınırlamaktadır. Pap smear testi bazen malign ovarian hücreleri saptayabilir ancak sensitivitesi son derece düşük olduğundan tarama testi olarak kullanılamamıştır (26). İleri evre hastalıkta peritoneal tutulumun anatomik lokalizasyonu ve yaygınlığı, neoadjuvan kemoterapi ile primer sitoredüktif cerrahi arasındaki seçimi belirler. Bu yüzden teşhis için kullanılan görüntüleme yöntemi ile hastalığın düzgün haritalandırılması tedavi seçimini ve hastanın akıbetini direkt olarak etkileyebilir. MR görüntüleme erken evre ovaryan kanserlerin teşhisi için, sonografik olarak kompleks indetermine adneksiyal kitlelerin preoperatif teşhisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Peritoneal metastazların teşhisinde kontrastlı CT %92, MR ise %95'lik sensitiviteye sahiptir. Bununla birlikte lezyonun sağ subdiafragmatik alan, omentum, incabarsak ve mesanenin serozal yüzeyi gibi benzer sinyal intensitesine sahip olduğu yerlerde özellikle 1 cm den küçük metastazlarda sensitivitesi oldukça düşüktür. Seröz over kanserlerin peritoneal nüks tespitinde dinamik kontrastlı MR'ın (%90 spesifite ve %88 sensitivite) CA 125 ölçümüne (%65 sensitivite, %88 spesifite) üstün olduğu rapor edilmiştir (11).

2.1.4. Patolojik sınıflandırma

Farklı dokulardan köken alabilen over tümörleri, patolojik açıdan geniş bir spektrum içinde değerlendirilirler. Yaklaşık olarak %90'ı over yüzeyini saran epitel hücrelerinden gelişir ve bunların yaklaşık yarısı da seröz tümörlerdir. Diğer epitelial over tümörleri de azalan sıklık sırasına göre endometrioid karsinom, müsinöz karsinom, indiferansiye karsinom ve berrak hücreli karsinomdur. Stroma ve primordial germ hücrelerinden de malignite gelişebilir. Stromal tümörler genellikle hormon üreten tümörlerdir (granüloza tümör, Sertoli-Leydig tümör, jinandroblastom lipid hücreli tümörler gibi). Germ hücreli tümörler daha agressif olmaya eğilimlidir (disgerminoma, endodermal sinüs tümörü, malign teratoma, embriyonel karsinoma ve koryokarsinoma). Nonspesifik mezenkimden kaynaklanan tümörler ise sarkomlar ve lenfomalar dır (27).

2.1.5. Yayılım yolları

Yayılım hematojen, lenfatik ve transçölomik yolla olabilir. En sık kapsül invazyonu sonrası kopan tümör hücrelerinin peritoneal yüzeylere implantasyonu şeklindedir. Bu şekilde tümör hücreleri cul-de-sac ve infindibulopelvik ligament peritonuna, diafragma alt yüzeyine, karaciğer üzeri ve parakolik mesafeye implante olur. Lenfatik yolla retroperitoneal pelvik, paraaortik, supraklavikular, aksiller lenf nodları tutulabilir. Hematojen metastaz özellikle akciğer ve karaciğere olur (28).

2.1.6. Evreleme

Bu gün evreleme işlemi için International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) tarafından geliştirilmiş olan sınıflama kullanılmaktadır. Bu sistem hemen hemen tüm ülkelerde değişik şekillerde de olsa kullanılmaktadır (29).

Evrelendirme laparotomisi, evrenin prognoz üzerine etkisi nedeniyle büyük önem taşır (30). Evrelendirme laparotomisinde asit sıvısından örnekleme, asit yoksa diafragma altı, parakolik ve pelvik bölgeden yıkama yapılarak sitolojik inceleme yapılabilir (31).

Tablo 2.4. Over tümörlerinde 5 yıllık yaşam.

• Evre I	%70-90
• Evre II	%40-60
• Evre III	%10-17
• Evre IV	%4-6
Genel	%30-40

2.1.7. Prognostik faktörler:

En önemli prognostik faktör evredir. İleri evre hastalıkta postoperatif rezidü tümörün miktarı büyük öneme sahiptir. Evre III hastalığı olan ve operasyon sonrası minimal ya da hiç rezidüel hastalığı olmayanlarda 5 yıllık yaşam süresi ortalama %30-50 iken, bulky tümörü olanlarda %10'dur. Ayrıca bazı onkogenlerin prognostik önemi araştırılmış fakat prognoza kesin katkısı olan moleküler marker tanımlanamamıştır. Tümörün histolojik grade ve tipinin prognoza katkısının olup olmadığı bilinmektedir (32).

Tablo 2.3. Over kanseri için FIGO evrelemesi (29)

I	Tümör overlerde sınırlı
IA	Tümör bir overde sınırlı; asit yok;eksternaI yüzeyde tümör yok; kapsül intakt.
IB	Tümör her iki overde sınırlı; asit yok; eksternal yüzeyde tümör yok; kapsül intakt.
IC	Tümör evre IA ya da IB ancak bir veya iki overde yüzeyde tümör mevcut; kapsül rüptüre; malign hücreler içeren asit mevcudiyeti ya da pozitif peritoneal yıkama.
II	Bir veya iki overde pelvik ekstansiyon gösteren tümör.
IIA	Uterus ve/veya fallopian tüplerine ekstensiyon.
IIB	Diğer pelvik yapılara ekstensiyon.
IIC	Tümör evre IIA veya IIB ancak bir veya iki overde yüzeyde tümör mevcut; kapsül rüptüre; malign hücreler içeren asit mevcudiyeti ya da pozitif peritoneal yıkama
III	Bir veya iki overde tümör, beraberinde pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal ve/veya inguinal nodlar; süperfisiyel karaciğer metastazı; tümör gerçek pelviste sınırlı fakat histolojik olarak tanımlanmış ince barsak ya da omentuma malign ekstensiyon.
IIIA	Tümör gerçek pelviste sınırlı, nod negatif ancak abdominal peritoneal yüzeylerehistolojik olarak tanımlanmış mikroskopik yayılım.
IIIB	Tümör bir veya iki overde, abdominal peritoneal yüzeylerde histolojik olarak tanımlanmış 2 cm'den küçük implantlar, nod negatif.
IIIC	2 cm'den büyük abdominal implantlar ve/veya pozitif inguinal veya retroperitoneal nodlar.
IV	Uzak metastazla birlikte bir veya iki overde tümör, plevral effüzyon varsa pozitif sitolojik test mevcut olmalı, parankimal karaciğer metastazı.

2.2. Endometrium Kanseri

2.2.1. Epidemiyoloji ve risk faktörleri

Endometrium kanseri jinekolojik kanserler içerisinde en sık, tüm kanserler içerisinde de 4. sıklıkta görülen kanserdir (33). İnsidansı 100000'de 80 civarındadır (34). Yıllık yaklaşık 189.000 yeni vaka ve endometrim kanseri nedenli 45.000 ölüm bildirilmektedir (35). Genel olarak bakıldığında kadınların yaşamları boyunca %2-3'ünde endometrium kanseri gelişecektir (36). Erken dönemde teşhis edilen vakalar mükemmel prognoza sahiptir (37). Endometrial kanserlerin yaklaşık %10'unun ailesel geçişli, %90'ının sporadik olduğu kabul edilmektedir. Sporadik endometrial kanserlerin iki farklı patogenetik tipi bilinmektedir; birinci alt grup (tip I) premenopozal ve postmenopozal kadınlarda görülen, genellikle endometrial hiperplazi sonrası oluşan, düşük gradeli endometrioid morfolojide, iyi prognozlu östrojen bağımlı tümörlerden oluşmaktadır (35). Dengelenmemiş östrojen endometriumda öncelikle hiperplazi oluşturur eğer östrojenik uyarı devam ederse endometrium atipik karakter kazanarak sonunda kanser gelişmektedir (38). İkinci alt grup (tip II) esas olarak postmenopozal kadınlarda görülen, östrojenden bağımsız olan tümörlerdir. Bu tip genellikle yüksek gradeli, seröz papiller veya berrak hücre morfolojisinde olup seyri genellikle kötüdür. Sporadik kanserlerin yaklaşık %80'i östrojen bağımlı tip I kanserlerdir (35). Endometrium kanserinin gelişiminde etkili birçok risk faktörü saptanmıştır (39).

Tablo 2.5. Endometrium kanseri için risk faktörleri (39)

Azaltan Faktörler	Arttıran Faktörler
• Kombine oral kontraseptif • Geç menopoz yaşı • Yağdan fakir diyet • Egzersiz • Hormon replasman tedavisi • Artmış parite • Diyette yüksek protein, lifli yiyecekler ve sebze alımı • Vitamin C, folat, karoten alımı	• Erken yaşta menarş • Diyabet • Nulliparite • Tamoksifen • Polikistik over sendromu • Obezite • Hipertansiyon • Yüksek sosyoekonomik düzey • İnfertilite • Pelvik radyoterapi

2.2.2. Endometrium kanserinin fizyopatolojisi

Endometrium kanserlerinin oluşumunda, endometriumda östrojen ve progesteron reseptörlerinin yoğunluğu ve dokunun uzun süre karşılanmamış östrojene maruz kalması önemli rol oynamaktadır. Progesteronsuz ortamda uzun süre östrojenle uyarılan endometriumda hiperpazi oluşabilir. Endometrial hiperplaziler anormal uterus kanamalarına sebep olmaları ve endometrial kanser ile birliktelik gösterebilmeleri nedeniyle klinik olarak önemlidirler. Hiperplazi ile endometrium kanseri arasındaki ilişkiyi aydınlatmak için yapılan çalışmalarda, atipik sitoloji ve yapısal değişiklikler gösteren hiperplazilerin kanserle ilişkili olduğu belirtilmiştir (40).

Sitolojik atipi kriterleri; polaritesini kaybetmiş geniş nükleuslar, çekirdek-sitoplazma oranında artış, nükleolusda belirginleşme ve kromatin ağında kabalaşmadan oluşur. Sitolojik atipi gösterenlerin hepsi atipik hiperplazi olarak değerlendirilir ve karsinoma ilerleme riski ile birliktelik gösterir. Endometrial doku örneklemesinde atipik hiperplazi saptanan olgulara yapılan histerektomilerde %25 oranında iyi diferansiye endometrial karsinom varlığı bildirilmiştir (41).

2.2.3. Endometrium kanserinde klinik

Genellikle postmenapozal dönemde görülen vaginal kanama klinikte en sık (%90) karşılaşılan başvuru nedenidir (35). Bazı hastalarda endoservikal kanalın tıkanması ve endometrial boşlukta biriken dokuların enfekte olması nedeniyle piyometra görülebilir. Olguların ancak %5'i adet düzensizliği nedeniyle menopoz öncesi dönemde başvurmaktadır. Endometrium kanseri tanısı konulan kadınların %5'inden daha azı asemptomatiktir (42).

Tablo- 2.6 Sıklık sırasına göre postmenopozal uterin kanama sebepleri (42)

Kanama sebepleri	sıklık (%)
▪ Endometrial atrofi	60- 80
▪ Östrojen etkisinde endometrium	15- 25
▪ Endometrial hiperplazi	5- 10
▪ Endometrial polip	2- 12
▪ Endometrial kanser	10

2.2.4. Endometrium kanserinde tanı ve görüntüleme yöntemleri

Endometrium kanserinin tanısı klinik muayene ile nadiren konabilir. Bimanuel rektovaginal muayene ile uterus büyüklüğü ve mobilitesi, adneksial kitleler, parametrial endurasyon ve kul de sacta nodülarite varlığı değerlendirilebilir. Anormal uterin kanamalı hastalarda yapılması gereken ilk işlem endometrial biyopsidir. Biyopsi amacıyla farklı yöntemlerle dilatasyon ve küretaj uygulanabilir (43). Poliklinik şartlarında yapılan endometrial biyopsinin tanısal doğruluğu yüksektir (44). Fakat, endometrial biyopsi sonrası vakaların histolojik tip I: endometrioid adenokarsinom, histolojik tip II: seröz papiller ve clear cell adenokarsinom olarak sınıflandırılmasına rağmen histolojik değerlendirme esnasında vakalardan %15'e varan oranda yanlış örnekleme yapıldığı görülmüştür (11). Klasik servikovaginal pap-smear incelemesinin tanısal doğruluğu ortalama %40 civarında olduğu için pek önerilmemektedir. Kanamayı açıklayacak yeterli materyalin alınamadığı durumlarda veya negatif histolojiye karşın tekrarlayan postmenapozal kanama varlığında histeroskopi ve dilatasyon küretaj uygulanmalıdır (45).

2.2.4.1. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI)

MRI görüntüleme iyonizan radyasyon içermediği ve yüksek düzeyde yumuşak doku kontrastlanması sağladığı için kadın pelvik sistem görüntülemesinde optimal yöntem olarak kabul edilmektedir (46). MR endometrial kanserli hastalarda hastalığın lokal yaygınlığının preoperatif değerlendirmesinde en uygun görüntüleme modalitesi olmasına rağmen jinekolojik onkoloji ile uğraşan cerrahlar arasında bu konuda konsesus yoktur (11). MR ile özellikle küçük boyutlardaki tümörün saptanması, normal endometriyum ile aynı yoğunlukta olduğu için zordur fakat serviks, myometrium ve parametrium yayılımı daha doğru olarak saptanabilir (47). Fertilitenin korunmasını isteyen low-grade endometrial kanserli genç hastalarda, hormonal tedavi ve dilatasyon-küretaj öncesi myometrial invazyonu dışlamak içinde kullanılabilir. Medikal komorbidite yada ekstrauterin tümör yayılımından dolayı cerrahi uygulanamayan durumlarda hastalığın lokal yaygınlığını değerlendirerek neo adjuvan tedaviye yardımcı olabilir (48). MR görüntüleme endometrial kanserli hastalara cerrahi plan yapılırken önemli yer tutmasına rağmen, evreleme sistemi olan FIGO nun bileşenelerinden değildir. Endometrial kanserli tüm hastalara primer tedavi olarak cerrahi uygulanır.

Myometrial invazyon, servikal stromada invazyon varlığı, tümörün histolojik karakteristiği ve lenfovasküler invazyon varlığı uygulanacak tedavi planını belirler. Lenfovasküler invazyon nodal tutulumun en iyi prediktörüdür fakat histerektomi sonrası teşhis konulabilir. Bu yüzden MR görüntülemenin temel avantajı cerrahi tedavinin yaygınlığını belirleyecek olan bu prognostik faktörün preoperatif değerlendirmesine olanak sağlamasıdır (11).

2.2.4.2. Vaginal ultrasonografi

Anormal uterin kanamanın değerlendirilmesinde endometriyal biyopsinin yanısıra transvaginal ultrasonografide yararlı olabilir. Ultrasonografik endometrium kalınlığının ölçümü postmenapozal semptomatik hastada endometrial biyopsinin gerekliliği açısından yol gösterici olabilir (49).

2.2.5. Endometrium kanserinde patoloji

Tüm endometrium kanserlerinin histolojik olarak yaklaşık %80'inden fazlasını endometrioid tip kanser oluşturur. Endometrium kanserlerinin WHO kalsifikasyonuna göre sınıflaması (50);

- Endometrioid adenokarsinom (%75-80)
- Endometrioid tip
- Papiller villoglandüler karsinom
- Silialıkarsinom
- Skuamöz diferansiyasyon gösteren adenokarsinom
- Uterin papiller seröz karsinom(<%10)
- Berrak hücreli karsinom(%4)
- Müsinöz karsinom(%1)
- Mikst tipte karsinom(%10)
- Skuamoz karsinom(<%1)

Tablo 2.7. Endometrium kanserinde revize edilen FIGO evrelemesine karşılık gelen MR bulguları (46)

FIGO Evresi	MR görüntüleme bulğuları
Evre I	----------
Evre I A	Tümöre ait anormal sinyal intensitesi myometriumun ≤ %50 yayılır
Evre I B	Tümöre ait anormal sinyal intensitesi myometriumun > %50 yayılır
Evre II	Tümör tarafından hipointens servikal stromanın destrüksiyonu, endoservikal kanalın içerisine uzanan fakat stromayı invaze etmeyen tümör
Evre III	----------
Evre III A	Myometriumun en dış tabakasına kadar uzanan invazyon ve uterin konturlarda irregülarite
Evre III B	Hipointens vajinal duvarın seğmental kaybı
Evre III C	Kısa çapı > 1 cm olan pelvik yada paraaortik lenf nodları; multipl küçük
Evre III C 1	round yapılı lenf nodları varlığı, irregüler nodal kontur, nekroz ve
Evre III C 2	primer tümörünkine benzyen anormal sinyal intensitesi
Evre IV	----------
Evre IV A	Tümöre ait anormal sinyal intensitesi mesane ve/veya rektal mukozainvaze eder, büllöz ödemin varlığına dikat edilmesi gerekir, çünkü bu durum stage IV A ile karışabilir
Evre IV B	Uzak oraganlarda tümör varlığı

2.2.6. Yayılım

Endometrium kanserlerinin yaklaşık %50'si teşhis esnasında endometriumda sınırlıdır. %26'sı yüzeyel ve %12'si derin myometriyal invazyon gösterir. Uterus dışına

yayılım oranı ise %12 olarak bildirilmiştir. Lokal yayılım yoluyla myometrium, serviks ve adnekslere yayılım olabilir. İyi diferansiye tümörler uterus kavitesine doğru büyürken, kötü diferansiye olanlar myometriyumu invaze etme eğilimindedirler (51). Diğer jinekolojik tümörlerden farklı olarak lenfatik yayılım yoluyla hem aort hemde pelvik lenf nodlarına direkt metastaz yapabilir. Pelvik ya da paraaortik lenf nodlarına yayılım varlığı hem daha kötü prognoz hem de daha düşük surveyle ilişkilidir (5). Lenfatik tutuluma sebep olan en belirgin risk faktörleri tümörün histolojik evresi ve myometriyal invazyon varlığıdır. Hematojen yayılım ise genellikle hastalığın ileri dönemlerinde ve en sık akciğerlere olmaktadır. Bunun dışında karaciğer, beyin ve kemik gibi organlarada hematojen metastaz olabilir. Tubal orifislerden periton boşluğuna düşen tümör hücreleri peritoneal yayılıma sebep olabilir. Bu nedenle periton sitolojisinin prognostik öneminin olduğu bilinmektedir (51).

