



1993

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGNİTE DEĞERLENDİRMESİNDE  
Ca125, HE4, BCL2 ' NİN YERİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr.Burcu KISA KARAKAYA**

**ANKARA-2011**



1993

TÜRKİYE CUMHURİYETİ

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGNİTE DEĞERLENDİRMESİNDE  
Ca125, HE4, BCL 2 'NİN YERİ

Dr.Burcu KISA KARAKAYA

TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Ali AYHAN

ANKARA-2011

Bu tez Başkent Üniversitesi araştırma fonu tarafından desteklenmiştir.

Proje No: KA10/62

## TEŞEKKÜR

Kadın Hastalıkları ve Doğum uzmanlık tezimi sunarken, uzmanlık eğitimimde çok önemli yeri olan ve tezimin hazırlanmasında bana yol gösteren, cerrahi teknikleri, cerrahi disiplini, hastalara yaklaşımı öğrendiğim, akademik bakış açısını bana kazandıran tez danışmanım Prof. Dr. Ali Ayhan'a, uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emekleri olan Prof. Dr. Esra Kuşcu'ya, Prof. Dr. Hulusi Bülent Zeynelođlu'na, Prof. Dr. Filiz Yanık'a, Doç. Dr. Göğşen Önalın'a, her zaman yanımda olan Yard. Doç. Dr. Polat Dursun'a, tezimin oluşturulması konusundaki yardımlarından dolayı Biyokimya Ana Bilim Dalı'ndan Yrd. Doç.Dr. Nilüfer Bayraktar ve ekibine, tüm asistan arkadaşlarıma ve klinik çalışanlarına, C Blok 6. Kat hemşirelerine, tüm intörn arkadaşlarıma, tezime katılan hastalara, benim günlere gelmemi sağlayan, her zaman sevgi ve desteği ile arkamda olan babama, anneme, kardeşlerime sonsuz teşekkür ederim. Asistanlık sürecimin sonlarında intrauterin bana eşlik eden ve gebeliğim boyunca beni hiç üzmeyen kızıma sonsuz teşekkürler.

Dr.Burcu KISA KARAKAYA

## ÖZET

Adneksial kitle klinik pratikte sık karşılaşılan bir problemdir. Preoperatif dönemde kitlelerde benign malign ayrımının yapılması tedavi yaklaşımı açısından çok önemlidir. Malign adneksial kitlelerinin büyük çoğunluğunu epitelyal over kanserleri oluşturur. Erken evrelerde cerrahi ile kür sağlanabilirken, ileri evrelerde hastaların sağ kalım oranları düşmektedir. Erken evrelerde asemptomatik olup, % 30' una tanı koyulabilmektedir. Günümüzde adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve bir tümör belirteci Ca125'den yararlanılmaktadır. Ancak bu uygulamalar, erken tanıda ve benign adneksial kitleleri ayırt etmekte yetersiz kalmaktadır.

Adneksial kitlelerin tanı ve değerlendirilmesinde en sık kullanılan tümör belirteci Ca-125'dir. İleri evre over kanserlerinin %80-90' ında ve erken evrelerinde %50' sinde yükselmektedir. Ca125 ayrıca benign jinekolojik ve bazı nonjinekolojik hastalıklarda da yükseklenmektedir. Bu nedenle Ca125 tek başına değerlendirmede yetersizdir. Duyarlılık ve seçicilikleri yüksek tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu noktadan yola çıkılarak çalışmamızda adneksial kitlelerin malignite değerlendirmesinde Ca125,HE4,bcl 2 'nin yeri araştırıldı.

Çalışmamız Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde Kasım 2010 ile Mart 2011 tarihlerinde prospektif olarak planlandı, 50 adneksial kitleli hasta ve 30 kişilik kontrol grubunda uygulandı. Preoperatif dönemde alınan numunelerden serumda Ca125,HE4, idrarda HE4,bcl2, tükürükte bcl2 bakıldı. Kan numuneleri antkübital venden alınıp, idrar numuneleri idrar sondasından alınıp, usulüne uygun santrifüj edilip, -80 derecede saklandı. Tükürük numuneleri ise heparinsiz biyokimya tüpü ve pipetler yardımıyla alındıktan sonra usulüne uygun santrifüj edilip -20 derecede donduruldu.

