



BİRÜNİ

LABORATUVARI



OVER TÜMÖRLERİNDE YENİ BİR TÜMÖR BELİRTECİ

HE4

Over kanseri; kadınlarda görülen en sık beşinci kanser türüdür ve jinekolojik kanserler arasında da ikinci sıklıkta görülmektedir. Dünyada yılda 190.000 yeni over kanseri olgusuna tanı konduğu tahmin edilmektedir. (1,2) Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 289.000 kadın over kisti ya da pelvik kitle nedeniyle hastaneye yatırılmaktadır. Şüpheli over kanseri için cerrahi girişim arttığından, Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tüm kadınların % 10'unun, şüpheli over kanseri için operasyona girme olasılığı vardır. (3) Ancak bu kadınların yalnızca küçük bir yüzdesinde epitelyal over kanseri saptanacak ve kapsamlı bir cerrahi sınıflama ve agresif sitoredüktif cerrahi gerekecektir. Ne yazık ki over kanserli hastaların yarısından daha azı uzman olan jinekolojik onkolojistler veya cerrahlar tarafından ameliyat edilir ve uygun, yeterli sitoredüktif cerrahi tedavi görmüş olurlar. (4,5)

Over kanserlerinin erken tanısı güçtür ve yüksek

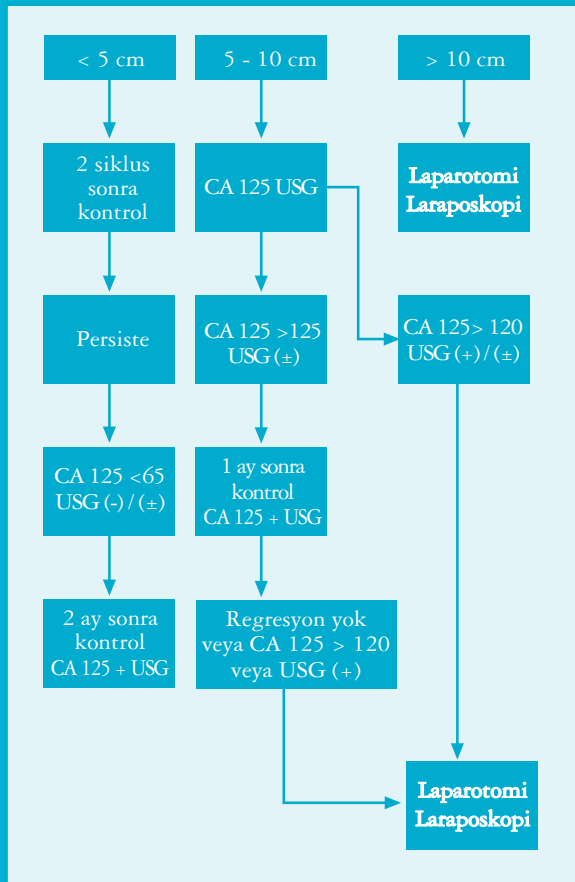
spesifitede, tek bir tarama testi için araştırmalar devam etmektedir. Olguların %75'ine ileri evrelerde tanı konabilmektedir. (1,6,7) Over kanserinde prognoz, büyük ölçüde tanı sırasında saptanabilen hastalığın yaygınlık derecesine bağlıdır. Erken evrede ve lokal hastalık saptanan olguların 5 yıl yaşama şansı, uzak metastaz saptanan olgulardan 3 kez daha fazladır. Ancak hastaların yalnızca 1/ 4'ünde, tanı sırasında hastalığın lokalize olduğu görülmektedir. Lokal hastalıkta sağkalımın oldukça iyi olması nedeniyle erken tanı ve tarama testleri çok önemlidir. (1,6)

Pelvik muayene, ultrasonografi ve CA125 ölçümü tanı için en sık kullanılan yöntemlerdir. Pelvik muayene; over kanseri taramasında standart olmasına rağmen 4-6 cm olarak ölçülen kitlelerin belirlenmesindeki sensitivitesinin % 67 olması nedeni ile değeri sınırlıdır. 15 yıllık sürede yapılan 18.753 pelvik muayenede yalnızca 6 over kanseri saptanması bu metodun