2.2.7. Teşhis amacıyla tarama

Mortaliteyi azaltan, kabul edilebilir maliyet-etkinlik oranı bulunan testin olmaması nedeniyle yapılamamaktadır. Taramanın etkinliğini değerlendiren kontrollü çalışma yoktur. Yüksek riskli bireylerin taranması durumunda bile endometrial kanserli olguların sadece %50'sinin saptanabildiği bilinmektedir. Eğer tarama programı uygulanacaksa bunun sadece postmenopozal östrojen tedavisi alan yüksek riskli kadınlarda uygulanabileceği belirtilmiştir (52).

2.2.8. Evreleme

Endometrium kanserinde evreleme tedavinin belirlenmesi ve prognoz açısından önemlidir. Daha önceleri standart kavite uzunluğu ve hastalığın uterus dışı pelvik yayılımı gibi bilgilere göre yapılan klinik evreleme kullanılmış fakat daha sonra endometrium kanserinden ölenlerin çoğunun klinik evre 1'deki hastalar olması bu evreleme sistemin değerini azaltmış ve 1988'de FİGO cerrahi evreleme sistemi kabul edilmiştir. Tam cerrahi evreleme yapılabilmesi için yeterli vertikal insizyon, total abdominal histerektomi, bilateral salpingoooferektomi, intraperitoneal yıkama sıvısının incelenmesi, abdominal ve pelvik lenf nodlarının (pelvik, paraaortik) çıkartılıp histopatolojik değerlendirilmesi gerekir (53, 54). Daha sonra bu evreleme sisteminin bazı yetersizliklerinden dolayı günümüzde 2009 yılında kabul edilen ve revize edilmiş FIGO evrelemesi kullanılmaktadır (35).

Tablo 2.8. Endometrium kanseri FIGO 2009 evrelemesi (35)

Evre	Özellikler
Evre I	Tümör korpus uteriye sınırlıdır
Evre IA	Tümör myometriyumun ½'sinden azına invazyon gösterir
Evre IB	Tümör myometriyumun ½'sinden fazlasına invazyon gösterir
Evre II	Servikal stroma tutulumu vardır fakat tümör halen uterusa sınırlıdır
Evre III	Lokal ve/veya bölgesel yayılım vardır
Evre IIIA	Tümör uterus serozası ve/veya adneksi invaze
Evre IIIB	Vajinal ve/veya parametrial tutulum
Evre IIIC	Pelvik ve/veya para-aortik lenf nodu metastazı
Evre III C 1	Pelvik lenf nodu (+)
Evre III C 2	Paraaortik lenf nodu (+)
Evre IV	Tümör mesane ve/veya barsak mukozasını, ve /veya uzak metastazlar
Evre IV A	Mesane ve/veya barsak mukozası invazyonu
Evre IV B	İntraabdominal ve/veya inguinal lenf nodlarını içerecek şekilde uzak metastaz

2.2.9. Prognostik faktörler

Jinekolojik onkoloji grubunun yaptığı çalışmalarda, prognostik faktörlerin kesin olarak tedavi yaklaşımını değiştirebileceği belirtilmiştir. Bilinen kesin prognostik faktörlerin dışında ırk ve yaş gibi faktörlerin de prognozu etkilediği bilinmektedir. Genç hastalar yaşlı olanlara kıyasla daha iyi prognoza sahiptirler. 5 yıllık sağkalım 50 yaş ve daha genç hastalarda %96.3 iken 80 yaşından büyük hastalarda %53.6 olarak rapor edilmiştir. Yaşlı hastalarda nüks riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir. Yapılan bir çalışmada prognoza etki edecek risk faktörleri uterin ve ekstrauterin olarak ikiye ayrılmıştır (55).

Endometrioid tip dışındaki histolojik tipler; endometrium kanserlerinin yaklaşık %10'unu oluşturur ve endometrioid tipde 5 yıllık sağkalım oranı %92 iken, diğer tiplerde 5 yıllık sağkalım oranı sadece %33'dür. Yine tümör grade ile hastalığın nüks riski arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Myometrial invazyon derinliği survey oranını

direkt olarak etkileyen faktörlerdendir. Noninvazif veya yüzeyel invazyonlu tümörlerde 5 yıllık sağkalım oranı %80-90 iken derin myometrial invazyonlu tümörlerde %60'tır (56).

Lenf nodu metastazının en potent prognostik faktör olduğu bilinmektedir. Ayrıca lenf nodu metastazının myometrial ve servikal invazyon, tümör çapı, adneksiyal metastaz ve histolojik grade gibi birçok prognostik faktörle korele olduğu bilinmektedir (57).

Lenfovasküler alan invazyonunun (LVAİ) varlığı, nüks ve ölüm açısından endometrium kanserinin tüm tipleri için bağımsız prognostik faktördür. LVAİ olmayan hastalarda 5 yıllık sağkalım %83 iken, LVAİ olan hastalarda oran %64.5 dir (58).

Bazı araştırıcılar tarafından endometrial kanserde paraaortik lenf nodu tutulumunun pelvik nod tutulumuna göre daha kötü prognozun göstergesi olduğu belirtilmiştir. Büyük bir jinekolojik onkoloji grubunun yaptıkları çalışmaya dayanarak pelvik lenf nod tutulumlu hastalarda 5 yıllık rekürrensiz yaşam oranı %85 iken, bunun para aortik lenf nodu tutulumlu olanlarda sadece %36 olduğu belirtilmiştir (59).

Literatürde endometrium kanserinde malign periton sitolojisinin önemi konusunda çelişkili bulgular vardır. Bazı yayınlarda nüks oranında artış ve azalmış sağ kalım oranlarıyla ilişkili olduğu belirtilirken, bunun aksine erken evre olgularda malign periton sitolojisi ile nüks arasında anlamlı ilişki olmadığını iddia edenlerde olmuştur (60).

Östrojen ve progesteron reseptör düzeyleri grade'den bağımsız prognostik faktörlerdir. Bir ya da her iki reseptörün pozitif olduğu olgularda sağkalım süreleri reseptörlerin bulunmadığı hastalara göre daha uzun olduğu belirtilmiştir. Metastatik hastalığı olanlarda dahi reseptör pozitifliğinin prognozu iyileştirdiği bildirilmiştir (61).

Tümör büyüklüğü, lenf nodu metastazı ve sağ kalım için önemli prognostik faktördür. Tümörün < 2 cm olduğu hastalar için beş yıllık sağ kalım oranı %98, tümörün >2 cm olduğu hastalar için %84 olduğu rapor edilmiştir (62).

Tablo 2.9. Endometrium kanserinde prognoza etkili faktörler

Uterin Faktörler	Ekstrauterin Faktörler
▪ Pozitif peritoneal sitoloji	Histolojik tip ve grade
▪ İntraperitoneal yayılım	Myometrial invazyon
▪ Adneksiyal metastaz	Vasküler tutulum
▪ Pelvik-paraaortik nod metastazı	İstmus-serviks yayılımı

2.3. Tümör Markerları

Tümör markerları hastalığın teşhisinde, tedavinin monitorizasyonunda, tedaviden sonra hastanın takibinde kullanılabilen ve vücut sıvılarında biyokimyasal olarak tespit edilebilen maddelerdir (63). Tümör markerları serumdan, idrardan, kitleden ve/veya lokal sıvı koleksiyonundan bakılabilir. İdeal tümör markerı tümöre özgü olanıdır ve benign hastalıklı hastalar veya sağlıklı olanlar ile kanserli hastalar arasındaki ayırımı yapabilmek için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır. Tümör markerlarının büyük kısmı tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilişkilidir. Bu gün için tümör markerlarının kanserin kesin tanısında kullanılamayacağı ancak hastalığın ön tanı, postoperatif veya medikal tedavi sonrası takipte yardımcı yöntem olarak kullanılabileceği yolundadır (64, 65). Serum tümör markerlarının klinik önemi rutin kullanımdan önce büyük prospektif çalışmalar yada küçük ölçekli retrospektif/prospektif çalışmaların meta analiziyle doğrulanmalıdır (3).

2.3.1. Kanser antijen- 125 (CA- 125)

Kanser antijeni 125 ilk defa Bast ve ark. tarafından, epitelyal over kanseri teşhisi konulan hastaların %80'den fazlasının serumunda yükselen protein olarak tanımlanmıştır (6). CA-125, immunglobulin G1 yapısında olup fareden hazırlanan bir monoklonal antikorla serumda tespit edilebilen müsin benzeri glikoproteindir. CA- 125 monoklonal antikor OC- 125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinantdır (66). Molekül ağırlığı 220 -1000 kD, yarılanma ömrü 20 günden daha fazladır (67). CA 125'in luminal olarak sekrete edilmesi hastaların serumunda kolay ve noninvaziv olarak tespit edilebilmesine olanak sağlamıştır (6). CA-125 normal serum seviyesi 35 IU/ml dir. Fizyolojik fonksiyonları

tam olarak bilinmemekle birlikte çölomik epitel, amnion mayii, plevra, periton, perikard, bronş, mide, pankreas, safra kesesi, kolon, böbrek, endoserviks, endometrium epitelyal yüzeyler ile servikal sekresyonlarda tespit edilmiştir. Normal yetişkin veya fetüs over dokusunda bulunmamaktadır (68). Over kanseri teşhisinde kullanımının yanısıra bazı çalışmalarda CA 125'in potansiyel bir prognostik faktör olabileceği gösterilmiştir. Ovaryan kanserlerin total cerrahi eksizyonundan sonra CA 125'in yaklaşık yarı ömrünün 6 güne kadar indiği belirtilmiştir. Bu bağlamdan bakıldığında CA 125'in yarı ömrünün 20 günden daha uzun oluşunun rekürrens ve kötü prognozla ilişkilendirilebileceği belirtilmiştir. Fakat %20 lere kadar varan yanlış pozitiflik oranları bu testin kullanılabilirliğini kısıtlamaktadır (6).

Ayrıca testin kullanılabilirliğini azaltan diğer faktör birçok fizyolojik, iltihabi ve benign patolojilerde de serum düzeyinin artabilmesidir. Normalin üst sınırını aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin %1'inde, iltihabi hastalıkların %6'sında jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin %28'inde ve epitelyal over tümörlerinin %80'inde gözlenmektedir (69). Serum CA 125 düzeyleri erken evre epitelyal over kanserli hastaların %50 sinde, ileri evre olanların ise %90'dan fazlasında yüksek olarak ölçülür (7).

CA- 125 tümör belirtecinin klinikte başlıca 3 önemli rolü vardır. Bunlar;

- ✓ Adneksial kitlenin değerlendirilmesi,
- ✓ Epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın debulking cerrahi sonrası izlemi ve nükslerin belirlenmesi,
- ✓ Negatif "second look" laparotomi yönünden öngörüde bulunmak amacıyla kullanılabilir (70).

CA 125 düzeyi yüksek hastaların, serum seviyesindeki değişiklikler kemoterapiye cevabı predikte edebilir. Tedavin 2. Küründen sonra CA 125 düzeyindeki %50 düşüş tedaviye olumlu cevabı gösterir. Tedavi tamamlandığında ise CA 125 sıklıkla hastaların takibinde kullanılabilir. Ayrıca tedavi bitiminden aylar sonra klinik, radyolojik ya da semptomatik olarak hastalığın nüks durumunda serum düzeyi artabilir (2). Tedaviyi müteakiben CA 125 düzeyleri normal gelen hastalar için, en az 1 hafta aralıkla 2 farklı ölçümde normalin üst sınırının 2 katı yada daha fazla artışın varlığı progresyon olarak tanımlanmıştır. Aynı zamanda tedavi sonrası CA 125 seviyeleri

normale dönmeyen hastalar için de, ölçülen en küçük değerden 2 katı ya da daha fazla artışın tespiti de progresyon olarak kabul edilmektedir (6).

Endometrium kanserinin teşhisi ve monitorizasyonunda CA 125'in etkinliğini değerlendiren birkaç çalışma rapor edilmiştir. Over kanserine nispeten endometrium kanserinde vajinal kanama gibi semptomların varlığı erken teşhise olanak sağlamaktadır. Bununla beraber, endometrium kanserinde ileri evre hastaların prognozunun kötü oluşu, bu hastalıkta da diagnostik ve prognostik özelliklere sahip biomarker ihtiyacını doğurmuştur. Ancak CA-125'in, erken evre endometrium kanserli hastaların sadece %10-20'sinde ve rekürrensli asemptomatik hastaların ise sadece %25'inde yüksek tespit edileceği rapor edilmiştir. Bu sebepten dolayı endometrium kanseri teşhisi için CA 125'in kullanılabilirliği düşüktür ve sadece ileri evre hastalık için uygun olabilir (6).

Tablo 2.10. CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar

Jinekolojik	Non-jinekolojik
BENİGN	
• Endometriozis • Adenomiyozis • PID • Fonksiyonel over kisti • Meigs sendromu • Menstruasyon • Ovarian hiperstimulasyon • Açıklanamayan infertilite • Myoma uteri • Gebelik	• Kronik karaciğer hastalığı • Siroz • Kolit • Konjestif kalp yetmezliği • Diabet (kontrolsüz) • Divertikülit • Malignite dışı asit • Perikardit • Pnömoni • Poliarteritis nodosa (PAN) • Abdominal cerrahi sonrası
MALİGN	
• Over kanseri • Endometrium kanseri • Primer tubal kanser	• Akciğer, GİS Kanserleri, • Mezotelyoma • Peritonitis karsinomatoza

2.3.2. Human epididimis protein 4 (HE-4)

Human Epididimis Protein 4 (HE-4) ilk kez Kirchoff tarafından insan epididim dokusunun ayrıştırıcı c DNA taraması esnasında tespit edilmiştir. HE-4 kromozom 20q-13.1 üzerinde lokalize birkaç WAP proteininden birisidir ve proteaz inhibitörleri ailesindendir (6). HE-4, 11 kDa ağırlığında, protein yapısında tümör belirtecidir. HE-4, 2 adet whey asidik protein (WAP) ve sekiz sistein rezidüsü tarafından yapılan dört disülfid çekirdeği içerdiği için WFDC2 (Whey acidic four-disulfide core) olarak da adlandırılmaktadır (71). Günümüzde enometrial veya over kanseri için literatürde tanımlanmış net cut off değeri yoktur (72). Literatürdeki kullanılan farklı teknikler (colorimetric veya chemiluminescent) nedeniyle farklı eşik değerleri belirtilmiştir (73). İlk olarak erkek reprodüktif sisteminde (distal epididimis epitelinde) tespit edilmiş ancak daha sonra kadın reprodüktif sistemi (fallop tüpü, endometrial bezler ve endoservikal bezler) ve solunum sistemi epitelini de içeren birçok normal dokuda eksprese edildiği gösterilmiştir (74). Fakat gastrointestinal kanal, karaciğer, pankreas, dalak, lenf nodları, mezenkimal yapılar (kalp, iskelet kası), meme ve beyinde tespit edilememiştir (13).

Çok sayıda çalışmada WFDC2 RNA nın özellikle seröz ve endometrioid tip olmak üzere over tümörlerinde aşırı miktarda sekrete edildikleri rapor edilmesine rağmen clear cell karsinomlarda orta düzeyde, müsinöz over kanserlerinde ise salınımın olmadığına dair çalışmalar vardır (75, 76). HE-4'ün fizyolojik rolü henüz tespit edilememiştir (6). Bazı çalışmalarda WFDC2 nin karsinogenezis ve/veya tümör progresyonunda tanımlanmamış fonksiyonalara sahip olabileceğinden bahsedilmiştir (75). HE-4 ovaryan kanserlerde malign ovaryan kitlelerden benign olanların ayırımı için kullanılabilecek markerdir. Aynı zamanda günümüzde gold standart olan CA 125 ile kıyaslandığında erken evre hastalık için üstün performans gösterdiği bilinmektedir (72).

Rekürrens tespitinde henüz yeterince çalışma dökümente edilememiş olmasına rağmen, HE-4'hem over hem de endometrium kanserinde nüks durumunda CA-125 ten önce yükseldiğini gösteren yayınlar vardır (77).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum polikliniğinde karın ağrısı, şişkinlik, halsizlik gibi nonspesifik şikayetleri nedeniyle araştırılırken görüntüleme yöntemiyle overlerinde kitle tespit edilen 20 hasta dahil edildi. Yine kanama düzensizliğinin etyolojisi araştırılırken yapılan probe küretajın histopatolojik incelemesinde endometrium kanseri teşhisi konulan 26 hasta dahil edildi. Kontrol grubu olarak jinekolojik problemi olmayan sağlıklı 40 gönüllüden kan alındı. Çalışma protokolü için Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kuruluna başvuru yapılarak 28/09/2006 tarih ve 07 sıra numarası ile izin alındı.

Tüm hastalara manyetik rezonans görüntüleme (MRI) görüntüleme yöntemi kullanılarak pelvik kitle varlığı dokümante edildi. MR görüntüleme için hastalardan işlem öncesi 4-6 saat açlık şartı arandı. MR görüntüleri 1.5 T sistem ile faz kontrast batın koil ile gerçekleştirildi. T_2 ağırlıklı görüntülerde üç boyutlu görüntüler (uterusun axial, axial oblik ve sagital kesitleri) alındı. Elde edilen axial oblik görüntüler endometrial kaviteye dik çekildi. Ek olarak sagital kesitte native T_1 ağırlıklı görüntülerde elde edildi. Hastalara 0.1 mmol/kg dozda kontrast enjeksiyonu uygulandı. IV kontrast uygulandıktan donra axial oblik ve sagital görüntüler tekrarlandı. Hastaların MRI bulguları hem over kanserli hem de endometrium kanserli hastalar için FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre evrelendirildi. Endometrium kanserli hastalarda lenfadenopati varlığı, lenfovasküler alan invazyonu varlığı, myometrial invazyon derinliği ve tümör boyutu tespit edilerek not edildi.