Sonuç olarak serumda Ca125,HE4,idrarda HE4 malign hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu.( $p<0,05$ ). Ca125' in yükseldiği benign durumlarda HE4'ün yükselmediği görüldü. Ca125 ve HE4 kombine edilip ROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algoritması) algoritması oluşturulduğunda postmenapozal malign hastalarda sensitivitesinin%91,7 olduğu görüldü. Tükürükte ve idrarda bcl2 için sonuçlar anlamsız bulundu.( $p>0,05$ ) Ancak daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar kelimeler:** Adneksial kitle, over kanseri, tümör belirteçleri,Ca125,HE4,Bcl2

## ABSTRACT

Adnexial mass is a common problem that can be encountered in clinical practices. It is very important to verify whether the mass is benign or malign in preoperative period in order to be defining the cure period. Most of the malign adnexial mass are belong to epithelial ovarian cancers. For the early stages surgery might be curing but for late stages survival is very low. Epithelial ovarian cancer is asymptomatic for early stages and only 30% of the cases can be diagnosed. Today in the evaluation part of the adnexial masses, pelvic examination, transvaginal ultrasonography and a tumor marker Ca-125 are basic methods. But those are inadequate for early stage diagnoses and to differentiate the benign adnexial masses.

Most commonly using tumor marker in order to diagnose and evaluate the adnexial masses is Ca-125. It is leveled up for 80-90% of late staged ovarian cancers and 50% of early stages. Moreover Ca-125 might be leveled up for some benign gynecologic diseases and also for some nongynecologic diseases. Because of the insufficiency of Ca-125 itself for evaluation, some other tumor markers with high sensitivity and specificity are needed. According to that fact in our study, the importance of Ca-125, HE4 and bcl2 for malignity of adnexial masses are researched.

Study is planned, dissipated and applied on 50 patients with proved adnexial masses and 30 patients as a control group like a prospective study in Başkent University Gynecology Department and Gynecologic Oncology section between November 2010 and March 2011. Ca-125, HE4 in blood serum, HE4, bcl2 in urine and bcl2 in saliva are measured. Blood samples were taken from antcubital ven, urine samples were taken from urine catheter centrifuged well and kept at -80 °C. Saliva samples were taken into biochemical tubes without heparin with the help of pipettes centrifuged and frozen at -20 °C.

As a conclusion, levels of Ca-125, HE4 in blood serum and HE4 in urine are relatively high for malign cases. ( $p < 0,05$ ) Ca-125 is increased for some benign cases but HE4 is stable for same patients. After Ca-125 and HE4 are combined and ROMA algorithm is established, it is shown that sensitivity of those two markers is 91.7% for postmenopausal malign patients. Results for bcl2, both in saliva and urine are meaningless. ( $p > 0,05$ ) It is strictly recommended that if the number of subjects is increased we could result in more meaningful prospective study.

**Key Words: Adnexial mass, ovarian cancer, tumor marker, Ca125, HE4, Bcl2**



# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

TEŞEKKÜR .....	i
ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET(ABSTRACT).....	iii
İÇİNDEKİLER .....	v
KISALTMALAR DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Adneksial Kitleler	
2.2. Malign Over Tümörleri	
2.2.1. İnsidansı Ve Epidemiyolojisi	
2.2.2. Risk Faktörleri	
2.2.3. Hereditör Over Kanseri	
2.2.4. Semptom Ve Bulgular	
2.3. Over Kanseri'nin Erken Tanısı Ve Tarama	
2.4. Yüksek Riskli Grupta Tarama	
2.5. Patoloji	
2.6. Evreleme	
2.7. Tedavisi	

2.8. Prognozu	
2.9. Adneksial Kitlelerde Kullanılan Tümör Belirteçleri	
2.9.1.HE4	
2.9.2.Bcl2	
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	15
3.1.Olgu Seçimi	
3.2.Materyallerin toplanması	
3.3. Tümör Belirteçlerinin Yorumlanması	
4.BULGULAR.....	19
Biyokimyasal değerlendirme ve klinikopatolojik veriler	
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	27
6.KAYNAKLAR.....	32