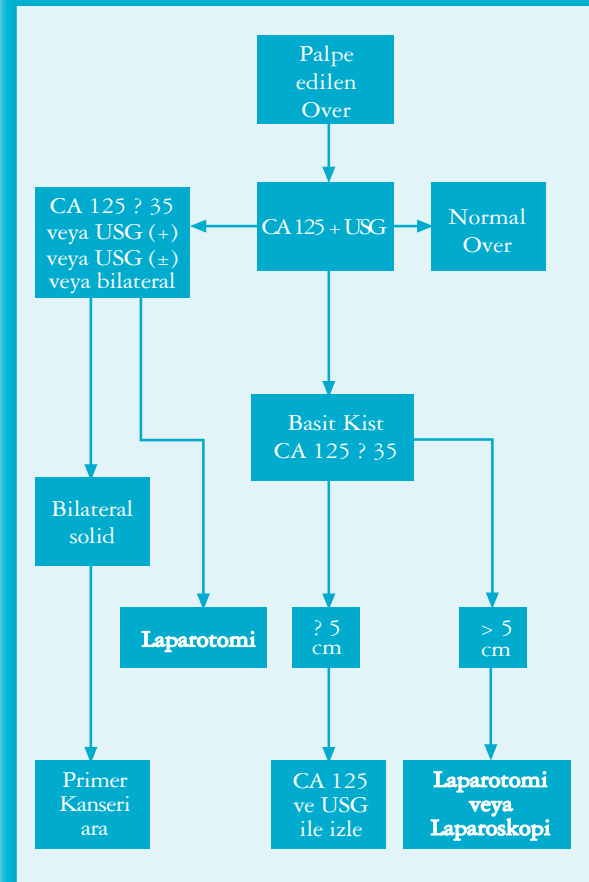
over kanseri taramasındaki yetersizliğini göstermektedir. (1)

Transvaginal ultrasonografinin sensitivitesinin iyi olmasına rağmen spesifitesinin yeterli olmaması kullanımını kısıtlamaktadır. Son yayınlarda transvaginal ultrasonografinin Renkli Doppler ile spesifitesinin artabildiği bildirilmiştir. Transvaginal ultrasonografi, yıllık olarak yapıldığında hastalığın daha erken evrede belirlenmesini sağlayabilir. Fakat over hacminin normal olduğu olgularda, over kanserini belirlemede etkili değildir. Benign over tümörlerini malign tümörlerden ayıran kesin bir sonografik kriter olmadığı için sonografi ile benign-malign ayırımı %53-88 oranında doğru yapılabilmektedir.(8)

CA125 epitelyal over kanserlerinin taramasında kullanılan bir tümör belirteçidir. Ancak tek başına tümör belirteci olarak CA125'in sensitivitesi ve spesifitesi, hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlarda düşüktür. CA125 bir çok jinekolojik ve non jinekolojik durumda yükselir. Bunları ayırmak için spesifitesi yeterince yüksek değildir. Epitelyal over kanserlerinin yaklaşık % 20'sinde normal sınırlar içerisinde bulunması da sensitivitesinin azalmasına neden olmaktadır. Özellikle premenopozal dönemde, bir çok yaygın jinekolojik hastalıkta yükselme eğilimi göstermesi nedeniyle test sonuçlarının dikkatle değerlendirilmesi gerekir. (9,10)



Şekil 1 Menapoz öncesi dönemde kistik, unilaterale adneksiyal kitleye yaklaşım algoritması (6)



Şekil 2 Menapoz sonrası dönemde kistik, unilaterale adneksiyal kitleye yaklaşım algoritması (6)

CA125'in Yüksek Olabildiği Durumlar

Jinekolojik Nedenler

Endometriosis
Fibroidler
Hemorajik over kisti
Menstrüasyon
PID (Akut)
İlk trimester gebelik

Gastrointestinal/Hepatik

Akut pankreatit
Kolit
Kronik aktif hepatit
Siroz
Divertikülit

Malign Hastalık

Mesane
Meme
Endometrium
Akciğer
Karaciğer
Nonhodgkin lenfoma
Over
Pankreas

Sebebi bilinmeyen

Perikardit
Poliarteritis Nodosa
Renal Hastalık (kreatinin >2)
Sjögren Sendromu
SLE