Hastalardan serum CA-125 ve HE-4 seviyesini ölçmek için pre-operatif cerrahi vizit esnasında veya cerrahinin yapılacağı gün sabahında kan örneği alındı. Toplanan tüm örneklerin Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Biyokimya laboratuvarında çalışıldı. Çalışmaya dahil edilen hastalar preoperatif değerlendirmenin ardından opere edildiler. Operasyon sonrası spesimenler üniversitemiz patoloji anabilim dalında değerlendirilerek histopatolojik tanı konuldu. Tüm olguların operasyon bulguları not edildi.

Örnek Toplama ve Laboratuar Analizi: Tüm hastalardan alınan yaklaşık 4-5 ml kadar kan örneği non-heparinize tüplere toplandı. Serumlar toplanarak

değerlendirme zamanına kadar -80°C de saklandı. HE-4 ve CA125 konstrasyonları ölçümü eş zamanlı olarak serum örneklerinden çalışıldı.

HE-4 EIA (Enzyme Immünometric Assay) yöntemi ile (Fujirebio Diagnostics, Inc. Malvern, Sweeden) üretici firmanın belirttiği talimatlara uyularak yapıldı. CA 125 seviyesi Beckman-Coulter marka DXI model ile ölçüm yapıldı. Tüm hastalar aynı günde ve aynı kalibrasyon sonrası çalışılarak saptandı. Over kanseri hastalarında CA 125 için eşik değeri 35 U/mL olarak kabul edildi.

Sayısal veriler için istatistiksel hesaplama ve karşılaştırmalarda *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) for Windows 20.0 ve medCalc.12 programları kullanıldı. Verilerin sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma olarak numeric verilerin normallik dağılım analizi için Kolmogorov-Smirnov analiz testi kullanıldı. Tümör belirteçleri için receiver operating curve characteristics curve kullanılarak sensitivite ve spesifite değerleri hesaplandı. Parametrik testlerden bağımsız örneklerde *t* testi, parametrik olmayan testlerden Mann Whitney U testi kullanıldı. Veriler aritmetik ortalama ± standart sapma olarak verildi ve $p<0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Over kanserli hastaların yaşı 53.8 ± 14.9 (32-87) yıl, kontrollerin ortalama yaşı 47.4 ± 8.9 (21-60) yıl olarak bulunmuştur. Yaş bakımından kontroller ile hastalıklı grup arasında istatistiksel fark tespit edilemedi (p=0.82)

İlk başvuru şikayetlerine göre hastalar değerlendirildiğinde 6 olguda karın ağrısı (%30), 4 olguda şişkinlik (%20), 4 olguda vaginal kanama (%20), 6 olguda kilo kaybı ve halsizlik (%30) olup yapılan rutin jinekolojik muayenede adneksial kitle tespit edilip over kanseri teşhisi konulmuştur. Endometrium kanseri hastaları ilk başvuru şikayetlerine değerlendirildiğinde 5 olguda adet düzensizliği (%19.2), 21 olgu vajinal kanama (perimenapozal yada postmenapozal kanama) (%80.8) hastaların yapılan jinekolojik muayenelerinde endometrial patoloji tespit edilmiştir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Over ve endometrium kanserinde semptomların sıklığı

Şikayet	Over kanseri (n)	Endometrium kanseri (n)
Karın ağrısı	6 (%30)	----------
Şişkinlik	4 (%20)	----------
Vaginal kanama	4 (%20)	21 (%80.8)
Kilo kaybı ve halsizlik	6 (%30)	----------
Adet düzensizliği	---- -------	5 (%19.2)

Bu olguların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 13 vaka (%65) ile seröz adenokanserler en sık olup, 5 vakada granüloza hücreli tümör (%25), 1 vakada nöroendokrin tümör (%5) ve 1 hastada sertoli-leyning hücreli tümör (%5) tespit edilmiştir. Endometrium kanseri teşhisi konulanların histopatolojik değerlendirilmesi sonucunda 25 vaka (%96.2) ile adenokanserler olup, sadece 1 vaka (%3.8) karsinosarkom tespit edilmiştir (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Over ve endometrium kanserinde histopatolojilerine göre hasta dağılımı

Histopatoloji	Over ca (n)	Endometrium ca (n)
Seröz tm	13 (%65)	--------
Granüloza hücreli tm	5 (%25)	---------
Nöroendokrin tm	1 (%10.7)	----------
Sertoli Leyding h. li tm	1 (%10.7)	----------
Adeno ca	----------	25 (%96.2)
Karsinosarkom	----------	1 (%3.8)

Sağlıklı kontrol hastaları (ortanca=27,6 min=5, max=70) ile evresine bakılmaksızın tüm over tümörlü hastaların (ortanca=128,5 min=10, max=4969) CA 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Over kanseri olanların CA 125 değerleri sağlıklı kontrol grubunun değerlerinden yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı kontrol hastaları (ortanca=53 min=30, max=77) ile evresine bakılmaksızın tüm over tümörlü hastaların HE-4 değerleri (ortanca=162,2 min=34, max=879) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Over kanseri olanların HE-4 değerleri sağlıklı kontrol grubunun HE-4 değerlerinden yüksek bulunmuştur.

Çalışmamıza dahil edilen hasta sayısının az olmasından ve müsinöz histolojili hastamız olmadığı için, hastalar seröz ve non seröz olarak gruplandırılıp serum HE-4 düzeyleri bakımından karşılaştırıldı. Seröz histolojili over kanseri grubunda (n=13) farklı histolojik gruptan (n=7) olanlara göre HE-4 düzeyinin anlamlı düzeyde yüksek olduğu tespit edildi (p=0.02).

Over kanseri hastalarında peroperatif uygulanan MR sonucuna ve FIGO evrelemesine göre hastalar değerlendirildiğinde 12 hasta evre I (%60), 7 hasta evre III (%35), 1 hasta evre IV (%5) olup, hastalarımızdan evre II olan yoktu. Evre I ve II hastaları erken evre (n=12, %60), evre III ve IV hastaları (n=8, %40) geç evre olarak kabul edildiğinde, iki grup arasında pre operatif serum CA 125 değerleri bakımından istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edildi (p= 0.001). Ancak bu iki grubun karşılaştırılmasında HE-4 bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.1).

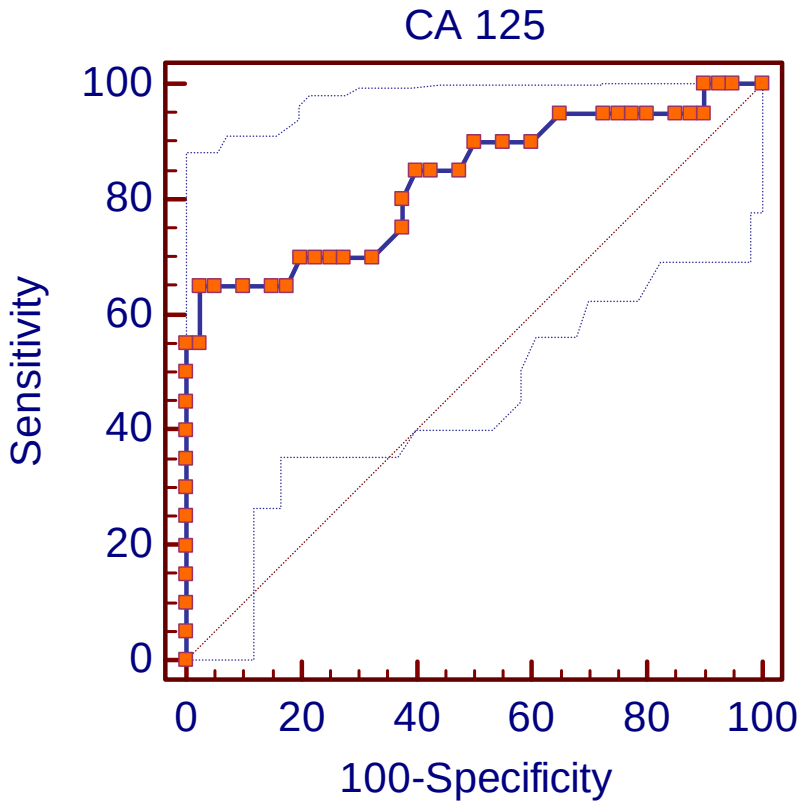
Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tümör boyutuna bakıldığında tümör boyutu > 6 cm olan hastalar (n= 11, %55) ile ≤ 6 cm olan hastalar (n= 9, %45) arasında, serum CA 125 düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.67). Yine bu iki grup arasında serum HE- 4 düzeyleri bakımından da istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.07).

Tablo 4.3. Over ca lı hastalarda verilere göre serum Ca 125 ve HE-4 düzeyleri

n(%)			**HE-4 pmol/L**		**Ca 125 (U/mL)**	
			Median	**Range**	**Median**	**Range**
EVRE						
	Evre I-II	12(%60	138.2	50-731	41	10-665
	Evre III-IV	8(%40)	625	34-879	693	236-4969
Tm boyut						
	> 6 cm	11(%55	517	34-879	236	10-897
	≤ 6 cm	9(%45)	135.7	45-820	45.1	28-4969
Histopatoloji						
	Seröz	13(%65	517	45-879	611	23-4969
	Nonseröz	7(%35)	109	34-473	64	10-236

Over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum CA 125 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,83 (%95 GA: 0,71 - 0,92; p<0,0001) bulundu.

Over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum CA 125 değerinin %95 lik güven aralığında sensitivitesinin %80 (%95 GA: 56,3 - 94,3), spesifitesinin %62.5 (%95 GA: 45.8-77.3),olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p< 0. 0001)



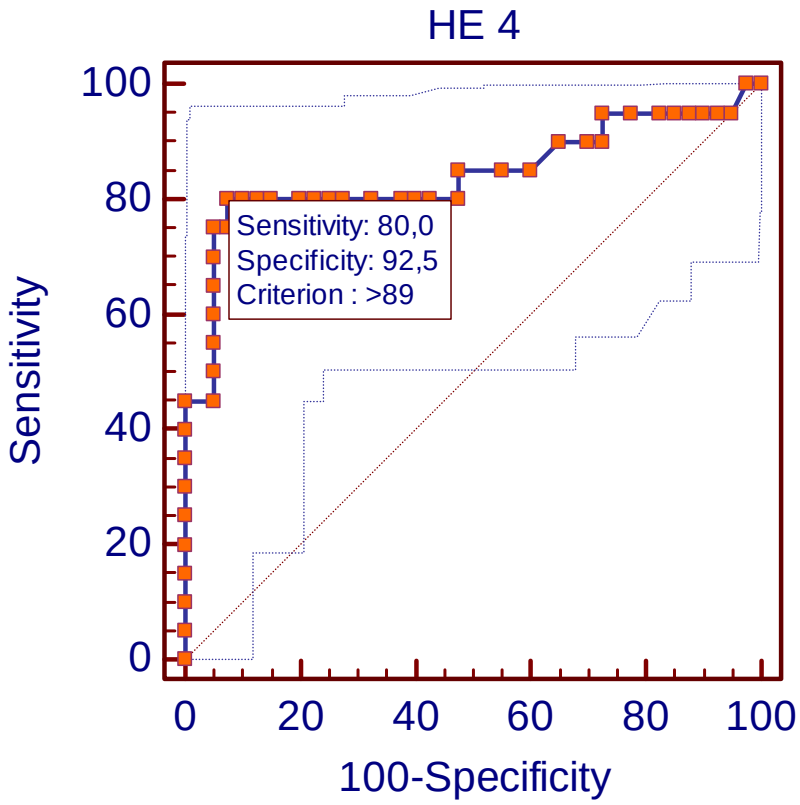
Şekil 1. Over kanseri hastaları ile kontroller arasında CA 125 düzeylerinin ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)			0.83	
95%Confidence interval			0.71 - 0.92	
P			<0.0001	
Criterion	**Sensitivity**	**95%CI**	**Specificity**	**95%CI**
>35	80.00	56.3 - 94.3	62.50	45.8 - 77.3

Over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum HE-4 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,84 (%95 GA: 0,72 - 0,92; p<0,0001) bulundu.

Over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum HE-4 değerinin %95 lik güven aralığında sensitivitesinin %80 (%95 GA: 56,3 - 94,3), spesifitesinin %92.5 (%95 GA: 79,6 - 98,4),olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p< 0. 0001)



Şekil 2. Over kanseri hastaları ile kontroller arasında HE-4 düzeylerinin ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)			0.84	
95%Confidence interval[b]			0.72- 0.92	
P			<0.0001	
Criterion	**Sensitivity**	**95%CI**	**Specificity**	**95%CI**
>89	80.00	56.3 - 94.3	92.50	79.6 - 98.4

Çalışmamızdaki populasyona göre cut-off değerleri HE- 4 > 89 pmol /L, CA-125 >35,0 U/mL olarak alındıgında bulunan sonuçlardır.

Bu iki serum markerının birlikte kullanımın tek başına kullanımına göre sensitivite artarken (%95), spesifitenin azaldığı %52.5 görüldü.

Tablo 4.4. Over kanseri teşhisinde CA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanıldığındaki median değerler

			GRUP		Toplam
			Over Ca	Kontrol	
CA125 + HE4	Negatif	Sayı	1	21	22
		%	5.0	52.5	36.7
	Pozitif	Sayı	19	19	38
		%	95.0	47.5	63.3
Toplam		Sayı	20	40	60
		%	100.0	100.0	100.0

Endometrium kanseri hastalarının tanı yaşı 51.9 ± 10.4 (40-77) yıl arasında olup kontrollerin ortalama yaşı 47.4 ± 8.9 (39-67) yıl olarak bulunmuştur. Yaş bakımından kontroller ile hastalıklı grup arasında istatistiksel ilişki tespit edilemedi (p=0.66)

Endometrium kanseri hastalarının preoperatif çekilen MR bulgularına ve FIGO evrelemesine göre hastalar değerlendirildiğinde 22 hasta (%84.6) evre I, 1 hasta (%3.8) evre II, 3 hasta (%11.6) evre III olduğu tespit edilmiştir. Sağlıklı kontrol hastaları ile evresine bakılmaksızın tüm endometrium kanserli hastaların CA 125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p = 0.07).

Sağlıklı kontrol hastaları ile evresine bakılmaksızın tüm endometrium kanserli hastaların HE-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p =0,03). Endometrium kanserli olanların HE-4 değerleri sağlıklı kontrol grubunun HE-4 değerlerinden yüksek bulunmuştur.

Tablo 4.5. Endometrial kanserli hastalarda CA 125 ve HE-4 median değerleri

GRUP		N	Mean	Std. Deviation	p
CA125	Endometrium Ca	26	56.2	68.8	0.07
	Kontrol	40	30.0	15.5	
HE4	Endometrium Ca	26	84.8	45.6	0.03
	Kontrol	40	61.2	31.4	

Evre I hastaları erken evre (n=22, %84.6), evre II-IV hastaları geç evre (n=4, %15.4) olarak kabul edildiğinde, iki grup arasında pre operatif serum CA 125 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.48). Yine bu iki grubun karşılaştırılmasında HE-4 bakımından istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.16).

Tümörün boyutu ile bu serum tümör markerları arasında boyuttan kaynaklanan artışın varlığı araştırıldı. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama tümör boyutuna bakıldığında tümör boyutu > 2 cm olan hastalar (n= 14, %53.8) ile ≤ 2 cm olan hastaların (n= 12, %46.2) CA 125 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.3). Yine tümör boyutu dikkate alındığında iki grup arasında serum HE-4 düzeyleri bakımından anlamlı ilişki tespit edilemedi (p=0.1).