## **KISALTMALAR DİZİNİ**

HE4: Human Epididymis protein 4

Bcl2: B cell lymphoma 2

Ca125:Cancer antigen 125

LSA: Lipid associated sialic acid

TPA: Tissue polypeptide antigen

CASA: Cancer assoicated serum antigen

Ca15-3:Canser antigen 15-3

Ca19-9:Canser antigen 19-9

Ca72-4:Canser antigen 72-4

CEA: Carcinoembryonik antigen

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics

PPV: Positive predictive value

NPV: Negative predictive value

BRCA1:Breast Cancer Type 1

BRCA2:Breast Cancer Type 2

HNPCC: Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer

SPSS: Statistical Package for the Social Sciences

ROMA: Risk of Ovarian Malignancy Algoritm

rpm(revolution per minute):Dakikadaki devir sayısı

SHE4:Serum HE4, IHE4:İdrar HE4

Ibcl2:İdrar bcl2, Tbc12:Tükrük bcl2

## **TABLolar DİZİNİ**

TABLO 2,1. Malign Over Tumorlerinde Evrelendirme

TABLO 3,1.Grupların Demografik Verileri

TABLO 3,2.Hastaların Klinikopatolojik Olarak Karakteristikleri

TABLO 4,1 Gruplarda. Tumor Belirteçlerinin Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması

TABLO 4,2.Menapoz Durumlarına Göre Hastaların Gruplandırılması

TABLO 4,3.Menapoz Durumuna Göre Grupların Tumor Belirteçleriyle Karşılaştırılması

TABLO 4,4.Gruplarda Tumor Belirteçlerinin birbiriyle Korelasyonunun Karşılaştırılması

TABLO 4,5.Epityyal Over Kanserleinde Ortalamaların Evreye Göre Karşılaştırılması

## **ŞEKİLLER DİZİNİ**

ŞEKİL 4,1. Ca125 in endometrioma, epityyal over kanseri, kontrol grubunda ortalamalarını karşılaştıran mean plot grafiği

ŞEKİL 4,2. Serum HE4 ün endometrioma, epityyal over kanseri, kontrol grubunda ortalamalarını karşılaştıran mean plot grafiği

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Adneksial kitleli hastalarda malignite tespitinde preoperatif değerlendirilme tedavide çok önemlidir. Kitlelerin benign malign ayrımının preoperatif dönemde yapılması, tedavide uygun cerrahinin yapılması, hastaların jinekolog onkologlara refere edilmesini sağlarken, preoperatif malign over tümörlerinin erken evrede teşhisi, hastaların sağ kalım oranlarını artıracaktır. Ancak over kanserlerini erken tanı ve benign adneksial kitlelerden ayırt etmede yeterli değerlendirme yöntemi yoktur. Hastaların % 30-40' ına erken evrede,% 60-70' ine ileri evrede tanı konulmaktadır.(1)Erken evrede tanı konulduğunda 5 yıllık yaşam şansı % 86-90, ileri evrede tanı konulduğunda %30 'dur.(1)İleri evrede tanı konulan bu hastaların ilk beş yılda rekürrens olasılığı %80 'dir. (2)Over kanserini teşhiste kullanılan yöntemler pelvik muayene, transvaginal ultrasonografi ve tümör belirteçleridir. Yıllık pelvik muayene ile erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000 'dir.(3)Sadece transvaginal ultrasonografi ile malign over lezyonlarını saptabilmenin duyarlılığı %48-92 arasında değişmektedir.(4)Pelvik muayene ve transvaginal ultrason adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde oldukça yetersiz kalmaktadır.

Günümüzde over kanserini teşhiste kullanılan en sık tümör belirteci Ca125 'dir. OC 125 monoklonal antikoru kullanılarak serumda saptanan, glikoprotein yapılı bir tümör belirteçidir. Erken evre over kanserlerinin %50'sinde yükselirken, ileri evre kanserlerin %80-90 olguda yükselir.(5) Ayrıca Ca125 benign jinekolojik hastalıklarda ve bazı nonjinekolojik hastalıklarda da yükselebilmektedir. Tek başına kullanıldığında taranan 1000 olgunun bir tanesinde over kanseri tespit edilebilir. Bu nedenle tek başına Ca125 ölçümü erken evre tanı, benign adneksial kitleli hastaları, malignlerden ayırma da yetersiz kalmaktadır.(3)

Ca125' in seçiciliği ve duyarlılığının düşük olması nedeniyle, over tümör antijenlerine karşı geliştirilmiş monoklonal antikolarla çalışan yeni tümör belirteçleri araştırılmaktadır. Bunlar arasında LSA(lipid associated sialic acid),TPA(tissue polypeptide antigen),CASA(cancer assoicated serum antigen),mezotelin, proglobülin sayılırken, bunların erken evrede teşhiste Ca125' e üstünlüğü bulunamamıştır.