CA125 epitelyal over kanserlerin % 80'inde yüksek olarak saptanır. Ancak Evre I olguların yalnızca % 40- 50'sinde yüksektir. Tersine CA125'in yüksek olduğu hastaların çoğunda over kanseri söz konusu olmayabilir. Over kanserine spesifite açısından yanlış pozitiflikler nedeni ile over kanserinde tarama amacıyla kullanımını kısıtlıdır. Sağlıklı kadınların % 1-4'ünde CA125, eşik değer kabul edilen 35 U/mL'nin üzerindedir. (1)

CA125 dışında bir çok yeni tümör belirtecinin over kanserinde arttığı saptanmıştır.(10) Bunlar osteopontin, CA72-4, EGFR, ERBB2 (Her-2), Activin ve İnhibindir. Son zamanlarda SMRP ve HE4 adlı iki tümör belirteci daha bulunmuştur. Pelvik kitleli hastalarda bu

belirteçler ve bunların kombinasyonları çeşitli çalışmalar ile araştırılmıştır. Osteopontin klinik olarak yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip değildir. CA125 ile kombinasyonunda da CA125'i tamamlayıcı bulunmamıştır. Osteopontin, CA125 ve HE4 'ün üçlü kombinasyonu CA125 ve HE4'ün ikili kombinasyonundaki sensitiviteyi yalnızca %1.7 oranında arttırmıştır. CA125 ile CA72-4'ün kombinasyonu tek bir belirteç gibi sınırlı bir sensitiviteye sahiptir. CA72-4, CA125 ve HE4 ile birleştirildiği zaman CA125 ve HE4 ikili kombinasyonu üzerinde % 2.4'lük bir artış göstermiştir.(10) Mc Intosh ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CA125'in tek başına SMRP'den daha yüksek bir sensitiviteye sahip

	Benign Hastalık n = 166 Mean (median)	Over Kanseri n = 67 Mean (median)	p değeri (a)
HE4 (pM)	50 (40)	544 (231)	< 0.0001
CA125 (U/mL)	67 (14)	645 (264)	< 0.0001

Tablo 1: Benign hastalık ve over kanserinde HE4 ve CA125 düzeyleri

(a) *Wilcoxon rank sum (Mann-Whitney) test p-value*

olduğunu saptadılar. SMRP'nin CA125 ve HE4 ile kombinasyonu CA125 ve HE4 ikili kombinasyonu ile elde edilen sensitiviteyi geliştirmemiştir.(11)

HE4; 11 kDa ağırlığında bir proteindir ve epididimal sekretuar protein E4'ün prekürsörüdür. (12) HE4; 2 asidik protein kümesinden ve bir 4 disülfid çekirdekten oluşur. HE4 geni proteaz inhibitörleri ailesindedir, öncelikli olarak reproduktif trakt ve üst solunum yollarında ifade olur. Normal over dokusunda HE4'ün minimal bir üretimi vardır. HE4'ün over kanserlerinde arttığı saptanmıştır. (13,14)

Moore ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; 67 over kanserli ve 166 benign over kitleli hastada tüm bu belirteçler karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; (ERBB2) Her-2 belirtecinin dışında tüm belirteçlerin ortalama değerleri iki grup arasında belirgin olarak farklı bulundu. Tek bir belirteç olarak HE4 % 72.9 ile en yüksek sensitiviteye sahipti ve spesifitesi % 95 bulundu. Özellikle Evre I hastalarında HE4 en iyi tek