Hastalarımıza preoperatif olarak çekilen MR görüntülemede sadece 2 hastada (%7.7) pelvik ve/veya paraaortik lenf nodu tutulumu pozitif saptandı. Lenf nodu tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında serum CA 125 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi. (p= 0.3)

Yine lenf nodu tutulumu olan hastalar ile olmayanlar arasında serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi. (p= 0.9)

Hastalarımıza preoperatif olarak çekilen MR görüntülemede sadece 5 hastada (%19.2) lenfovasküler alan invazyonu saptandı. Lenfovasküler alan invazyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında serum CA 125 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edildi (p=0.04)

Yine lenfovasküler alan invazyonu olan hastalar ile olmayan hastalar arasında serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.6)

Hastalarımıza preoperatif olarak çekilen MR görüntülemede 21 hasta evre I olarak değerlendirilmişti. Bunların 4 tanesinde myometrial invazyon (%19) var iken (stage Ib), 17 sinde (%81) myometrial invazyon tespit edilemedi (stage Ia). Myometrial invazyon olan hastalar ile olmayanlar arasında serum CA 125 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.6). Yine myometrial invazyon olan hastalar ile olmayanlar arasında serum HE-4 değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilemedi (p= 0.36)

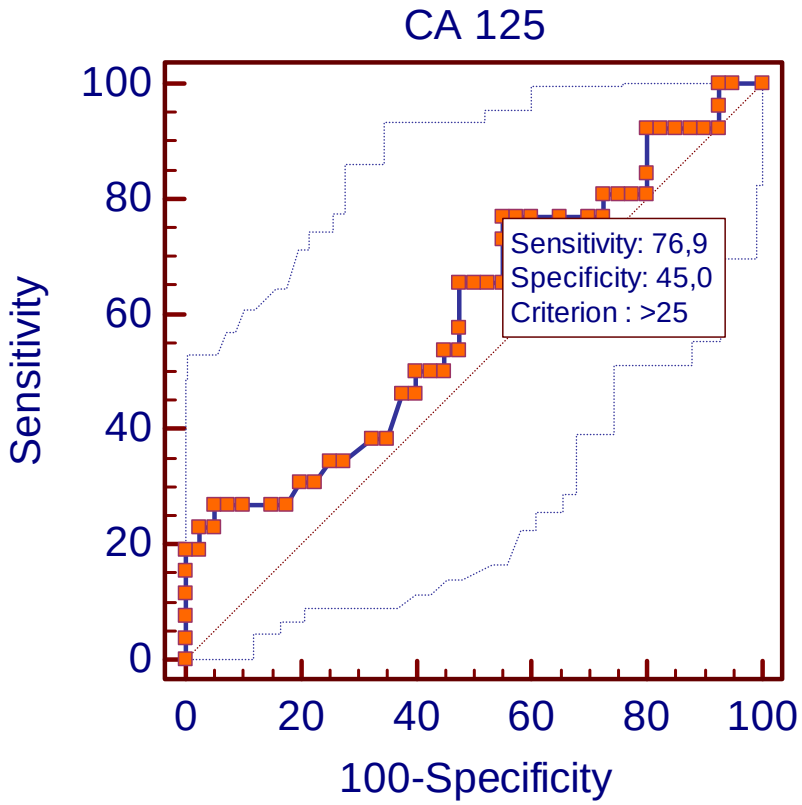
Tablo 4.6. Endometrium kanserli hastalarda verilere göre serum Ca 125 ve HE-4 düzeyleri

n(%)			HE-4 pmol/L		Ca 125 (U/mL)	
			Median	Range	Median	Range
EVRE						
	Evre I	22 (%84.6)	66.7	37-161	32.7	8.2-313.4
	Evre II-IV	4 (%15.4)	109	52-197	38.6	25.1-206
Tm boyut						
	> 2 cm	14 (%53.8)	82.6	39-197	41	8.3-313
	≤ 2 cm	12 (%46.2)	52.7	37-140	30	8.3-71.8
Lenf Nodu						
	Pozitif	2 (%7.7)	67.8	52-84	119	32-206
	Negatif	24 (%92.3	70.1	37-197	32.7	8.2-313.4
LVİ						
	Pozitif	5 (%19.2)	84.1	40-139	45.1	32-313.4
	Negatif	21 (%80.8)	67	37-197	30	8.2-162
Mİ						
	Pozitif	4 (%19)	53.9	39-73	49.4	8.3-206
	Negatif	17 (%81)	67	37-161	30.4	8.2-162

Tümör varlığının tespiti için tüm endometrium kanseri hastalarımızda CA 125 ile serum HE-4 değerinin birlikte kullanımın herhangi birisinin tek başına kullanımına göre sensitiviteyi arttırıp arttırmadığı araştırıldı. Bu amaçla ROC analizi uygulandı.

Endometrim kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum CA 125 için eğri altında kalan alan (AUC) 0.59 (%95 GA: 0,47 - 0,71; p=0,18) bulundu.

Endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum CA 125 değerinin sensitivitesinin %76.9 (%95 GA: 56.4 – 91), spesifitesinin %45 (%95 GA: 29.3 – 61.5) olduğu ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki olmadığı tespit edilmiştir (p= 0. 18)



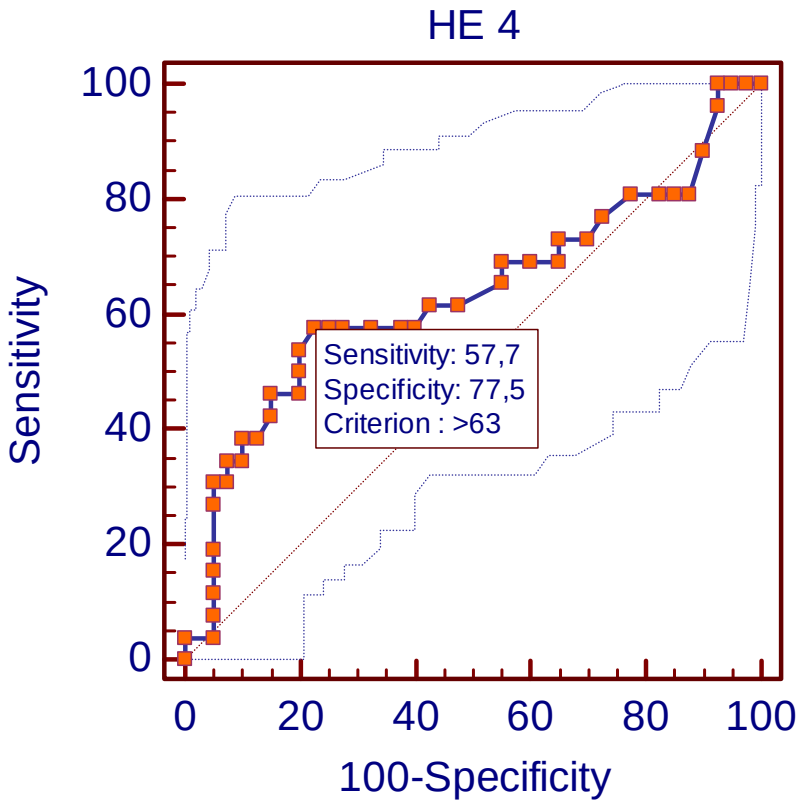
Şekil 3. Endometrium kanseri hastaları ile kontroller arasında CA 125 düzeylerinin ROCanalizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)			0.599038	
95%Confidence interval[b]			0.471053 - 0.717837	
Significance level P (Area=0.5)			0.1780	
Criterion	**Sensitivity**	**95%CI**	**Specificity**	**95%CI**
>25	76.92	56.4 - 91.0	45.00	29.3 - 61.5

Endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum HE-4 için eğri altında kalan alan (AUC) 0,63 (%95 GA: 0,50 - 0,75; p=0,08) bulundu.

Endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında yapılan ROC analizinde serum HE-4 değerinin %95 lik güven aralığında sensitivitesinin %57.7 (%95 GA: 36.9 – 76.6), spesifitesinin %77.5 (%95 GA: 61.5- 89.2) olduğu ve aralarında istatistiksel olarak sınırda anlamlı ilişki olduğu tespit edilmiştir (p= 0.08)



Şekil 4. Endometrium kanseri hastaları ile kontroller arasında HE-4 düzeylerinin ROC analizi

Area under the ROC curve (AUC)

Area under the ROC curve (AUC)			0.633173	
95%Confidence interval[b]			0.505491 - 0.748488	
Significance level P (Area=0.5)			0.0814	
Criterion	**Sensitivity**	**95%CI**	**Specificity**	**95%CI**
>63	57.69	36.9 - 76.6	77.50	61.5 - 89.2

Çalışmamızdaki endometrial kanserli hastalar için populasyona göre cut-off değerleri HE- 4 > 63 pmol /L, CA-125 >25,0 U/mL olarak alındığında bulunan sonuçlardır. Bu iki serum markerının birlikte kullanımın tek başına kullanımına göre sensitivite artarken (%88.5), spesifitenin azaldığı (%30) görüldü.

Tablo 4.7. Endometrium kanseri teşhisi içinCA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanıldığında median değerler

			GRUP		Total
			Endometrium Ca	Kontrol	
CA125+HE4	Negatif	Sayı	3	12	15
		%	11,5	30,0	22,7
	Pozitif	Sayı	23	28	51
		%	88,5	70,0	77,3
Total		Sayı	26	40	66
		%	100,0	100,0	100,0

Tablo 4.8. Over ve endometrium kanserli hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun ayırımında tümör markerlarının %95 güven aralığındaki sensitivitelerinin değerlendirilmesi

	CA125 (U/mL)		HE4 (pmol/L)		CA125+HE4
	AUC-ROC (%95 Cl)	Sensitivite (%)	AUC-ROC (%95 Cl)	Sensitivite (%)	Sensitivite (%)
Over Ca	0.83(0.71 -0.92)	80.0	0.84(0.72- 0.92)	80.0	95.0
Endometrium Ca	0.60(0.47 - 0.72)	76.9	0.63(0.51 - 0.75)	57.7	88,5

5. TARTIŞMA

Over ve endometrium kanseri kadın genital sisteminin en yaygın karşılaşılan iki malignitesidir. Endometrial kanser en yaygın jinekolojik malignite olup, ölüm sebepleri arasında ikinci sırada yer almaktadır. Jinekolojik kanserler içerisinde en sık ölüm nedeni over kanseridir. Nedeni ise geç evrede teşhis edilmesi ve rekürrens yüzdelerinin yüksek olmasından kaynaklanmaktadır (6). Kanserle mücadelede en etkin yöntem erken teşhistir (14). Teşhis esnasında hastalığın evresi, surveyi belirleyen en güçlü etkendir. Gelişmiş ülkelerde çoğu malignite erken evrede (stage I-II) teşhis edilirken, gelişmekte olan ülkelerde sıklıkla geç evrede teşhis edilirler. Bu kuralın tek istisnası teşhis esnasında hastaların %75'den fazlasına stage III-IV evresinde tanı konulabilen over kanseridir (2). Over kanserinde güncel tedavilerin başarısının sınırlı olmasından dolayı, hastalığın erken evrede teşhisi büyük önem taşımaktadır (15). Over kanserlerinin erken evrede teşhisi durumunda 5 yıllık survey oranları %92 dir, fakat genel olarak tüm over kanserlerine bakıldığında 5 yıllık yaşam oranı %50 den daha azdır. Bunun nedeni spesifik semptomların yokluğundan dolayı over kanserlerinin ekstra ovaryan yayılım öncesi sadece %19'unun teşhis edilebilmesidir. Endometrium kanserlerinde 5 yıllık yaşam oranları ise lokal evrede teşhis edildiğinde %95, regional evrede %67 ve uzak metastaz durumunda %23 dür. Servikal kanserde teşhis amacıyla kullanılmakta olan pap smear gibi histolojik tarama metotları, over ve endometrium kanserinde bu dokulara muayene esnasında direkt temasın olmamasından dolayı uygun değildir. Bu yüzden kanserin teşhisi, rekürrensin tespiti ve tedaviye cevabı monitörize etmek amacıyla tarama testi olarak non invaziv teşhis metotlarının gerekliliği ortaya çıkmaktadır (16).

Kadınların yaklaşık %20'sinde yaşamlarının herhangi bir anında ovaryan kist ya da pelvik kitle gelişebileceğinin bilinmesi malign pelvik kitle ile benign lezyonların ayırıcı tanısında yardımcı olabilecek non invazif teşhis metotlarını önemli kılmaktadır. MRI, PET ve CT görüntüleme yöntemleri kadınların risk koşullarının belirlenmesinde faydalıdır. Fakat ovaryan kist ya da pelvik kitleli tüm kadınlar için uygulanması çok masraflıdır. Ayrıca radyasyon maruziyeti ve invazif metotlar olduğu düşüldüğünde, bu yöntemlerin asemptomatik tüm hastalarda kullanımı imkansız gibi gözükmektedir. Yukarıda belirtilen gerekçelerden dolayı over ya da endometrium kanseri teşhisinde

kullanılabilecek hem ucuz hem de non invaziv olan yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip biyomarkerların kullanımı daha akılcı ve pratik gözükmektedir (78).

Tümör markerları normal hücrelerle kıyaslandığında kanserli hücrelerden, genlerin aktivasyonu yoluyla daha fazla salınan biyokimyasal maddelerdir. Spesifitelerinin düşük olmasından dolayı, kanser taramasında kullanımları kısıtlıdır (8). Günümüzde ovaryan kanserler için kabul edilebilir tek serum markerı CA 125 olmasına rağmen, erken evre hastalıklı olanların sadece yarısında yüksek olarak tespit edilir. Ayrıca CA 125'in yüksek prevalanslı benign hastalıklarda da yüksek düzeyde tespit edilebilir olmasından dolayı erken teşhis amacıyla tarama markerı olarak kullanımı sıkıntılıdır (73). Bunun yanı sıra yapılan çalışmalarda histolojik olarak müsinöz tümörlü epitelyal over kanserli hasta gruplarında CA-125 düzeylerinin artmadığı gözlenmiştir (79). Jinekolojik onkologlar erken evre veya non seröz ovaryan kanser subtiplerinde normal değerlerde çıkmasından dolayı teşhisi hızlandırmaktan çok geciktirdiği için sensitivitesinin düşük olduğunu belirtmişlerdir (80).

CA 125, sıklıkla ultrasonografi vasıtasıyla tespit edilen adneksiyal kitlelerde malignite ihtimalini doğrulayabilmek için ikinci evre test olarak kullanılır (81). Bunun aksine birçok faklı çalışmada preoperatif CA 125'in borderline over tümörleri ile epitelyal over kanseri arasındaki ayırımda fayda sağlamayacağı belirtilmiştir (82).

Bizde çalışmamızda over kanserlerinde CA 125'in sağlıklı kontrol ile hastaların ayırıcı tanısındaki etkinliğini araştırdık. Ayrıca over kanseri için yeni bir tümör markerı olarak HE-4'ün, CA 125'in yerine kullanılabilirliğini veya onunla birlikte kullanıldığında sensitivite üzerine etkisini araştırdık.

Bu konuda Zacharakis ve ark. tarafından CA 125 in etkinliğini ölçmek için 66 borderline ve 99 stage I epitelyal over kanserli hastanın kan değerleri ve ultrasonografik bulguları kayıt edilmiş. CA 125 > 100 IU mL olan kadınlarda epitelyal over kanseri ihtimalinin 3 kat arttığı belirtilmiştir. Ayrıca görüntülemede büyük solid kitle varlığı (tümörün ≥ %20 solid komponent) olması halinde borderline over kanserinden ziyade epitelyal over kanseri ihtimalini 4.25 kat arttırdığını belirtmişler. Bu değerlere dayanarak CA 125'in cut off değerinin 100 U/ mL olarak kullanılmasının epitelyal over kanseri ile boderline over kanseri ayırımında bağımsız prediktör olarak kullanılabileceğini ifade etmişler (3).

Mury D ve ark 231 over kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında CA 125 in prognostik ve prediktif önemini araştırmışlar. Stage I-II hastalarda ortalama CA 125 seviyesi 61.6 kU/L (9-1867 kU/l) iken stage III-IV hastalarda 533.15 kU/l (10-22.617 kU/l) ölçülmüş. Cerrahiden önce stage I-II hastaların %67 sinde ve stage III-IV hastaların %96 sında CA 125 seviyeleri yüksek olarak tespit edilmiş (<35 kU/l) cerrahiden sonra hem stage I-II (p=0.001) hem de stage III-IV hasta (p< 0.0001) kohortunda CA 125 seviyelerinde anlamlı azalma tespit edilmiş (83).

Yukarıdaki iki çalışma over kanserlerinde prognoz bakımından en büyük eksikliği teşkil eden erken evrede teşhis için serum CA 125 yüksekliğinin önemini vurgulamaktadır. Bizim çalışmamızda erken evre için CA 125 değeri ortalama 41 U/mL (10-665), geç evrede 693 U/mL (236-4969) olarak ölçüldü. Literatür ile uyumlu olarak erken ve geç evre CA 125 değerleri arasında istatistiksel anlamlı yükseklik vardı. Hastalığın yaygınlığı ile orantılı olarak CA 125 düzeyinin arttığı tespit edildi. Fakat Mury'nin yaptığı çalışmada post operatif olarak azaltılan tümör yükü ile yani tümör boyutu ile de CA 125 düzylerinin korele olduğunu belirtmelerine rağmen bizim over kanserli hastalarımızda serum CA 125 düzeyleri ile tümör boyutu arasında ilişki tespit edilemedi.

Benign hastalıklardaki yanlış pozitiflikler görüntüleme yöntemleri ile kolaylıkla elimine edilemediği için, CA 125 yüksekliğine dayanan taramalar çok sayıda gereksiz cerrahi müdahalelere neden olabilmektedir. Bu nedenlerden dolayı CA 125 ile kombinasyon halinde yada onun yerine kullanılabilecek sensitivitesi ve spesifitesi yüksek yeni markerlara ihtiyaç vardır (73).

Yapılan çalışmalarda HE-4'ün over ve endometrium kanserinde yüksek düzeyde sekrete edildiği görülmüştür. Endometrial kanserli hastalarda, tarama amaçlı kullanılabilecek markerların tespiti için yapılan çalışmalarda HE-4'ün test edilen tüm markerlar içerisinde hastalığın varlığıyla en güçlü korelasyon gösteren marker olduğu rapor edilmiştir (6). HE-4'ün normal over dokusundan salınmadığına fakat over kanserli hastalarda aşırı miktarda sekrete edildiğine dair çok sayıda yayınlanmış çalışma bulunmaktadır. Wu ve ark 1990-2011 yılları arasında yapılmış, 1807 hastanın dahil edildiği 9 çalışmanın metaanalizinde jinekolojik hastalarda serum HE-4'ün diagnostik değerini araştırmışlar. HE-4'ün over kanseri teşhisinde sensitivitesinin %83,

spesifitesinin %90 olduğunu belirtmişlerdir. Bu bakımdan HE-4'ün pelvik kitlenin benign ya da malign olduğunun teşhisinde kullanılabilecek faydalı preoperatif test ve kanser taramasında kullanılabilecek serum markerı olduğunu belirtmişlerdir (15).

Steffensen ve ark 139 yeni teşhis ovaryan kanserli hastada serum CA 125 ve HE-4'ün kemoterapi öncesi prognostik önemini araştırmışlar. Hem HE-4 hem de CA 125 seviyelerinin FIGO evre III-IV hastalarda, orta ve kötü diferansiye tümörü olanlarda, seröz histolojili olanlarda ve rezidüel tümörü bulunan hastalarda daha yüksek olarak tespit etmişler. Bu çalışmaya dayanarak, serum HE-4'ün epitelyal over kanserlerinde diagnostik bir metot olarak kullanılabilirliğinin yanısıra aynı zamanda bağımsız bir prognostik faktör olduğunu belirtmişler (84).