HE4' de günümüzde üzerinde en çok araştırılan tümör belirteçidir.HE4 erken teşhiste, benign hastalıkları malign hastalıklardan ayırt etmekte tek başına veya Ca125 ile birlikte umut vaat eden yeni bir glikoproteindir.(HE4 iki adet whey asidik protein birimi ve

dört disülfid çekirdekten oluşan glikoprotein yapılı bir tümör belirteçidir.) Bu yapı epitelyal over kanserli hastalarda sentez edilmekte ve serumlarında bulunmaktadır.(6)HE4 ün malign over kanserli hastalarda Ca125 yükselmeden %32 oranında yükseldiği gösterilmiştir.(7,8).Ca 125 'in aksine benign hastalıklarda HE4 ün yükselmediği görülmektedir. Endometriomaları malign tümörlerden ayırt etmede de kullanılabileceğini gösterilmiştir.(9)Moore ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada adneksial kitleli hastalarda Ca125 ve HE4 kombine edip geliştirdiği ROMA algoritmasıyla, epitelyal over kanserini göstermede %93 doğru tanı değerini olduğunu göstermiştir(10)HE4' ün rekürren hastalıkların erken teşhisinde de Ca125 göre yararlı olduğunu gösteren çalışmalar vardır.(8,11)

Over kanserlerinde erken teşhiste kullanılabilecek tükürük ve idrar gibi noninvaziv olarak hastalardan numune alınabilecek, vücut sıvılarına geçen düşük molekül ağırlıklı belirteçler de araştırılmaktadır.(12.13.14.15)HE4 ve anti-apoptotik bir protein olan bcl2'nin over kanserli hastaların idrarında yüksek olduğu bulunmuştur.(12,13).Bcl2 tüm vücut sıvılarında salınmaktadır ve erken evre over kanserlerinde yeni bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.(12,16).

Bu çalışmanın amacı; adneksial kitlelerde malignite değerlendirmesinde Ca125,HE4 ve bcl2' nin yerini araştırmak, klinik pratikteki önemini vurgulamaktır.

## **2.GENEL BİLGİLER**

### **2.1.Adneksial Kitle**

Adneksial alan, lateralde pelvis yan duvarı ile medialde uterus kornları arasında kalan bölgedir. Anatomik olarak adneksler bilateral overlerden, tubalardan, ligamentum latum ve paraovaryumdaki embriyolojik oluşurlar. Adneksial bir kitle, over dokusunun neoplaziye eğilimi nedeniyle, sıklıkla over kaynaklıdır.

Fonksiyonel over kistleri, polikistik over hastalığı, endometrioma, pelvik inflamatuvar hastalık, tubaovarian abse, adneksial torsiyon, paraovarian kistler, ektopik gebelik, tubal kitleler, ovarian hiperstimülasyon sendromu jinekolojik benign adneksial kitle nedenleridir.

Jinekolojik olmayan adneksial kitle nedenleri kolon kanseri veya divertikülü, adrenal kalıntılar, pelvik böbrek, retroperitoneal kitleler, batın duvarında abse veya hematomdur.

### **2.2.Malign Over Tümörleri**

Overlerde germinal epitelyum, gonadal stromanın germ hücreleri ve mezenkimal hücreler bulunur. Bu hücrelerin her birinden tümör gelişebilir.

#### **2.2.1.İnsidansı Ve Epidemiyolojisi**

Globocan 2008 verilerine göre Dünya’ da 224747 yeni vaka over kanseri tespit edilmiş (6.3.100000), 143163’ ü (3.8.100000) yaşamını kaybetmiştir. Türkiye de ise 1804 over kanserli hasta tespit edilmiş (5.2.100000), 1247’ si (3.7.100000) yaşamını kaybetmiştir. (17). Türkiye’ de kadınlarda kansere bağlı ölümlerde, 5. sırada yer almaktadır.

Over kanseri gelişmiş ülkelerde daha sık görülür. (5) İnsidans açısından ülkeler arasında homojen bir dağılım yoktur. Over kanseri endüstriyel kuzey Avrupa (14.9.100000) ve Amerika (13.3.100000) devletlerinde daha sık görülmektedir. Bunun istisnası Japonya dır. (2.7.100000). (18)

Malign epitelyal over tümörleri özellikle 50 yaşın üzerinde gözlenirler. Ortalama görülme yaşı 59, en sık karşılaşılan yaş grubu ise 63 dür. Epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Bir kadının yaşamı boyunca over kanserine yakalanma riski 1/58(%1,72) ile 1/68(%1,48) arası değişmektedir.(19,20)1985-2002 yılları arasında, over kanseri insidans oranında yıllık % 0,7 azalma izlenmiştir.(20)

### **2.2.2.Risk Faktörleri**

Over kanserini artıran faktörler yaş, beyaz ırk, nulliparite, infertilite, genetik, meme ve endometrium kanseri öyküsüdür.Over kanserini azaltan faktörler ise bir veya daha fazla doğum yapmak, kombine oral kontraseptif kullanımı ve emzirmedir.