belirteçti. Normal serum CA125 düzeyli over kanserli hastaların yarısından fazlasında HE4 düzeyinin yükselmiş olduğu saptandı. Tersine yüksek CA125 düzeyli, benign over kitleli hastaların HE4 düzeyleri normal bulundu. Eşit derecede önem taşıyan bir başka bulguda premenopozal grup hastalar incelendiğinde, HE4, benign tümörleri malign tümörlerden ayırbiliyordu. Bu bulgular HE4'ün CA125'e tamamlayıcı doğasını açıklar ve menopozal durumu gözetmeksizin CA125 ve HE4'ün kombinasyonu, artmış bir sensitivite ile sonuçlanır. CA125' in HE4 ile birleştirilmesi ile spesifite % 95, sensitivite % 76.4 düzeyine yükselmiştir. (Tablo 2) Bu çalışma HE4'ün CA125' e eklenmesinin CA125'in tek başına elde ettiği sensitivite ve spesifiteyi belirgin şekilde arttırdığını göstermiştir. CA125'in % 95 spesifitede, sensitivitesi % 43.3 tür. CA125'in, HE4 ile birleştirilmesi, % 95 spesifitede % 76.4 oranında sensitivite sağlamaktadır. (% 33 sensitivite artışı) CA125 ve HE4 kombinasyonu malignitenin

	Sensitive		
	%90 spesifite	%95 spesifite	%98 spesifite
CA125	% 61.2	% 43.3	% 23.9
HE4	% 77.6	% 72.9	% 64.2
CA125 + HE4	% 80.7	% 76.4	% 71.6

Tablo 2: Tümör belirteçlerinin over kanserinde sensitiviteyi

tanınmasında tek başlarına olduklarından çok daha doğru bir prediktördür.(9,10) HE4'ün CA125 ile birleştirilmesi, CA125'in yükselmediği tümörlü hastalarda, malignitenin saptanmasını sağlamaktadır. CA125' i tek başına kullanan algoritmalar bunu kaçırabilmektedir. Eşit derecede önemle CA125 ile karşılaştırıldığında; HE4 ve CA125 kombinasyonu, ilk evre hastalarda daha yüksek bir sensitiviteye sahiptir.(9,10) HE4'ün tek bir belirteç olarak en yüksek sensitiviteye sahip olduğu ve CA125 ile kombinasyonunun, sensitiviteyi daha da arttırdığı Hellstrom ve arkadaşları tarafından yapılan araştırmada da gösterilmiştir.(14)

Amerikan Kanser Derneği 2010 yılında Amerika Birleşik Devletlerinde 21.880 yeni over kanseri hastası olacağını ve bunların 13.850'sinin ölümle sonuçlanacağını öngördü. Over kanserinin tedavisinde tümörün operasyonla çıkarılması ve kapsamlı cerrahi sınıflama öncelikli tedavi yöntemidir. Erken tanı, optimal cerrahi temizlik ve sınıflama

hayati önem taşımaktadır. IA ve IB epitelyal over kanseri tanısı konmuş kadınlarda yalnız cerrahi tedavi ile sıklıkla kür sağlanabilmektedir. Erken dönem hastalığı olduğu düşünülen kadınların % 30'u cerrahi tedaviyi takiben kemoterapi alırlar. Over kanseri tanısı konmuş kadınlar için cerrahlarının deneyimi ve ilk tedaviyi aldığı kurumlar da morbiditeyi ve hayatta kalma oranlarını etkiler.(10) Evre IA da 5 yıllık yaşam süresi % 86.9, Evre IB de % 71.9 iken evre IV de % 11.1'e düşmektedir.(15) Tüm bu nedenlerle over kanserinin erken tanısı ve operasyon öncesi malignite riskinin bilinmesi çok önemlidir.

Yapılan son çalışmalar; yeni HE4 tümör belirtecinin CA125 ile birleştirilmesinin, CA125'in tek kriter olarak ölçümüne göre sensitiviteye ve spesifiteye çok önemli katkıda bulunduğunu, bu ikili tümör belirteci algoritmalarının over kanserinin erken dönemde tanısı için oldukça yararlı olduğunu göstermektedir.