Bizim çalışmamızda da over kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında hastalık durumunda HE-4 düzeyinde anlamlı artışın olduğu tespit edildi. Ayrıca Wu tarafından yapılan metaanaliz ve Steffensen'in yaptığı çalışmanın sonucu ile uyumlu olarak sensitivite (%80) ve spesifitesinin (%92.5) günümüzde kullanılmakta olan CA 125'e göre daha yüksek olduğunu tespit ettik.

Havrilesky ve ark. over kanseri teşhisinde HE-4, glycodelin, matrix metalloproteinase (MMP) 7, SLPI, plazminojen aktivator, urokinaz reseptör (Plau-R), mucin (MUC)1, inhibin A, plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) ve CA 125'in etkinliğini araştırmışlar. HE-4'ün, cut off değeri dikkate alınmaksızın, hem erken evre (%62.4- 82.7), hem de geç evre (%74.6- 92.5) over kanseri teşhisinde diğer tüm markerlar arasında en yüksek sensitiviteye sahip marker olduğunu tespit etmişler (4).

Hellström ve ark. 20 benign jinekolojik hasta, 15 erken evre (stage I-II), 64 ileri evre (stage III-IV) over kanserli hasta ile 36 yaş uyumlu kontrol hastasının dahil edildiği çalışmalarında idrar HE-4 düzeyi ölçümü yapmışlar. 4'ü erken evre olan toplam 42 seröz kanserli hastanın 38'inde (%90) HE-4 için pozitif sonuç tespit edilmiştir. HE-4 erken evre hastalıklı hastaların (stage I-II) %86.6'sında, geç evre olanların (stage III-IV) %89'unda pozitif bulunmuştur. Hem erken ($p=0.01$) hem de geç evre için ($p<0.001$) kontrol grubundan yüksek bulunmuştur (85).

Bugün için over kanserlerinde teşhis konusunda en büyük eksikliğin hastalığı görüntülenebilir düzeyde olmadan veya yayılım göstermeden erken evre de teşhis imkanı eksikliğinden kaynaklanmaktadır. Bunu gidermek için tümör markerlarının

erken evrede ölçülen ile geç seviyede ölçülen düzeyleri arasında anlamlı yüksekliğin olması gerekir. Yukarıda belirtilen Hellström ve Havrilesky nin çalışmasında HE-4 düzeylerinin erken ve geç evre ayrı ayrı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında artış olduğundan bahsedilmiştir. Fakat evrelerin kendi arasında karşılaştırılıp hastalığın yaygınlığı arttıkça HE-4 düzeyinde anlamlı artışın olup olmadığından bahsedilmemektedir. Bizim çalışmamızda da HE-4'ün, evre dikkate alınmayıp tüm hastalarla kontroller karşılaştırıldığında anlamlı arttığını tespit ettik. Fakat hastalığın yaygınlığı ile HE-4 düzeyindeki artış arasında ilişki olmadığını gördük. Yani HE-4 literatür ile uyumlu olarak over kanserinde teşhis için kullanılabilecek ve sensitivitesi CA 125 den daha yüksek tümör markerıdır.

Moore ve ark, 233 adeneksiyal kitleli hastada (67 invaziv epitelyal over kanserli, 166 benign over neoplazmlı) CA 125'in over kanseri teşhisindeki etkinliğini arttırmak için, başta HE-4 olmak üzere farklı biomarkerlerı araştırmışlar. Bu amaçla preoperatif olarak CA 125, soluble mesotelin related peptid, HE-4, CA 72-4, activin, inhibin, osteopontin, EGF reseptör, human epididimal growth factor reseptör-2 (HER 2 oncogen) düzeylerini çalışmak üzere serum ve idrar örnekleri alınmış. Tek marker olarak %95 spesifiteyle en sensitif (%72.9) markerın HE-4 olduğu, CA 125 ile HE-4 kombinasyonunun tüm diğer tek marker ya da markerlar kombinasyonu ile karşılaştırıldığında en yüksek sensitiviteye sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca CA 125 ve HE-4 paneline diğer markerların ilavesinin over kanseri teşhisi açısında sensitiviteyi sadece az miktarda arttırdığı gözlenmiştir (86).

Kadija S ve ark 108 hastayı (29 over kanseri, 33 benign over hastalığı, 20 endometriozis, 6 tane non malign jinekolojik hastalık (folliküler kist, luteal kist…) ve 20 over dışı hastalığı(sağlıklı kontrol) olan) dahil ettikleri çalışmalarında HE-4'ün diagnostik doğruluğunu araştırmışlar. HE-4 konsantrasyonu diğer tüm gruplarla karşılaştırıldığında malign grupta önemli oranda daha yüksek tespit edilmiş ($p< 0.0001$). Fakat benign durumla endometriozis karşılaştırıldığında ($p< 0.169$), benign ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında ($p< 0.125$) veya endometriozis ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında ($p=1$) istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir. CA 125 seviyeleri ise malign grup ile benign grup karşılaştırıldığında ($p< 0.0001$), malign ile endometriozis karşılaştırıldığında ($p=0.04$), malign ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında ($p<0.0001$), endometriozis ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında

(p< 0.0001) ve endometriozis ile benign hastalar karşılaştırıldığında (p<0.0001) olarak bulunmuştur. Fakat CA 125 düzeyi bakımında benign grup ile sağlıklı kontroller arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilememiştir (p= 0.593). Genel olarak tüm hastalar değerlendirildiğinde %95 lik sepesifite ile en yüksek sensitivite HE-4+CA 125 kombinasyonunda olduğunu, müteakiben yalnız başına HE-4'ün %65.5 ve CA 125'in %58.6 lık sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Bu çalışmada yazar HE 4 ün tek başına yada kombinasyon halinde benign hastalıklar ile over tümörünün ayırımında faydalı olduğunu belirtmiştir (76).

Huhtinen ve ark. 14 over, 16 endometrium kanseri, 69 ovaryan endometriozis li hastanın 66 sağlıklı kontrol ile karşılaştırdıkları çalışmada serum CA 125 ve HE-4 düzeyleri ölçülmüş. Over kanserli hastaların 4'ü stage I, 10 tanesi ileri evre Stage II-IV, endometrial kanserli olanların 14 tanesi uterusa sınırlı (stage I-II), 2 tanesi stage III olarak tespit edilmiş. Serum HE-4 düzeyi hem over (1125.4 pM, p<0.001), hemde endometrium kanserli hastalarda (99.2 pM, p<0.001) sağlıklı kontrollerle kıyaslandığında yüksek tespit edilirken, ovaryan endometriozisli hastalarda (46.0 pM) kontrollere (40.5 pM) göre yükseklik tespit edilmemiştir. Serum CA 125 düzeyinde endometrium kanserli hastalarda kontrollere göre anlamlı artış (p=0.029) tespit edilmiş. Fakat ovaryan kanserli hastalardaki artış daha anlamlı (ortalama 1117.1 U ml) bulunmuş. Ancak sağlıklı kontrollerle (ortalama 8.9 U ml) kıyaslandığında ovaryen endometriozisli hastalarda da (ortalama 44.3 U ml, p<0.001) anlamlı düzeyde arttığı tespit edilmiş. Bu çalışmada ovaryan kanserle sağlıklı kontrollerin ayırımında CA 125 ile HE-4 kombinasyonunun bunlardan herhangi birisinin yalnız başına kullanımına göre sensitiviteyi (%92.9) ve spesifiteyi (%96.3) arttırdığı görülmüştür. Ovaryan endometriozisli hastaların kanserden ayırımında kombine halde kullanımın sensitiviteyi (%78.6) ve spesifiteyi (%94) arttırdığı görülmüştür. Over kanseri, ovaryan endometriozis ve kontrol grubu üç basamaklı olarak karşılaştırıldığında bu iki markerın kombine kullanımının en yüksek doğruluk oranına ulaştığı belirtilmiştir (%81.9) (87).

Escudero ve ark malign ve non malign hastaların ayırımında tümör markerı olarak CA 125 ve HE-4'ün kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında 101 sağlıklı kontrol, 535 benign patolojili (292 benign jinekolojik hasta) ve 423 malign hastadan (127 ovaryan kanser) kan örnekleri alınmış. Benign hastaların %12.3 ünde HE-4'ün, %37 sinde ise CA 125'in cut off değerinin üzerinde tespit edilmiş. Buna dayanarak HE-

4'ün benign jinekolojik hastalıklı hastalarda spesifitesinin CA 125 den daha yüksek olduğu belirtilmiş. CA 125 ve HE-4 seviyelerinin kanserli hastalarda benign hastalıklı olanlara göre daha yüksek bulunmuş (p= 0.0001). Çalışmanın sonucunda HE-4'ün diagnostik spesifitesinin CA 125 den daha yüksek olduğu ve CA 125 ile HE-4 kombinasyonun ovaryan kanser için tüm evre ve histolojik tiplerde teşhis oranında artışa neden olduğu belirtilmiş (88).

Yukarıda belirtilen Moore, Kadija, Huhtinen ve Escudero'nun çalışmasının ana ortak noktası hiçbir jinekolojik problemi olmayan sağlıklı kontrol hastalarından ziyade benign jinekolojik hastalıklar ile maliğn olanların ayırımında, hastalığın maliğn olduğunu predikte edebilmek için tümör markerlarının etkinliği araştırılmıştır. Burada en büyük problem over kanseri için kabul edilmiş tümör markerı olan CA 125'in sadece maliğn değilde beniğn jinekolojik hastalıklardada yükselebilmesidir. Yani sensitivitesinin düşüklüğüdür. HE-4'ün fizyolojik fonksiyonu bugün için net olarak bilinmemesine rağmen, sadece kanserli dokudan salınan ve bu yüzden benign hastalıklarda yanlış pozitifliklere neden olmayan daha üstün bir tarama aracı gibi gözükmektedir. Bizim çalışmamızda benign jinekolojik hasta yoktu. Fakat literatür ile uyumlu olarak malign hasta ile sağlıklı grubun ayırımında HE-4'ün daha sensitif olduğunu ve bu iki markerın kombinasyon halinde kullanımın herhangi birisinin tek başına kullanıma göre daha etkin olduğunu tespit ettik.

Yukarıdaki çalışmalarda ve bizim çalışmamızda over kanserinde erken teşhis için CA 125'e HE-4 ilavesinin sensitivite ve spesifiteyi arttırarak erken teşhis oranlarını arttıracağı belirtilmiştir. Fakat literatürde yukarıda belirtilenlerin aksine durum bildiren farklı çalışmalarda vardır.

Yukarıdaki çalışmaların aksine Jacob F ve ark 160 hastalık bir kohortta (33 sağlıklı kontrol, 71 benign hasta ve 56 tümörlü hasta) ovaryan kanserlerin teşhisinde tümör markerı olarak CA 125 ve HE-4 kombinasyonun kullanılabilirliğini değerlendirmişler. Çalışmada 5 tane endometrial kanserli hasta bulunmaktaymış. Fakat bu hastalar CA 125 seviyesi (3 U/ml, IR 3-14) ve HE-4 seviyeleri (58 pM, IR 47-61) normal sınırlarda olduğu için değerlendirmeye alınmamış. Her iki markerında epitelyal over kanseri teşhisinde benzer diagnostik performans gösterdiği, sadece farklı olarak HE-4'ün endometriozisli hastalarda artış göstermediği belirtilmiş. Bu nedenle hali

hazırda yaygın şekilde kullanılmakta olan CA 125 ile birlikte HE-4 kullanımın gereksiz fiyat artışına neden olacağı için önermemişlerdir (89).

Abdel-Azeez ve ark 65 tane pelvik kitle nedeniyle opere edilen hastayı (41 over karsinomu, 24 benign ovarian hasta) dahil ettikleri çalışmalarında, histopatolojik olarak %63.4'ü seröz, %14.6'sı müsinöz, %12.2'si endometrioid ve %9.8'i mikst tümör tespit edilmiş. Bunların 13 tanesi (%31.7) cerrahi olarak erken evre (stage I-II), 28 tanesi (%68.3) ileri evre hastalık (stage III-V) olarak rapor edilmiş. CA 125 ve HE-4 düzeyleri, hem benign ve malign hastalıklı grupta kontrollara göre ($p< 0.001$), hem de malign olanlarda benign olanlara göre yüksek tespit edilmiş ($p< 0.001$). Tek marker kullanımında 13 erken evre malign vakanın 10'unda HE-4, 8'inde ise CA 125 yüksekliği ölçülmüş. Malign vakalar tek tek ele alındığında 6 müsinöz tümörden hiçbirisinde CA 125 yüksekliği tespit edilemezken bu 6 vakanın 4'ünde (%66.7) HE- 4 yüksekliği tespit edilmiş. HE-4'ün tüm ovaryan kanserlerin teşhisinde %82.9, erken evre malignitelerin teşhisinde ise %76.9 ile en yüksek sensitiviteye sahip tek marker olduğu belirtilmiş. CA 125 %73.2 sensitivite ve %79.2 spesifite ile ikinci sırada yer almıştır. CA 125 ve HE-4'ün kombinasyon halinde kullanımının herhangi birisinin tek başına kullanımına göre sensitiviteyi arttırdığı (%90.2) gözlenmiştir. Erken evre hastalar göz önüne alındığında CA 125'ün %61.5, HE-4'ün ise %76.9 olan sensitivitesinin, birlikte kullanımlarında %84.6'ya yükseldiği gözlenmiştir (79).

Over kanserlerinde erken teşhis için CA 125 ile tarama esnasında yüksek negatiflik oranlarına sahip histopatolojik grubun müsinöz tip olduğu bilinmektedir. Bizim çalışma grubumuzda hiç müsinöz histopatolojili hasta olmadığı için CA 125 ve HE-4'ün bu alt gruptaki etkinliğini gözlemleyemedik. Fakat burada da tüm maliğn hastalar dikkate alındığında CA 125 ve HE-4 kombinasyonun bizim çalışmamızda olduğu gibi sensitiviteyi arttırdığı belirtilmiştir. Müsinöz tümörlerde CA 125'in bu eksikliği noktasında HE-4'ün tamamlayıcı rol oynayabileceğini belirten çalışmalar olmasına rağmen aksini bildiren çalışmalarda vardır.

Drapkin R ve ark. farklı dokulardan elde edilen doku blokları ile 92 ovaryan karsinomlu doku bloğunu HE-4 ekspresyonu yönünden karşılaştırmışlar. 60 seröz karsinomlu hastanın %93'ünde orta- ileri düzeyde immün boyanma gözlenirken, 10 müsinöz karsinomlu hastanın 9'unda HE-4 için negatif boyanma tespit edilmiş. Kolon,

meme, non small cell akciğer, safra kesesi, böbrek, tiroid ve prostat kanseri doku bloklarında HE-4 için yapılan immün boyama negatif tespit edilmiş. Over dışında sadece endometrium kanserli örnekte boyanma tespit edilmesini bu dokunun mülleryan kanal kaynaklı olmasına bağlanmıştır. Bu çalışmaya dayandırılarak HE-4'ün seröz ve endometrioid over tümörlerinde güçlü bir doku markerı olmasının yanısıra, müllerian kökenli tümörler içinde önemli bir marker olabileceğini belirtmişlerdir (13).

Zheng H ve ark nın 131 over kanseri ve 126 benign pelvik hastalıklı hastayı dahil ettikleri çalışmalarında ortalama CA 125 ve HE-4 seviyelerinin epitelyal over kanserli hastalarda benign olanlara göre önemli oranda yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p< 0.001$). Tüm vakalar için benign kontroller ile karşılaştırıldığında yalnız başına CA 125 ya da HE-4'e kıyasla HE-4 ve CA 125 kombinasyonun daha anlamlı sonuçlar verdiği belirtilmiştir ($p< 0.05$). Ayrıca epitelyal over kanserlerinin, pelvik inflamatuar hastalık ($p< 0.034$) ve ovaryan endometriozisden ($p< 0.014$) ayırımında HE-4'ün CA 125 den anlamlı ölçüde yüksek tespit edilmiştir. Epitelyal over kanserli hastalarda ortalama serum HE 4 düzeyleri (ort: 416.5 pmol/L) benign pelvik hastalardakinden (ort: 39 pmol/L) önemli oranda yüksek tespit edilmiştir ($p< 0.001$). Yine epitelyal over kanserli hastalarda ortalama serum CA 125 düzeyleri (ort: 709.6 U/mL) benign pelvik hastalardakinden (ort: 18.2 U/mL) önemli oranda yüksek tespit edilmiştir ($p< 0.001$). En yaygın histolojik tip olan seröz adenokarsinom en yüksek HE-4 konsantrasyonuna sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada müsinöz karsinomlu hastalardaki ortalama HE-4 seviyelerinin benign hastalara göre anlamlı artış göstermediği (p: 0.068) bu nedenle de müsinöz karsinomlar için ayırıcı tanıda sensitif marker olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca erken evre over kanseri ile benign hastalık ayırımında HE-4'ün CA 125 den daha fazla doğruluk oranına sahip olmadığını belirtmişlerdir. Fakat CA 125 ile HE-4 kombinasyonun yalnız başına CA 125'e göre daha yüksek doğruluğa sahip olduğunu ancak bunun istatiksel olarak anlamlı olmadığını belirtmişler (90).