Risk faktörlerinin çoğu üreme çağında aralıksız ovulatuvar siklus ile ilişkilidir. Over yüzey epitelinin tekrarlayan stimülasyonunun malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır. Nullipar kadınlarda uzun süre tekrarlayan ovulasyona bağlı over kanseri gelişme riski iki kat daha fazladır.(21)İnfertilite öyküsü olan kadınlar daha fazla risk altındadır. Her canlı doğumla risk azalır, beş doğum yapan kadınlarda risk plato çizer.(22)Emzirme olasılıkla amenoreyi uzatarak koruyucu etki oluşturur.(23)Uzun süreli kullanılan oral kontraseptiflerde ovulasyonu önleyerek over kanseri riskini %50 azaltır. Koruma son kullanımdan itibaren 25 sene kadar sürer.(24)Buna karşılık menopoz sonrası östrojen replasman tedavisi, artmış bir riske sahiptir.(25)

Talk kullanımı, asbestoz, fertilite ilaçları, postmenapozal östrojen kullanımı, hayvansal yağlı dietler, kahve ve alkol tüketimi, kabakulak, rubella, influenza enfeksiyonların over kanserini arttığı, tüp ligasyonu ve histerektominin azalttığına dair tartışmalar sürmektedir. Bazı kanserojenlerin assendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı öne sürülmektedir.Tüp ligasyonu ve histerektominin de over kanserinde koruyucu olmasının nedeni deaynı sebepledir. Düzenli olarak perine bölgesine talk pudrası uygulayan kadınlar artmış bir riske sahiptir.(26,27)

### 2.2.3.Herediter Over Kanserleri

Over kanserlerinin çoğunluğu sporadik olarak görülür. Ancak %5-13 herediter faktörlerle ilişkilidir. Otozomal dominant geçişlidir.

1)Özgül over kanseri ailesi: Epitelyal over kanseri riski en fazladır, oran 1. ve 2. derece akrabalarındaki over kanseri sayısına bağlı olarak artmaktadır. Amerikan kadınlarında, yaşam boyu over kanserine yakalanma riski %1,48-%1,72 arasında değişmektedir.(19,20) Ailede tek bir 1. derece akrabada over kanseri varsa kanser riski %5,ailede 2 tane 1. derecede akrabada over kanseri varsa risk %7' ye kadar çıkmaktadır.(28)Bu tür kanserler sporadik olgulardan 10 yaş daha erken görülürler(29,30)

2)Meme-over kanseri ailesi: Ailede meme ve over kanserli bireyler vardır. Bu sendromla ilgili olarak BRCA1 ve BRCA2 genleri saptanmıştır. bu genler DNA tamirinde görev alırlar.BRCA1 17. Kromozomun kısa kolunda lokalizedir.(17q21).BRCA2 13. kromozomun kısa kolunda lokalizedir.(13q12)BRCA gen mutasyonu olan kadınların yaşamları boyunca meme kanserine yakalanma riski %82 iken, over kanserine yakalanma riski BRCA1 taşıyıcılarında %54,BRCA2 taşıyıcılarında ise %23 dür.(31)Meme kanseri tanısı almış BRCA1 mutasyonu olan olguların over kanseri geliştirme riski 10 yılda %12,7 iken, meme kanseri tanısı almış BRCA2 mutasyonu olan olguların over kanseri geliştirme riski 10 yılda % 6,7 dir.(32)Türkiye' de yapılan bir çalışmada 667 over kanserli hastada BRCA1 nokta mutasyonu bakılmış, aile hikayesi olanlarda BRCA 1 nokta mutasyonu güçlü pozitif bulunmuştur. Sonuçta elde edilen bulgular Türkiye populasyonunda ailesel over kanserlerinde ilk tercih tarama metodu olarak BRCA1'in kullanılabileceği göstermiştir.(33)