Kaynaklar

1. [1] - Eren S. Over kanserlerinde tarama yöntemleri. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. Özel sayı (Over) 2003;34 (1):95-101
2. [2] Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. J. Cell Biochem Suppl 1995;23, 200-7
3. [3] Curtin JP. Management of the adnexal mass. Gynecol Oncol 1994;55 (3Pt 2):S42-6
4. [4] Carney ME, Lancaster JM, Ford C, Tsodikov A, Wiggins CL. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecol Oncol 2002;84 (1):36-42.
5. [5] McGowen L, Lesher LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. Obstet Gynecol 1985;65(4):568-72
6. [6] Berkman S. Epitelial over kanserlerinde tanı, prognostik faktörler. Zeynep Kamil Tıp Bülteni. Özel sayı (Over) 2003;34 (1):125-139
7. [7] Lutz AM, William JK, Drescher CW, Ray P, Cochran FV, Urban N, Gambir SS. Early diagnosis of ovarian carcinoma; is a solution in sight? Radiology. 2011 May; 259(2):329-45
8. [8] Disaia JD, Creasman TC: Epitelial Ovarian Cancer in Clinical Gynecologic Oncology edited by Disaia JD, Creasman TC (sixth edition) Mosby, Inc St. Louis, Missouri 11:289,2002.
9. [9] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and Ca125 for the prediction of ovarian cancer in patients with pelvic mass. Gynecologic Oncology 112(2009) 40-46
10. [10] Moore RG, Brown AK, Miller CM, Skates S, Allard JW, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. Gynecologic Oncology 108(2008) 402-408
11. [11] McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, et al. Combining Ca 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2004, 95(1):9-15
12. [12] Wang K, Gan L, Jeffery E, Gayle M, Gown AM, Skelly M, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. Gene 1999; 229(1-2):101-8
13. [13] Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. Lancet Oncol 2006;7(2): 167-74
14. [14] Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res 2003;63(13):3695-700.
15. [15] FIGO Annual Report: Results of Treatment in Gynecological Cancer, Stockholm 1998.

MECİDİYEKÖY

Büyükdere Cad.
Gökfiliz İş Merkezi No: 11 Kat: 3
34387 Mecidiyeköy - İstanbul
Tel. : (212) 217 41 41
Faks : (212) 217 41 10

KADIKÖY

Cemil Topuzlu Cad. Fazilet Sitesi
No: 44 Kat: 2
34726 Çiftelavuzlar - Kadıköy - İstanbul
Tel. : (216) 369 17 67
Faks : (216) 369 01 61

BAKIRKÖY

İncirli Cad. Santral Çıkmazı
Toprak Blokları A-Blok 1-2
34147 Bakırköy - İstanbul
Tel. : (212) 570 88 60
Faks : (212) 570 93 00

ETİLER

Tepecik Yolu
No: 28/A
34337 Etiler - İstanbul
Tel. : (212) 358 51 00
Faks : (212) 358 50 56

NIŞANTAŞI

Valikoncağı Cad. Çam Apt.
No: 161 Kat: 1
34363 Nişantaşı - İstanbul
Tel. : (212) 233 22 95
Faks : (212) 233 38 42

ULUS

Etiler Adnan Saygun Cad. Uydu Sok.
Gündeş Apt. No: 4 Kat: 1
34340 Ulus - İstanbul
Tel. : (212) 287 43 00
Faks : (212) 287 33 83

ERENKÖY

Şemsettin Günaltay Cad.
No: 184/B
34738 Erenköy - İstanbul
Tel. : (216) 411 31 66
Faks : (216) 411 20 61

FINDIKZADE

Millet Cad. Emir Han
No: 55 Kat: 2
34096 Fındıkzade - İstanbul
Tel. : (212) 633 41 42
Faks : (212) 633 49 05

ACIBADEM

Acıbadem Cad. Aydın Apt.
No: 109 Kat: 2
34718 Acıbadem - İstanbul
Tel. : (216) 545 72 72
Faks : (216) 545 74 77

YEŞİLKÖY

İstasyon Cad.
No: 21 Kat: 1
34149 Yeşilköy - İstanbul
Tel. : (212) 662 99 77
Faks : (212) 662 68 00

ÇEKMEKÖY

Aydın Menderes Cad.
Carpe-Diem İş Merkezi Kat: 1
34782 Çekmeköy - İstanbul
Tel. : (216) 642 43 00
Faks : (216) 642 54 84

KEMERBURGAZ

İstanbul Cad.
Artell Forum Çarşısı No: 38/14
34075 Göktürk - Kemerburgaz - İstanbul
Tel. : (212) 322 68 22
Faks : (212) 322 68 28