Hellström ve ark nın ovaryan kanser için HE-4 ün serum markerı olarak kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında 37 over karsinomu (7 erken evre, 30 ileri evre), 19 benign ovaryan hasta ve 65 sağlıklı kontrol karşılaştırılmıştır. En yaygın histoloji seröz ($n= 21$) olup, bunların 3 tanesinde HE-4, 3 tanesinde de CA-125 yanlış negatif sonuç vermiş. Genel olarak bütün malign hastalar için %95'lik spesifite eşik değeri kullanıldığında HE-4 7 vakayı, CA 125 ise 8 vakayı teşhis etmede başarısız

olmuştur. Bu nedenle ne HE-4, ne de CA 125'in ovaryan kanser için mükemmel prediktör olmadıkları belirtilmiş. Benign ovaryan hastalıklı olanlarla erken evre hastaların karşılaştırılmasında HE-4'ün, CA 125'e göre az miktarda daha iyi olduğu tespit edilmiş. Ayrıca yüksek spesifitede malign ovaryan kanserlerle benign ovaryan hastaların ayırımında CA 125 den daha iyi olduğunu öne sürmüşlerdir. Erken evre hasta sayısı az olmasına rağmen, HE-4'ün hem lokalize hem de ileri evre ovaryan kanserli hastaların sağlıklı kadınlardan ayırımında CA 125 den potansiyel olarak daha faydalı biyomarker olduğunu öne sürmüşlerdir (73).

Genellikle ileri evrede teşhis konulduğu için sessiz katil olarak adlandırılan over kanserinde şişkinlik (%0.01-0.3), abdominal distansiyon (%0.07-2.26) ve abdominal dolguluk (%0.48-11) gibi bireysel şikayetlerin pozitif prediktif değerinin düşük olduğu belirtilmiştir. Fakat son zamanlarda yapılan çalışmalarda, teşhisten önce vakaların %93'ünde hastalıkla ilişkili olabilecek semptomların varlığı gösterilmiştir (91). Moss A ve ark yaptıkları anket çalışmasında şişkinlik (> 50 yıl), persistan adbominal distansiyon ve abdominal ya da pelvik şişlik varlığının over kanserli hastalarda hastalığı predikte edebilecek en güçlü semptomlar olduğu belirtilmiştir (80). Bizim çalışmamızda da en sık görülen semptomlar literatür ile uyumlu olarak karın ağrısı ve şişkinlik olarak rapor edildi.

Pelvik bölge hastalıkları için görüntüleme metodu olarak MR kullanımı gittikçe artmaktadır. Genellikle borderline over tümörleri (BOT) ile benign ovaryan lezyonların morfolojik benzerliklerinden dolayı ayırıcı teşhisini yapmak zordur. MR'ın duyarlılığı konusunda yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır (92). Thomassin N ve ark yaptıkları çalışmada (13'ü BOT olan toplam 41 tümörlü hasta) BOT ve benign tümörlerde benzer düzeyde kontrastlanma görülürken, invazive kanserlerde daha yüksek düzeyde kontrastlanma tespit edilmiş. Kontrastlanma yarı ömrü için gereken sürenin benign tümörler için BOT ve invaziv kanserlerden daha uzun olduğu belirlenmiş. Fakat BOT ve invazif kanserler arasında fark saptanamamış (93). Takemori ve ark 14 BOT'ünü dahil ettikleri retrospektif incelemede MR görüntülemenin malign tümörlerinkine benzer olduğunu ve yanlışlıkla invazif kanser olarak teşhis edildiklerini belirtmişlerdir (94). Bazot ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmada (23'ü BOT olan 168 adneksiyal kitleli hasta) BOT için MR görüntülemenin sensitivitesinin %45.5, spesifitesinin %96.1 olduğu rapor edilmiştir (95). Yukarıda belirtilenlerin aksine Van

Vierzen ve ark. 8 vakalık serilerinde MR görüntülemenin, BOT teşhisinde %75 diagnostik doğruluğa sahip olduğu belirtilmiştir (96).

Bizim çalışmamızda hastalarımızın evrelemesi MR görüntülerine dayanarak yapıldı. Fakat borderline over tümörü vakamız yoktu. Bu nedenle post operatif bulğular ile MR görüntülerinin koralasyonu değerlendirilemedi.

Endometrium Kanseri: Endometrium kanseri gelişmiş ülkelerde en sık görülen jinekolojik malignitedir ve insidansı batı tipi hayat paternine bağlı olarak gittikçe artmaktadır (57). Over kanserine benzer şekilde endometrium kanserleri de erken teşhis edildiğinde daha iyi prognoza sahiptirler. Bununla birlikte geç evrede teşhis edilen vakalar kötü prognoz ve daha düşük 5 yıllık yaşam oranlarına sahiptir. Endometrium kanserinin seyri esnasında ortaya çıkan postmenapozal kanama gibi erken semptomların varlığı hastalığın nispeten geç dönemde teşhisine engel olur. Sonuç olarak endometrium kanserli hastaların %70'i stage I malignite olarak erken evrede teşhis edilirler. Geriye kalan %30 luk geç dönemde teşhis edilebilen hastalar ile obezite, diyabet, tamoksifen kullanan meme kanserli hastalar, herediter non polipozis kolorektal kanserli hastalar, fosfat ve tensin homolog gen defekti (Cowden sendromu) gibi endometrium kanseri için yüksek riskli grupta erken teşhise yardımcı olacak güvenilir serum marker ya da markerlarının varlığına ihtiyaç vardır. Endometrium kanserinin teşhisi için kullanılabilecek non invaziv metotların varlığı teşhisin yanısıra, rekürrensin tespitine ve hastalığın tedaviye yanıtını monitörize etmek içinde kullanılabilir. Günümüzde rekürren endomterium kanserleri genellikle ileri evre hastalık olup görüntüleme teknikleri ve klinik semptomların varlığı sayesinde teşhis konulabilmektedir. CA 125 ölçümü stage I endometrium kanserli hastaların %10-20'sinde ve asemptomatik rekürrensli olanların ise sadece %25'inde yükseldiği için genellikle ileri evrede teşhise yardımcıdır. Bu nedenle bütün bu veriler göz önüne alındığında endometrium kanseri için çok daha güvenilir markerlara ihitiyaç vardır (6).

Endometrial kanserli hastaların küçük bir yüzdesi uterus dışına yayılımlı hastalığa sahiptir. Lenfadenektomi yapılan 12333 hastayı kapsayan büyük bir epidemiyolojik çalışmada, hastaların %75'inde uterusa sınırlı hastalık olduğu, sadece %9.9'unda nodal metastaz olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle çoğu merkezde erken evre hastalıklı çoğu hastada cerrahiden önce ultrasonografi dışında herhangi bir

görüntüleme yöntemine gerek duyulmamaktadır. İleri evre hastalık şüphesi olan hastalarda hastalığın yaygınlığını ve lenfadenopati varlığını tespit etmek için MR görüntülemenin uygun olacağı belirtilmiştir (97).

Endometrial kanserli hastaların tedavi başarısındaki en önemli nokta, teşhis esnasında hastanın uygun şekilde evrelemesinin yapılmasıdır. Zamani F ve ark yeni ve eski FIGO evreleme sistemine göre endometrial kanserli hastada myometrial invazyon ve servikal tutulumun değerlendirilmesinde pelvik MR'ın etkinliğini araştırmışlar. 54 endometrium kanserli hastada myometrium invazyon derinliğinin > %50'den fazla olduğu vakalarda MR'ın sensitivitesinin %82.3, spesifitesinin %94.5, diagnostik doğruluğu %90.7, pozitif prediktif değerini %87.5 ve negatif prediktif değerini %92.1 olarak bulmuşlardır. Servikal stromal tutulum için ise sensitivitesinin %54.3, spesifitesinin %100, diagnostik doğruluğu %90.7, pozitif prediktif değerini %100 ve negatif prediktif değerini %89.5 olarak bulmuşlardır (98).

Endometrial karsinomda gadolinium kontrastlı MR ile myometrial invazyonun değerlendirilmesinde gelişmeler kaydedilmesine rağmen halen bu yöntemin duyarlılığı konusunda sıkıntılar vardır. MR ile myometrial invazyonun değerlendirilmesi konusunda çok sayıda çalışma olmasına rağmen lenf nodu metastazının tespitindeki kullanılabilirliği konusunda az sayıda çalışma vardır. Todo Y ve ark, 214 endometrial kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında CA 125, MR görüntüleme, histolojik tip ve histolojik grade'in kombine kullanımın lenf nodu metastazı üzerindeki etkisini araştırmışlar. Preoperatif olarak CA 125, myometrial invazyon derinliği (MR ile ölçülen), volüm indeksi, histolojik tip ve histolojik grade hesaplanmış. Gadoloniumlu MRI ın myometrial invazyonun derinliğini hesaplamadaki sensitivitesi %79.2 ve spesifitesi %74.4 bulunmuş. Serum CA 125 düzeyinin, volüm indeksi ve lenf nodu metastazı için bağımsız risk faktörü olduğu belirtilmiş. Bu çalışmaya dayanarak serum CA 125 düzeylerinin lenf nodu metastazını predikte edebileceği belirtilmiş (99). Bizim çalışmamızda çekilen preoperatif MR görüntülerinde sadece 2 hastada lenf nodu tutulumu tespit edildi. Ancak lenf nodu tutulumu olan hatalar ile olmayanlar arasında ne serum CA 125 ne de HE-4 düzeyleri bakımından fark tespit edilemedi.

Endometrium kanseri için günümüzde erken teşhis konusunda yardımcı olabilecek klinik kullanımda serolojik veya biyokimyasal marker yoktur. Pelvik

malignitelerde teşhis için en sık kullanılan tümör markerı CA 125 dir. Fakat endometrial kanser için belirlenmiş cut off sınırı yoktur. CA 125'in endometrial kanserde teşhis konusunda prediktivitesini tespit edebilmek ve kullanılması gereken cut off değerinin tayini için çok sayıda çalışma yapılmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların ölçülen serum değerleri dikkate alınarak CA 125 için > 25 U/mL, HE-4 için > 63 pmol/l cut off olarak hesaplanmıştır.

Endometrum kanserli hastaların %70'i erken evre de teşhis edilmesine rağmen, bu erken evrede teşhis edilen hastaların %15-20'sinde hastalık nüks eder. Literatürde, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye cevabını değerlendirmek için tümör markerı olarak CA 125'in prognostik önemini araştıran çalışmalarda çelişkili sonuçlar vardır. Bazı raporlarda preoperatif yükselmiş olan CA 125 seviyelerinin kötü survey için bağımsız prognostik faktör olduğunu söylerken, CA 125 seviyeleriyle hastalığın yaygınlığı arasında korelasyon olmadığını söyleyen raporlar da vardır (72). Bizim çalışmamızda literatür ile uyumlu olarak endometrial kanserli hastalar ile sağlıklı kontrollerin serum CA 125 seviyeleri arasında fark tespit edilemezken, kanserli hastaların HE-4 düzeyleri kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Fakat erken evre (66.7 pmol/L, (37-161)) ile geç evre hastalık (109 pmol/L, (52-197)) arasında karşılaştırma yapıldığında, HE-4 düzeylerinde, hastalığın yaygınlığına paralel artışın olmadığını tespit ettik.

Alcazar JL ve ark 50 endometrial kanserli hastada serum CA 125 seviyeleri ile myometrial invazyon derinliği arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Transvajinal ultrasonografik olarak 35 vakada (%70) invazyon derinliği %50 den az iken 15 vakada %50 den fazla invazyon tespit edilmiş. CA 125'in derin invazyonlu hastalarda yüzeyel invazyonlu olanlardan daha yüksek tespit edilmiş (p= 0.002) (100).

Bizim çalışmamızda hastaların MR görüntüleme ile myometrial invazyon derinliği tespit edildi. Myometrial invazyon derinliğinin dercesi ile hastaların preopertaif CA 125 ve HE-4 seviyeleri arasında istatistiksel ilişki tespit edilemedi.

Wook Kim B ve ark nın CA 125'in endometrial kanser teşhisindeki rolünü araştırdıkları çalışmada, 238 kanserli ve 596 sağlıklı kontrolda CA 125 düzeyleri ölçülmüş. Kontrollerin ortalama CA 125 değerleri (14.1 U/mL) ile endometrial kanserli hastaların ortalama değeri (42.0 U/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit

edilmiş (p< 0.001) (101). Bizim çalışmamızda ise endometrial kanserli hastaların ortalama CA 125 değeri ile sağlıklı kontrol hastalarının ortalama CA 125 değeri arasında anlamlı fark tespit edilememiş. Yani bizim çalışmamıza göre CA 125'in endometrium kanserinde teşhis amacıyla tümör markerı olarak kullanılabilirliği yoktur.

Chen Y ve ark. 120 endometrial kanserli hastada preoperatif CA 125 değerlerinin proğnoz ile olan ilişkisini araştırmışlar. Hastaların ortalama CA 125 seviyesi 63.5 U/mL (6.1-677.0 U/mL) olarak hesaplanmış. CA 125 için cut off değerini 40 U/ mL olarak kabul etmişler. CA 125 yüksekliğinin (> 40 U/mL) daha yüksek grade ve stage (p< 0.001), myometrial invazyon derinliği (p< 0.001), lenf nodu metastazı (p=0.004) ve lenfo vasküler tutulum varlığı (p=0.002) ile korele olduğu belirtilmiştir. 5 yıllık yaşam ve rekürrensiz yaşam oranları CA 125 değeri < 40 U/ ml olanlarda, > 40 U/mL olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur (p< 0.001) (102).

Ebina ve ark yaptıkları çalışmada serum CA 125 seviyelerinin endometrium kanserinde paraaortik lenf nodu metastazı için önemli risk faktörü olduğunu belirtmişler (24, 24-8). Yine Powell ve ark., CA 125 seviyelerindeki > 35 U/mL artışın ekstrauterine hastalık varlığını predikte edeceğini ve endometrial kanserli hastalarda kötü prognozun güçlü prediktörü olduğunu belirtmişlerdir (57, 103).

Bizim çalışmamızda CA 125 düzeyinin yukarıdaki çalışmaların aksine ne lenf nodu metastazı ne de myometrial invazyon derinliği ile ilişkisinin olmadığını bulduk. Ancak ilginçtir ki bizim çalışmamızda CA 125 düzeyleri ile lenfovasküler alan invazyonu arasında ilişki tespit edildi. Tabi hastalığın kendisinin varlığı ile CA 125 düzeyi arasında ilişkinin olmayıp sadece LVİ yönünden anlamlı bulunması çelişki gibi görünmektedir. Ancak bizim için öncelikli olan hastalığın varlığı ile CA 125 ilişkisidir ki bunu anlamlı bulmadık. Hasta sayımızın az olması daha büyük ölçekli çalışma grubunda bunun çalışılması durumunda belki bu tezat giderilebilecektir.

Yıldız A ve ark, 147 endometrial kanserli hastada preoperatif CA 125 seviyelerinin tümör evresi, histolojik tip ve lenf nodu pozitifliğiyle olan ilişkisini incelemişler. CA 125'in cut off değerini tespit etmek için, 20 IU/mL ile 35 IU/mL karşılaştırılmış. Yüksek CA 125 seviyelerinin ileri evre hastalık ve lenf nodu metastazı ile korelasyon gösterdiğini, cut off olarak 20 U/mL kabul edildiğinde CA 125'in

sensitivitesinin %75, spesifitesinin ise %69.5, pozitif prediktif değerinin %80.6, negatif prediktif değerinin ise %84.9 olduğunu belirtmişler. Yüksek CA 125 seviyelerinin ileri evre hastalık ve lenf nodu metastazı ile korele olduğu bulunmuş ($p< 0.001$). Lenf nodu tutlumlu 26 hastanın 18'inde (%69.2) serum CA 125 seviyeleri 35 U/mL nin üzerinde iken, bu vakaların 23'ünde (%88.5) CA 125 20 IU/mL nin üzerinde tespit edilmiş. Bu nedenle lenf nodu tutlumu için CA 125 in en iyi cut off değerinin 20 IU/ ml olduğu belirtilmiş. 147 hastanın 99 tanesi FIGO evre I, 48'i FIGO evre II,III,IV olup, 99 FIGO evre I'in 18'inde, 48 ileri evre hastalıklının da 38'inde CA 125 > 20 IU/ml olarak tespit edilmiş. CA 125 in 20 IU/ml cut off değeri kullanıldığında erken ve geç evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş ($p=0.001$). Cut off değeri 35 IU/ml kullanıldığında 99 FIGO evre I li hastanın 12 sinde, 48 ileri evre hastanın 35 inde yüksek CA 125 yüksek tespit edilmiş. CA 125 in 35 IU/ml cut off değeri kullanıldığında erken ve geç evre arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiş ($p=0.001$). Fakat ileri evre hastalığın tespitinde CA 125 için 20 veya 35 cut off değerinin kullanımının istatiksel olarak önemsiz olduğu tespit edilmiş ($p> 0.05$). Bu çalışmanın ışığında CA 125'in endometrial kanserde faydalı bir test olduğunu ve ileri evre hastalık için önemli bir bağımsız prediktör olabileceğini belirtmişler (57).

Choi YS ve ark, 42 endometrium kanseri hastasında, preoperatif CA 125 seviyesinin hastalığın yaygınlığının tespitinde faydalı olup olamayacağını ve bu bakımdan optimal cutt off değerini araştırmışlar. CA 125 seviyeleri ile ileri evre, tümör çapı, derin myometrial invazyon, ekstrauterin hastalık ve lenf nodu metastazı arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki olduğunu bulmuşlar. Ekstrauterin hastalık için en iyi cut off değerinin 30 IU/ml, lenf nodu metastazı için en iyi cut off değerinin ise 50 IU/ml olduğunu, bu değerler kullanıldığında ekstrauterin hastalık için sensitivitenin %80, spesifitenin %73, lenf nodu metastazı için bu değerler kullanıldığında sensitivtenin %100, spesifitenin %87 olduğu rapor edilmiş (105).