3)Herediter Kolorektal Kanseri Ailesi (Lynch II Sendromu):Bu sendromdakolon, over, endometrium, meme ve diğer gastrointestinal ve genitoüriner kanserler görülebilir. HNPPCC kadınların yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanma riski %40-60, over kanserine yakalanma riski %12 dir.(34)Bu sendromda MLH1,MLH2,MSH6 gibi DNA tamir mekanizmasından sorumlu genlerde oluşan mutasyon, Lynch sendromundaki mutasyonların %95 ini oluşturur. (35)

#### **2.2.4.Semptom Ve Bulgular**

Erken evrede genellikle belirti vermezler, ileri evrelerde ise metastazlara bağılı belirtiler ortaya çıkar. Over kanserleri hızlı büyümeleri ve intraperitoneal yayılım göstermeleri nedeniyle yakalandıklarında sıklıkla ileri evrededirler. Hastalarda en sık görülen semptomlar dolgunluk hissi, karında sürekli basınç hissi, gaz gerginliğidir. Abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, iştahsızlık, üriner değişiklikler ve halsizliktir. İleri evre hastalarda asit, abdominal distansiyon ve abdominal sıvının plevral kaviteye transüde olması nedeniyle respiratuar semptomlar ve nefes darlığı artar. Tümörün torsiyon, enfeksiyon veya rüptürüne bağılı akut batın da hastanın ilk başvuru nedeni olabilir.

#### **2.3.Over Kanserinde Tarama**

Over kanserinde arama tarama yöntemleri serviks kanserindeki gibi güvenli ve yeterli değildir. Etkin bir arama tarama yöntemi güvenli, ucuz, noninvaziv olmalı, yüksek duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif prediktif değeri olmalıdır. Bu çerçevede içerisinde over kanserindeki arama tarama yöntemleri pelvik muayene, transvaginalultrason ve tümör belirteçleridir. Pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000' dir.(3)Rutin pelvik muayenede saptanabilen bulgular abdominopelvik kitle, cul-de sac da nodularite ve rektovaginal septum tutulumudur.

Tümör belirtecilerinden Ca125 taramada kullanılır. Erken evrede %50 yüksek olur, evre ilerledikçe bu oran yükselir. Endometriozis, gebelik, enfeksiyon gibi benign durumlarda da yükselebilir.Ca125' in cutt of değeri 35 U/ml dir. Bu cutt off değeri kullanılarak yapılan bir çalışmada duyarlılığı %78, seçiciliği % 82' dir.(5)Bu nedenlerle tek başına kullanıldığında 1000 denegin ancak bir tanesinde over kanseri tespit edebilir.

Transvaginal ultrasonografi adneksial kitlelerin varlığının tespitinde önemlidir. Over hacmi premenapozal kadınlarda 20 metreküp, postmenapozallarda 10 metreküpten büyük olmamalıdır.(36) Kistin duvar kalınlığının artması, septaların olması, papiller projeksiyonlar, solid nodül varlığı, multilokularite, asit varlığı malignite lehine bulgulardır.(37) Sadece USG ile malign over lezyonlarını saptabilmenin duyarlılığı %48-92 arasında değişmektedir.(4)Sadece transvaginal ultrason ile yapılan bir tarama çalışmasında



51550 olgu taranmış,324 olgu opere edilmiş,22 hastaya over kanseri tanısı konmuştur, PPV %6,8' dir.(38)Genel populasyonda sadece tarama amaçlı kullanıldığında pozitif prediktif değeri düşüktür. Pelvik kitlesi olan postmenopozal kadınlarda kullanıldığında ise duyarlılığı %84,seçiciliği % 78 dir. Postmenapozal kadınlarda USG Ca125>65 U/ml ile birlikte kullanıldığında duyarlılığı %92,seçiciliği %96 ya çıkar. (5)Doppler USG de artmış kanlanmanın olması, düşük pulsatilite indeksi de malignite lehine bir bulgudur. Doppler USG de RI<0,4 PI<1,0 ise kitle de anormal kan akım paterni vardır.(39)