Hoon Chung ve ark, 92 endometrium kanseri hastasını dahil ettikleri çalışmalarında preoperatif serum CA 125 seviyelerinin hastalığın yaygınlığını değerlendirmedeki önemini araştırmışlar. Artmış CA 125 seviyelerinin ileri evre hastalık, lenf nodu metastazı, myometrial invazyon derinliğindeki artış ve pozitif peritoneal sitoloji ile korele olduğu bulunmuş. Lenf nodu metastazının CA 125 yüksekliğinde en önemli etken olduğu tespit edilmiş. Bu çalışmada CA 125 seviyesi <

28.5 U/ml oluşunun yüksek olan hastalara göre hastalıksız 5 yıllık survey ihtimalinin daha fazla olduğunu belirtmişler (106).

Nicklin J ve ark nın preoperatif CA 125 değerleri bilinen 657 endometrial kanserli hastanın dahil edildiği çok merkezli prospektif randomize çalışmada erken evre endometrial kanserde ekstrauterin yayılımın tespitinde CA 125'in kullanılabilirliği değerlendirilmiş. Cut off değeri 30 U/ml olduğu çalışmada ortalama preoperatif serum CA 125 değeri 14 U/ml olarak bulunmuş. Genel olarak sadece 98 hastada (%14.9) CA 125 değeri yüksek tespit edilmiş. Ekstrauterin yayılım tespit edilen 116 hastanın ise 36 tanesinde (%31) CA 125 yüksek tespit edilmiş. Preoperatif CA 125 seviyeleri stage I hastalıklı hastalarla karşılaştırıldığında ekstrauterin yayılımlı olanlarda anlamlı olarak yüksek bulunmuş ($p< 0.0001$). Cut off 30 U/ mL kabul edildiğinde sensitivitesinin %31, spesifitesinin %88.5, pozitif prediktif değeri %36.7 ve negatif prediktif değeri %85.7 olarak bulunmuş. Buna dayanarak 30 U/ ml nin üstünde CA 125 değerlerinin erken evre hastalıkta ekstrauterin yayılım varlığı için risk faktörü olabileceğini vurgulamışlardır (107).

Hsieh CH ve ark 124 endometrial kanserli hastayı dahil ettikleri çalışmalarında CA 125 seviyesinin cerrahi evrelemede kullanılabilirliğini araştırmışlar. CA 125 düzeyindeki artışın ileri evre, tümör büyüklüğü, myometrial invazyon derinliği, lenf nodu metastazı ile korele olduğu tespit edilmiş ($p< 0.05$) Lenf nodu negatif hastalarda ortalama CA 125 değeri 23 U/ ml (11-94 U/ml) iken, lenf nodu pozitif hastalarda 94 U/ml (17-363 U/ml) bulunmuş. Bu iki grup arasında CA 125 sevileri bakımından istatistiksel anlamlı ilişki tespit edilmiş ($p< 0.001$). Lenf nodu metastazının CA 125 seviyelerindeki artış üzerinde en önemli etken olduğu rapor edilmiş (108).

Bizim çalışmamızda, yukarıdaki Yıldız, Choi, Hoon Chung ve Hsieh in çalışmasının aksine tümör boyutu, hastalığın evresi yani yaygınlığı, lenf nodu tutulumunun tespitinde CA 125'in prediktif değeri olamdığı sonucuna varıldı. ROC analizi ile sensitivitesinin %76, spesifitesinin %45 ile anlamsız düzeyde olduğunu tespit ettik. Fakat yukarıdaki çalışmaların aksine, CA 125'in klinik pratikte sıkça kullanılmasına rağmen, günümüzde endometrial kanser için yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip tümör markerı olmadığını belirten yayınlarda vardır.

Kim HS ve ark. 413 hastayı içeren çok merkezli çalışmalarında preoperatif CA 125 in endometrial kanserdeki önemini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda serum CA 125 değerinin prognostik faktörlerin çoğunu predikte etmede faydalı olmadığı, orta yada yüksek preoperatif riskli hastaların seçimine katkıda bulunmayacağı ve adjuvan radyoterapiye ihtiyaç duyabilecek intermediate-yüksek riskli hastaların seçiminde ek katkı sağlamadığını belirtmişler (10).

Takac I ve ark 64 endometrial kanserli hastada lenf nodu metastazı ile serum CA 125 seviyelerinin ilişkisini incelemişler. 5 hastada (%7.8) pelvik yada paraaortik lenf nodu metastazı tespit edilirken, 59 hastada (%92.2) lenf nodu metastazı tespit edilmemiş. Cut off değerinin 30 IU/ml olarak kabul edildiği çalışmada lenf nodu metastazı olan tüm hastalarda CA 125 normal sınırlarda iken, metastaz olmayan 8 hastada normalin üstünde tespit edilmiş. Geri kalan 51 hastada CA 125 seviyeleri normal sınırlardaymış. Buna dayanarak endometrial kanserli hastalarda CA 125 seviyelerinin lenf nodu metastazını predikte etmede ek fayda sağlamayacağı belirtilmiştir (109).

Endometrium kanserinde erken teşhise yardımcı olmak için CA 125 in yerine kullanılabilecek veya onunla kombine kullanıldığında prediktivitesini arttırabilecek yeni markerlar araştırılmıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda en fazla tecrübe sahibi olunan marker HE-4 dür.

Bignotti E ve ark 138 endometrial kanserli ve 76 sağlıklı kontrolün dahil edildiği çalışmalarında serum HE-4 düzeylerinin diagnostik ve prognostik önemini araştırmışlar. HE-4'ün endometrial kanserli hastaların erken teşhisi için uygun ve sensitif serum markerı olduğunu ayrıca endometrium kanseri tedavisinde klasik olarak kullanılan serum markerı olan CA 125 ile kıyaslandığında daha iyi diagnostik performansa sahip olduğu belirtilmiştir (110).

Moore ve ark 171 endometrial kanserli hasta (122 stage I, 17 stage II, 26 stage III ve 6 tane stage IV) ve kontrol olarak 156 sağlıklı postmenapozal kadının dahil edildiği çalışmalarında serumda CA 125, HE-4, soluble mesotelin related peptid, CA 72-4 düzeyleri çalışmışlar. Ortalama CA 125 ve HE-4 düzeyleri sağlıklı bireylere göre tüm endometrial kanserli hastalarda artmış olduğu tespit edilmiş ($p< 0.0001$). Sağlıklı bireylerle tüm evre kanserlerin karşılaştırıldığında %95 spesifitede, HE-4'ün %45.5, CA

125'in %24.6 sensitiviteye sahip olduğu tespit edilmiştir. Yalnızca stage I hastalar ile sağlıklı kontroller karşılaştırıldığında ortalama CA 125 (p= 0.0001) ve HE-4 (p< 0.0001) seviyelerinde artış tespit edilmiş. Her hasta için ayrı olarak değerlendirildiğinde CA 125'e kıyasla hem stage I (p=0.0007), hem de tüm kanser stagelerinde (p=0.0009) HE-4'ün daha yüksek ROC-AUC'e sahip olduğu tespit edilmiştir. HE-4'ün sensitivitesinin diğer tüm markerlar içerisinde %90 spesifitede, sensitivitesini stage I için %48.4, stage II-IV için %71.4 ve tüm evreler kombine edildiğinde %55 olarak bulmuşlar. Buna dayanarak tek marker olarak, hem erken hem de geç evre endometrium kanseri için HE-4'ün en güvenilir marker olduğunu belirtmişler. CA 125 tek başına %95 spesifitede stage I için %50.1, stage II-IV için %24.6 duyarlılığa sahip olduğu tespit edilmiş. HE-4'e CA 125 ilavesinin stage II-IV hastalar için yalnız başına HE-4'e göre daha fazla duyarlılığa (ROC-AUC değerleri %86.6- %83.3) neden olurken, stage I (%76.7) ve tüm stage kombinasyonları değerlendirildiğinde (ROC-AUC %78.7- %79.4) ek üstünlük sağlamadığı tespit edilmiştir. Stage I hastalarda CA 125'e kıyasla HE-4'ün sensitivitede %17.1 lik artış sağladığı bildirilmiştir. Bu veriler ışığında HE-4'ün endometrium kanseri teşhisinde günümüze kadar tespit edilmiş en sensitif marker olduğunu belirtmişler. Ayrıca erken evre endometrial kanserlerde CA 125'e kıyasla daha sensitif olduğu belirtilmiştir (6, 111).

Mutz-Dehbalaie I ve ark nın endometrial kanserde HE-4 ün bağımsız prognostik faktör olarak kullanılabilirliğini araştırdıkları çalışmalarında 183 endometrial kanserli hastanın HE-4 (ortalama 81 pmol/ml, range 24-1358 pmol/l) ve CA 125 seviyelerini ölçmüşler. Teşhis esnasında hastaların 96'sında (%52.5) CA 125 normal değerin (> 35 U/ml) üzerindeymiş. Hastaların 135 (%73.8) inde iki markerın herhangi birisi ya da her ikisi de yüksek ölçülmüş. Ancak serum CA 125 ve HE-4 düzeyi ile histoloji, grade, risk durumu ya da lenfatik metastaz arasında istatiksel anlamlı ilişki tespit edilememiş. CA 125 ile FIGO evresi arasında ilişki (p< 0.001) tespit edilirken, ortalamanın üzerinde serum HE-4 seviyelerinin daha çok derin myometrial invazyon (p=0.010) ve ileri yaşla ilişkisinin olduğu (p< 0.001) rapor edilmiş (72).

Bizim çalışmamızda da Bignotti'nin çalışmasına benzer şekilde endometrial kanserli hastalarda anlamlı düzeyde HE-4 artışı tespit edildi. Fakat bizim çalışmamızda Moore'nun çalışmasının aksine ve Mutz-Dehbalai'nin çalışması ile uyumlu olarak HE-4 düzeyi ile evre, tümör boyutu, ekstrauterin yayılım arasında ilişki tespit edilemedi.

Ancak teşhis açısından CA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanımın herhangi birisinin tek başına kullanımına göre sensitivite ve spesifiteyi arttırdığı görüldü.

Sonuç olarak, erken evrede teşhis için acilen yeni teknolojilere ihtiyaç duyulan over ve endometrium kanseri için HE-4 tarama amacıyla kullanılabilecek serum tümör markerıdır. Bu her iki kanserin teşhisinde kullanılabilecek testin klinik olarak hem çok sayıda hastada gereksiz cerrahiyi önleyebilecek hem de erken teşhis imkanı sağlayabilecek düzeyde yüksek spesifiteye sahip olması gerekir. Bu nedenlerden dolayı herhangi birisinin tek başına kullanımına göre CA 125 ve HE-4'ün birlikte kullanımı klinik olarak daha faydalı olacaktır.

6. **SONUÇLAR**

1- Evresine bakılmaksızın over kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum CA 125 değeri bakımından anlamlı fark tespit edildi (p= 0.0001).

2- Evresine bakılmaksızın over kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum HE-4 değeri bakımından anlamlı fark tespit edildi (p= 0.0001).

3- Histolojik olarak seröz ve non seröz over tümörleri arasında serum HE-4 düzeyleri bakımından anlamllı farklılık tespit edildi (p= 0.02).

4- Erken evre ve geç evre over kanseri hastalarının serum CA 125 düzeyleri arasında anlamlı düzeyde farklılık var iken (p= 0.001), HE-4 düzeyleri bakımından anlamlı farklılık tespit edilemedi (p= 0.1)

5- Over kanseri hastalarının tümör boyutu ile serum CA 125 ve HE-4 düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi (p> 0.05)

6- ROC analizi uygulandığında, over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin CA 125 değerleri arasında anlamlı ilişki varlığı tespit edildi (p< 0.0001).

7- ROC analizine göre CA 125'in over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında

%80 sensitive ve %62.5 spesifiteye sahip olduğu tespit edildi.

8- ROC analizi uygulandığında, over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin HE-4 değerleri arasında anlamlı ilişki varlığı tespit edildi (p< 0.0001).

9- ROC analizine göre HE-4'ün over kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında %80 sensitive ve %92.5 spesifiteye sahip olduğu tespit edildi.

10- Her iki markerın birlikte kullanımın ayırıcı tanıdaki etkinliğine bakıldığında sensitivite artarken (%95), spesifitenin azaldığı (%52.5) gözlendi.

11- Evresine bakılmaksızın endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum CA 125 değeri bakımından anlamlı fark yoktu (p> 0.05).

12- Evresine bakılmaksızın endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontroller arasında serum HE-4 değeri bakımından anlamlı fark tespit edildi (p< 0.05).

13- Erken evre ve geç evre endometrium kanseri hastaları arasında serum CA 125 ve HE-4 düzeyleri bakımından anlamlı fark yoktu ($p > 0.05$)

14- Endometrium kanseri hastalarının tümör boyutu ile serum CA 125 ve HE-4 düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$)

15- Endometrium kanseri hastalarında lenf nodu pozitif olanlar ile negatif olanlar arasında serum CA 125 ve HE-4 düzeyi arasında anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$)

16- Endometrium kanseri hastalarında lenfovasküler alan invazyonu olanlar ile olmayanlar arasında CA 125 düzeyi bakımından anlamlı ilişki tespit edildi ($p < 0.05$)

17- Endometrium kanseri hastalarında lenfovasküler alan invazyonu olanlar ile olmayanlar arasında HE-4 düzeyi bakımından anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$)

18- Endometrium kanseri hastalarında MR görüntülemesine göre myometrial invazyon olanlar ile olmayanlar arasında serum CA 125 ve HE-4 düzeyi bakımından anlamlı ilişki tespit edilemedi ($p > 0.05$)

19- ROC analizi uygulandığında, endometrim kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin CA 125 değerleri arasında anlamlı ilişki yoktu ($p > 0.05$).

20- ROC analizine göre CA 125'in endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında %77 sensitive ve %45 spesifiteye sahip olduğu tespit edildi

21- ROC analizi uygulandığında, endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin HE-4 değerleri arasında sınırda anlamlı ilişki varlığı tespit edildi ($p = 0.08$).

22- ROC analizine göre HE-4'ün endometrium kanseri hastaları ile sağlıklı kontrollerin ayırıcı tanısında %57.7 sensitive ve %77.5 spesifiteye sahip olduğu tespit edildi.

23- Her iki markerın birlikte kullanımın ayırıcı tanıdaki etkinliğine bakıldığında sensitivite artarken (%88.5), spesifitenin azaldığı (%30) gözlendi.

KAYNAKLAR

1- Togashi K. Ovarian cancer: the clinical role of US, CT, and MRI. Eur Radiol. 2003;13 (4): 87-104.

2- Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. Maturitas. 2010;67(1):46-53.

3- Zacharakis D, Thomakos N, Biliatis I, Rodolakis A, Simou M, Daskalakis G, Bamias A, Antsaklis A. Ultrasonographic markers and preoperative CA-125 to distinguish between borderline ovarian tumors and stage I ovarian cancer.Acta Obstet Gynecol Scand. 2013;92(3):285-92.

4- Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, Malinowski DP, Fischer TJ, Berchuck A.Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence.Gynecol Oncol. 2008;110(3):374-82.

5- Perissinotti A, Paredes P, Vidal-Sicart S, Torné A, Albela S, Navales I, Martínez-Román S, Pahisa J, Pons F. Use of SPECT/CT for improved sentinel lymph node localization in endometrial cancer. Gynecol Oncol. 2013;129(1):42-8.

6- Li J, Dowdy S, Tipton T, Podratz K, Lu WG, Xie X, Jiang SW. HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. Expert Rev Mol Diagn. 2009;9(6):555-66.

7- Gadducci A, Tana R, Cosio S, Genazzani AR. The serum assay of tumour markers in the prognostic evaluation, treatment monitoring and follow-up of patients with cervical cancer: a review of the literature.Crit Rev Oncol Hematol. 2008;66(1):10-20.

8- Kruse V, Cocquyt V, Borms M, Maes A, Van de Wiele C. Serum tumor markers and PET/CT imaging for tumor recurrence detection. Ann Nucl Med. 2013; 27(2): 97-104.

9- Farias-Eisner G, Su F, Robbins T, Kotlerman J, Reddy S, Farias-Eisner R. Validation of serum biomarkers for detection of early- and late-stage endometrial cancer. Am J Obstet Gynecol. 2010; 202(1):73.

10- Kim HS, Park CY, Lee JM, Lee JK, Cho CH, Kim SM, Kim JW. Evaluation of serum CA-125 levels for preoperative counseling in endometrioid endometrial cancer: a multi-center study. Gynecol Oncol. 2010; 118(3): 283-8.

11- Sala E, Rockall AG, Freeman SJ, Mitchell DG, Reinhold C. The added role of MR imaging in treatment stratification of patients with gynecologic malignancies: what the radiologist needs to know.Radiology. 2013;266(3):717-40.

12- Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:73-79

13- Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, Hecht JL. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas.Cancer Res. 2005;65(6):2162-9

14- Tessitore A, Gaggiano A, Cicciarelli G, Verzella D, Capece D, Fischietti M, Zazzeroni F, Alesse E. Serum biomarkers identification by mass spectrometry in high-mortality tumors. Int J Proteomics. 2013; doi: 10.1155/2013/125858. [Epub ahead of print]

15- Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. Int J Gynecol Cancer. 2012;22 (7): 1106-12.

16- Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of surveillance, epidemiyology and end results program data. Am J Obstet Gynecol 154:639, 1995.

17- Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. Cancer 1993;71:517-523

18- John EM, Whittemore AS, Harris R, et. Al. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of seven US case-control studies: epithelial ovarian cancer in blacak woman. J Natl Cancer Inst 85: 142, 1993.

19- Greene MH, Clark JW, Blavney DW. Epidemiyology of ovarian cancer. Semin Oncol 11:209, 1984.

20- Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki AM. Epidemiyology and aetiology of ovarian cancer. Cancer Semin Oncol 18: 177, 1991.

21- Rossing MA, Daling JR, Weiss NS, et al. Ovarian tumors in a cohort of infertile women. N Engl J mEd 331:771, 1994.