Tarama yöntemlerinden hiçbiri tek başına yeterli olmadığı için günümüzde bu yöntemleri kombine eden taramalar yapılmaktadır. Jacops ve arkadaşları 22000 olguyu Ca125 ve transvaginal ultrason ile taradı.41 olgu opere edildi,11 over kanserli hasta tespit edildi. Seçiciliği %99,9,PPV %26,8 olarak bulundu.(40)İngiltere de yapılan üç kollu randomize prospektif çalışmada sadece transvaginal ultrason yapılan hastalar, muayene, Ca125, ultrasonun üçünün birlikte yapıldığı hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır.202638 hastada pelvik muayene, Ca125, transvaginal ultrasonu kombine etmenin PPV %35,1,sadece ultrason ile yapılan taramada PPV %2,8 olarak bulunmuştur.(41)Amerika'da devam etmekte olan diğer tarama çalışmasında da pelvik muayene, Ca125, ultrasonun üçünün birlikte yapıldığı hastalar, kontrol grubuyla karşılaştırılmaktadır. 55-74 yaş arası 34261 sağlıklı kadında yapılmaktadır.10000 kadında yapılan taramada PPV %1,3 olarak bulunmuştur.2014' de uzun dönem sonuçları beklenmektedir. (42)

Günümüzde bu testlerle rutin tarama önerilmemektedir, bu taramanın over kanserlerinde mortalite ve morbiditeyi düşürmediği açıklanmıştır.(43)45 yaş üstü hastalarda yapılan bir çalışmada taramanın sağ kalımı artırdığı gösterilmiştir.(44)Belki de yapılan taramalar postmenapozal hastalarla sınırlandırılmalıdır. Genel populasyonda tarama için yapılan tarama çalışmalarının uzun dönem sonuçları beklenmektedir.

## 2.4.Yüksek Riskli Grupta Tarama

BRCA1 ve BRCA2 için heterozigot olanlar ve HNPCC ailesinden gelenler transvaginal USG ve Ca125 kullanılarak 6 ayda ya da senelik taranmalıdır. Seri Ca125 ölçümü, tek değer Ca125 yüksekliğinden daha değerlidir. Ailesel over kanserini erken evrede yakalamada Ca125 ölçümü diğer tarama yöntemleriyle birlikte kullanıldığında duyarlılık ve seçiciliği artırmaktadır.(45)Bu taramanın over kanserini erken evrede yakalayıp yakalamacağı bilinmemekle beraber mortaliteyi düşürdüğü bilinmektedir. Meme over kanseri ailesinden gelen kadınlarda da genetik mutasyon saptanmasa bile tarama yapılmalıdır.

Ailesel over kanseri ailelerine mensup kadınlarda proflaktik ooferektomi önerilebilir. 40 yaşını geçtikten ve fertilitte isteğini tamamlamasından sonraya ertelenebilir. Proflaktik terimi, çıkarılma sırasında overlerin normal olduğunu belirtmektedir. Ancak proflaktik BSO yapılan kadınların BRCA mutasyon taşıyıcısı kadınların yaklaşık %5 inde cerrahi girişim sırasında sıklıkla saptanmamış mikroskopik over kanseri saptanacaktır.(46)Bu hastalara az da olsa peritoneal karsinomatozis riskinin devam ettiği açıklanmalıdır. Ailesel over kanseri olan kadınlarda histerektomi ve tüp ligasyonunun da koruyucu olduğu ve önerilmesi gerektiği konusunda görüş birliğine varılmıştır.(47) Hastalara 40 yaşına kadar oral kontraseptiflerle korunma önerilebilir. Ancak bu yönde öneride bulunurken artan meme kanseri gelişme riski de göz önünde bulundurulmalıdır.

## 2.5.Patoloji

Overi oluşturan farklı dokulardan köken alabilen over tümörleri, patolojikaçından geniş bir spektrum içinde değerlendirilirler.

1)Çöломik epitelden kaynaklananlar: Seröz, müsinöz, endometrioid, clear cell, brenner, transizyonel hücreli, indifferansiye, mikst olarak ayrılırlar

2)Germ hücrelerinden kaynaklananlar: Disgerminom, teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom, poliembriyoma, koryokarsinom, mikst olarak ayrılırlar.

3)Seks Kord Stromal Tümörler: Granüloza hücreli, sertoli leyding hücreli, ginandroblastom olarak ayrılırlar.

4)Nonspesifik mezenkimden kaynaklananlar: Sarkomlar, lenfomalar

5)Metastatik Tümörler:En sık olarak primeri belli olmayan gastrointestinal sistem kaynaklı adenokarsinomlar görülür. Mide karsinomlarının over metastazları Krukenberg tümörü olarak adlandırılır, genellikle bilateraldir.