22- Ayhan A, Dursun P. Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti.; 2004:930-944

23- Struewing JP, Hartge P, Wacholder S, Baker SM, Berlin M, McAdams M, Timmerman MM, Brody LC, Tucker MA. The risk of cancer associated with specific mutations of BRCA1 and BRCA2 among Ashkenazi Jews. N Engl J Med 1997;336:1401-1408

24- Miki Y, Swensen J, Shattuck-Eidens P, et al. A strong candidate for the breast and ovarian cancer susceptibility gene BRCA1. Science 266: 66, 1994.

25- Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;92:232-239

26- National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment and follow-up. April 5-7, 1994. Gynecol Oncol 55: S4, 1994.

27- Scully RE. Tumors of the ovary and maldeveloped gonads. Atlas of tumor pathology 3rd series, Washington DC 1994.

28- Morrow C, Townsend D. Tumors of the ovary: Neoplasm Derived from Coelemic Epithelium. In: Morrow C, Townsend D eds, Synopsis of Gynecologic Oncology. New York: John Wiley & Sons Inc; 1987:257

29- Changes in definition of clinical staging for carcinoma of the cervix and ovary. Am J Obstet Gynecol 156: 236, 1987.

30- Sorbe B. Prognostic importance of the time interval from surgery to chemotherapy in treatment of ovarian carcinoma. Int J Gynecol Cancer 2004;14:788-793

31- Di Re F, Baiocchi G, Fontanelli R, Grosso G, Cobellis L, Raspagliesi F, di Re E. Systematic pelvic and paraaortic lymphadenectomy for advanced ovarian cancer: prognostic significance of node metastases. Gynecol Oncol 1996;62:360-365

32- Bookman MA, Ozols RF. Factoring outcomes in ovarian cancer. J Clin Oncol 14:325, 1996.

33- Ryan AJ, Susil B, Jobling TW, Oehler MK. Endometrial cancer. Cell tissue res.2005;322:53- 61.

34- Whitaker GK, Lee RB, Benson WL**:** Carsinoma of the endometrium in young women. *MilitMed* **1986**;151:25.

35- Tsikouras P, Bouchlariotou S, Vrachnis N, Dafopoulos A, Galazios G, Csorba R, von Tempelhoff GF. Endometrial cancer: molecular and therapeutic aspects. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2013. doi:pi: S0301-2115(13)00061-4. [Epub ahead of print]

36- Parker SL, Tong T, Bolden S, Wingo PA**:** Cancer statistics, **1996.** CA *Cancer J Clin* 1996;46:5-28.

37- Kulac I, Usubutun A. Microscopic lesions of fallopian tubes in endometrioid carcinoma of the endometrium: How effective are the macroscopic tubal sampling techniques? J Gynecol Oncol. 2013;24(2):114-9.

38- Parazzini F. La Vecchia C. Bocciolone L. Franceschi S. The epidemiology of endometrial cancer. Gynecol Oncol. 1991;41: 1.

39- Purdie DM, Green AC. Epidemiology of endometrial cancer. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. 2001;15(3):341-54.

40- Nyholm NCV, Neilsen AL, Norup P. Endometrial cancer in postmenapousal women with and without previous estrogen replacement treatment: Comparision of clinical and histopathological characteristics. *Gynecol Oncol* **1993;** 49:229-35.

41- Kurman RJ, Kaminski pf, Norris HJ. The behavior of endometrial hyperplasia: a long term study of 'unterated' hyperplasia in 170 patients. *Cancer* **1985;** 56:403-12.

42- Okaro E. Bournew T. Sporadic abnormal vaginal bleeding. Current Obstetrics and Gynecology 2002;12: 334- 340.

43- Ayhan A**.** Endometrium kanserleri: Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1. baskı, Ankara **1996;** (12): 963-7.

44- Chambers JT. Chambers SK. Endometrial sampling: When? Where? why? With what? Clin. Obstet. Gynecol. 1992; 35: 28- 39.

45- Zucker PK, Kasdon EJ, Feldstein ML. The validity of Pap smear parameters as predictors of endometrial pathology in menopausal women. *Cancer* **1985;** 56:2256-63

46- Pecorelli S. Revised FIGO staging for carcinoma of the vulva, cervix, and endometrium. Int J Gynaecol Obstet. 2009;105(2): 103–104.

47-Chen SS, Rumancik WM, Spiegel G. MRI in stage 1 endometrial adenocarcinoma. *ObstetGynecol* **1990;** 75:274.

48- Vargas HA, Akin O, Zheng J, Moskowitz C, Soslow R, Abu-Rustum N, Barakat RR, Hricak H The value of MR imaging when the site of uterine cancer origin is uncertain. Radiology. 2011;258(3):785-92.

49-Klug PW, Leitner G. Gegenüberstellung vaginal-sonographhischer und histologischer Befunde am Endometrium. *Geburtshilfe Frauenheilkd* **1989;** 49:797.

50-Gordon MD. Ireland K. Pathology of hyperplasia and carcinoma of the endometrium. Semin. Oncol. 1994;21: 64- 70.

51-Morrow CP, Bundy BN, Kumar RJ. Relationship between surgical-pathological risk factors and outcome in clinical stages 1 and 2 carcinoma of the endometrium A Gynecol Oncol Group Study.*Gynecol Oncol* **1991;** 40:55.

52- Barakat RR. Gilewski TA. Almadrones L. Effect of adjuvant tamoxifen on the endometrium in women with breast cancer: a prospective study using office endometrial biopsy. J. Clin. Oncol. 2000;18:3459- 3463.

53- International Federation of Gynecology and Obstetrics: Annual report on the results of treatment of gynecologic cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1989**;** 28: 189-90.

54- Schink JC, Lurain JR, Wallemark CB, Chemiel JS: Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factorfor lymph node metastasis. *Obstet Gynecol* **1987;** 70:216-9.

55- Gusberg SB**:** Diagnosis and principles of treatment of cancer of the endometrium. In: Gusberg SB, Shingleton HM, Deppe G, eds. Female genital cancer. New York: Churchill 337-60, **1988.**

56- Fanning J, Evans MC, Peters AJ, et al. Endometrial adenocarcinoma histologic subtypes: clinical and pathologic profile. Gynecol. Oncol. 1989; 32: 288- 291.

57- Yildiz A, Yetimalar H, Kasap B, Aydin C, Tatar S, Soylu F, Yildiz FS.Preoperative serum CA 125 level in the prediction of the stage of disease in endometrial carcinoma.Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2012;164(2):191-5.

58- Abeler VM, Kjorstad KE, Berle E. Carcinoma of endometrium in Norway: a histopatological and prognostic survey of total population. Int. J. Gynecol. Cancer. 1992;2: 9-32.

59- Garg G, Morris RT, Solomon L, Toy EP, Kruger M, Clary K, Munkarah A, Wright JD. Evaluating the significance of location of lymph node metastasis and extranodal disease in women with stage IIIC endometrial cancer.Gynecol Oncol. 2011; 123(2):208-13.

60- Lurain JR. The significance of positive peritoneal cytology in endometrial cancer. Gynecol Oncol 1992; 46:143- 144.

61- Martin JD, Hahnel R, McCartney AJ. The effect of estrogen receptor status on survival in patients with endometrial cancer. Am. J. Obstet. Gynecol. 1983:147; 322324.

62- Moore DH, Fowler WC, Walton LA. Morbidity of lymph node sampling in cancer of uterine corpus and cervix. Obstet. Gynecol. 1989; 74: 180- 184.

63- Takeda M, Sakuragi N, Okamoto K, Todo Y, Minobe S, Nomura E, Negishi H, Oikawa M, Yamamoto R, Fujimoto S. Preoperative serum SCC, CA125, and CA19-9 levels and lymph node status in squamous cell carcinoma of the uterine cervix. Acta Obstet Gynecol Scand. 2002; 81(5):451-7.

64- Waldman TA. Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. Waldman TA,Herberman RB (eds). Cancer Medicine. Philadelphia:Lea and Febirger;1990. 1068-82.

65- Gadducci A, Cosio S, Carpi A, Nicolini A, Genazzani AR. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. Biomed Pharmacother. 2004; 58(1): 24-38.

66- Bast RC, Feenay N, Lazarus H: Reactivity of a monocional antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981;68(5): 1331-1337

67-Van der Burg NL, Lammes FB, van Putten WLJ: Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of the CA 125 during induction chemotherapy. Gynecol Oncol 1988;30(3):307-12

68-Hekim N, Kaleli S. Jinekolojik Onkoloji,Jinekolojik onkolojide Tümör belirteçleri. In: Atasü T.Aydınlı K(eds).Jinekolojik Onkoloji. 2. ed. İstanbul: Logos yayıncılık;1999: 85-101.

69- Yüce K. Jinekolojik kanserlerde Tümör belirleyicileri (Tumor Marker). In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Cağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.

70-Van Nagell JR. Tumor markers in gynecologic malignancies. In: Griffiths CT, Fuller AF,eds. Gynecologic Oncology. Boston: Martinus Nijhoff Publishers. 1983:63- 79.

71- Hough CD, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. Cancer Res 2000;60(22):6281-7.

72- Mutz-Dehbalaie I, Egle D, Fessler S, Hubalek M, Fiegl H, Marth C, Widschwendter A. HE4 is an independent prognostic marker in endometrial cancer patients. Gynecol Oncol. 2012; 126(2): 186-91.

73- Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellström KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma.Cancer Res. 2003;63(13):3695-700.

74-Wang K, Gan L, Jeffery E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. Gene 1999;229(1-2):101-8.

75- Bingle L, Cross SS, High AS, Wallace WA, Rassl D, Yuan G, Hellstrom I, Campos MA, Bingle CD. WFDC2 (HE4): a potential role in the innate immunity of the oral cavity and respiratory tract and the development of adenocarcinomas of the lung.Respir Res. 2006;7:61

76- Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM, Nikolic L, Markovic I, Atanackovic J. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis.Int J Gynecol Cancer. 2012;22(2):238-44.

77-Anastasi E, Giovanna Marchei G, Viggiani V, Gennarini G, et al. HE4:a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. Tumor Biol 2010;31(2): 113-9.

78-Moore RG, Bast RC Jr. How do you distinguish a malignant pelvic mass from a benign pelvic mass? Imaging, biomarkers, or none of the above. J Clin Oncol. 2007; 25:4159–4161.

79- Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, Refai AN. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. Asian Pac J Cancer Prev. 2010;11(1):111-6.

80- Moss EL, Moran A, Reynolds TM, Stokes-Lampard H. Views of general practitioners on the role of CA125 in primary care to diagnose ovarian cancer.BMC Womens Health. 2013;13(1):8.

81- DeSouza NM, O'Neill R, McIndoe GA, Dina R, Soutter WP. Borderline tumors of the ovary: CT and MRI features and tumor markers in differentiation from stage I disease. Am J Roentgenol. 2005;184:999–1003.

82- Valentin L, Jurkovic D, Van CB, Testa A, Van HC, Bourne T, et al. Adding a single CA-125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009;34:345–54.

83- Mury D, Woelber L, Jung S, Eulenburg C, Choschzick M, Witzel I, Schwarz J, Jaenicke F, Mahner S. Prognostic and predictive relevance of CA-125 at primary surgery of ovarian cancer.J Cancer Res Clin Oncol. 2011; 137(7): 1131-7.

84- Steffensen KD, Waldstrøm M, Brandslund I, Jakobsen A. Prognostic impact of prechemotherapy serum levels of HER2, CA125, and HE4 in ovarian cancer patients.Int J Gynecol Cancer. 2011; 21(6): 1040-7.

85- Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, Hellstrom KE. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. Cancer Lett. 2010;296(1):43-8.

86-Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the

detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecol Oncol. 2008; 108:402–408.

87- Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, Setälä M, Härkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Poutanen M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. Br J Cancer. 2009;100(8):1315-9.

88- Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. Clin Chem. 2011; 57(11): 1534-44.

89- Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, Fink D, Heinzelmann-Schwarz V. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. Gynecol Oncol. 2011; 121(3): 487-91.

90- Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease.Int J Gynecol Cancer. 2012;22(6):1000-5.

91- Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, Rose P, Wilson S, Clements A, Mant D, Kehoe ST, Austoker J: Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. *BJOG* 2008, 115(8):1008–1014.

92- Morotti M, Menada MV, Gillott DJ, Venturini PL, Ferrero S. The preoperative diagnosis of borderline ovarian tumors: a review of current literature.Arch Gynecol Obstet. 2012; 285(4): 1103-12

93- Thomassin-Naggara I, Bazot M, Daraı¨ E et al (2008) Epithelial ovarian tumors: value of dynamic contrast-enhanced MR imaging and correlation with tumor angiogenesis. Radiology 248:148–159

94- Takemori M, Nishimura R, Hasegawa K (2002) Clinical evaluation of MRI in the diagnosis of borderline ovarian tumors. Acta Obstet Gynecol Scand 81:157–161

95- Bazot M, Nassar-Slaba J, Thomassin-Naggara I et al (2006) MR imaging compared with intraoperative frozen-section examination for the diagnosis of adnexal tumors; correlation with final histology. Eur Radiol 16:2687–2699

96- Van Vierzen PB, Massuger LF, Ruys SH et al (1998) Borderline ovarian malignancy: ultrasound and fast dynamic MR findings. Eur J Radiol 28:136–142

97- Chan JK, Cheung MK, Huh WK, et al. Therapeutic role of lymph node resection in endometrioid corpus cancer: a study of 12,333 patients. Cancer 2006;107(8):1823–1830.

98- Zamani F, Goodarzi S, Hallaji F, Zamiri A, Deilami T, Malek M, Modarress Gilani M. Diagnostic Value of Pelvic MRI for Assessment of the Depth of Myometrial Invasion and Cervical Involvement in Endometrial Cancer: Comparison of New Versus Old FIGO Staging. Iran J Radiol. 2012; 9(4): 202-8.

99- Todo Y, Sakuragi N, Nishida R, Yamada T, Ebina Y, Yamamoto R, Fujimoto S. Combined use of magnetic resonance imaging, CA 125 assay, histologic type, and histologic grade in the prediction of lymph node metastasis in endometrial carcinoma. Am J Obstet Gynecol. 2003; 188(5): 1265-72.

100- Alcázar JL, Jurado M, López-García G.Comparative study of transvaginal ultrasonography and CA 125 in the preoperative evaluation of myometrial invasion in endometrial carcinoma. Ultrasound Obstet Gynecol. 1999; 14(3):210-4.

101- Kim BW, Jeon YE, Cho H, Nam EJ, Kim SW, Kim S, Kim YT, Kim JH.Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte. J Obstet Gynaecol Res. 2012; 38(1): 48-56.

102- Chen YL, Huang CY, Chien TY, Huang SH, Wu CJ, Ho CM.Value of pre-operative serum CA125 level for prediction of prognosis in patients with endometrial cancer. Aust N Z J Obstet Gynaecol. 2011; 51(5): 397-402.

103- Ebina Y, Sakuragi N, Hareyama H, et al. Para-aortic lymph node metastasis in relation to serum CA 125 levels and nuclear grade in endometrial carcinoma. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2002;81:458–65.

104- Powell JL, Hill KA, Shiro BC, Diehl SJ, Gajewski WH. Preoperative serum CA12-5 levels in treating endometrial cancer. Journal of Reproductive Medicine 2005; 50:585–90.

105- Choi YS, Koh SB, Ahn JY, Yi CM, Shin IH, Lee TS. Usefulness of preoperative CA 125 level in decision making of lymphadenectomy in endometrial cancer patients. Korean Journal of Obstetrics and Gynecology 2005;48(12):2877–87.

106- Hoon Chung H, Weon Kim J, Park NH, Song YS, Kang S-B, Lee HP. Use of preoperative serum CA-125 levels for prediction of lymph node metastasis and prognosis in endometrial cancer. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica 2006;85: 1501–5.

107- Nicklin J, Janda M, Gebski V, Jobling T, Land R, Manolitsas T, McCartney A, Nascimento M, Perrin L, Baker JF, Obermair A; LACE Trial Investigators.The utility of serum CA-125 in predicting extra-uterine disease in apparent early-stage endometrial cancer.Int J Cancer. 2012;131(4):885-90.

108- Hsieh CH, ChangChien CC, Lin H, Huang EY, Huang CC, Lan KC, Chang SY. Can a preoperative CA 125 level be a criterion for full pelvic lymphadenectomy in surgical staging of endometrial cancer? Gynecol Oncol. 2002; 86(1): 28-33.

109- Takac I, Gorisek B. Serum CA 125 levels and lymph node metastasis in patients with endometrial cancer.Wien Klin Wochenschr. 2006;118(2): 62-5.

110- Bignotti E, Ragnoli M, Zanotti L, Calza S, Falchetti M, Lonardi S, Bergamelli S, Bandiera E, Tassi RA, Romani C, Todeschini P, Odicino FE, Facchetti F, Pecorelli S, Ravaggi A. Diagnostic and prognostic impact of serum HE4 detection in endometrial carcinoma patients.Br J Cancer. 2011;104(9):1418-25.

111- Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, Granai CO, Bast RC Jr, Lu K. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. Gynecol Oncol. 2008; 110(2): 196-201.

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

Endometrium ve Over Kanserinde Mr Görüntüleme İle Serum He4 Ve Ca125 Düzeylerinin Hastalığın Yaygınlığını Değerlendirmedeki Önemi

Dr. Emsal Pınar TOPDAĞI YILMAZ

Uzmanlık Eğitimine Başlama Tarihi : 12.09.2008
Uzmanlık Eğitimini Bitirme Tarihi : 04.07.2013
Uzmanlık Sınavı Tarihi : 04.07.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Yakup KUMTEPE

Jüri üyesi : Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ

Jüri üyesi : Yrd.Doç. Dr. Mehmet YILMAZ

Jüri üyesi : Prof.Dr.Hacı Ahmet ALICI

Jüri üyesi : Prof.Dr. Nesrin GÜRSAN

Doç. Dr. Bünyamin BÖREKÇİ
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

TEMMUZ 2013
ERZURUM