Epitelyal tümörler biyolojik davranışlarına göre benign, borderline, malign olmak üzere 3 ana grupta incelenirler.Borderline over tümörleri(düşük malign potansiyelli tümörler)stromal invazyon dışında malign tümörlerin tüm histolojik özelliklerini içerir.

## 2.6.Evrelleme

Over kanserinin evrelemesi cerrahi olarak yapılır. Cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Cerrahi evreleme orta hat insizyon ile yapılmalı ve üst abdomen mutlaka tümörün yayılımı açısından inspeksiyon ve palpasyon ile değerlendirilmelidir.

TABLO 2,1.

MALIGN OVER TÜMÖRLERİNDE EVRELENDİRME (FIGO)
<b>Evre I:Overde Sınırlı Tümör</b>  Ia: Tek overde sınırlı tümör, dış yüzeyde tümör veya malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı yok; kapsül intakt  Ib: Her iki overde sınırlı tümör; dış yüzeyde tümör veya malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı yok; kapsül intakt  Ic: Tek veya her iki overle sınırlı tümör; ancak malign hücre içeren asit veya dış yüzeyde tümör mevcut; veya kapsül yırtılmış
<b>Evre II: Pelvik yayılım gösteren tek veya her iki overle sınırlı tümör</b>  IIa: Uterus ve/veya tüplere yayılım gösteren tümör  IIb: Diğer pelvik dokulara yayılım gösteren tümör  IIc: Tümör evre IIa veya IIb; ancak malign hücre içeren asit veya yıkama sıvısı veya dış yüzeyde tümör mevcut veya kapsül yırtılmış.
<b>Evre III: Pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya retroperitoneal ve /veya inguinal lenf nodu tutulumu mevcut(karaciğer yüzeyinde metastatik implant evre III olarak kabul edilir.</b>  IIIa: Abdominal peritoneal yüzeylerde histolojik olarak kanıtlanmış mikroskopik yayılım; lenf nodu tutulumu yok  IIIb: Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm i aşmayan makroskopik implantlar mevcut; lenf nodu tutulumu yok  IIIc: Abdominal peritoneal yüzeylerde 2 cm üzerinde implantlar mevcut ve /veya retroperitoneal veya inguinal lenf nodları tutulmuş
<b>Evre IV: Uzak metastaz(malign hücre içeren plevral effüzyon veya parankimal karaciğer metastazi evre IV olarak kabul edilir.</b>

Over kanseri tanı konulduğunda sıklıkla ileri evrededir. Malign epitelial over tümörlerinde tanı konulduğunda evreler Evre I % 25-27, Evre II % 17-29,Evre III % 27-40, Evre IV % 17-19 dur.(48).

## 2.7.Over Kanserlerinin Tedavisi

Epitelyal over kanserlerinde tedavisi cerrahidir. Cerrahide amaç erken evrelerde doğru bir cerrahi evreleme yapmak, ileri evrelerde ise maksimum düzeyde tümör çıkartmaktır (sitoredüktif cerrahi, debulking). Hastalığın evresine göre cerrahi sonrası adjuvan kimyasal tedavi planlanır.

## **2.8.Prognostik Faktörler**

Evre, grade, tümör histolojisi, cerrahi sonrası rezidü tümör miktarı ve hastanın yaşı, kişisel prognozda farklılık yaratmaktadır.

## **2.9.Adneksial Kitlelerde Kullanılan Tümör Belirteçleri**

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında niceleyici ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immüoglobülin veya protein yapısında maddelerdir. Ayrıca tümörle ilişkili antijenler, onkogen ve onkogen ürünlerini de içerebilir.(49)İdeal bir tümör belirteci yüksek duyarlılık ve seçiciliğe sahip olmalı, tümör henüz küçükken veya hasta asemptomatikken tümörün tanınmasına ve küratif tedavinin yapılabilmesine olanak sağlamalıdır.(50) Kanserleri erken tanısında kullanılacak tümör belirteçleri güvenli, ekonomik, minimal invazyonla vücudun tüm biyolojik sıvılarında çalışılabilir olmalıdır.

Adneksial kitleli hastalarda en sık kullanılan tümör belirteci Ca125 'dir.Ca125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından 1981 yılında bulunmuş ve bu tarihten itibaren over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlamıştır.(51)Ca 125 yüksek moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Ağırlığının %25 ini karbohidratlar oluşturur. Çölemik epitelyum derivelerinden salgılanır.(52)OC 125 monoklonal antikoru kullanılarak serumda saptanır. Yarılanma ömrü yaklaşık 20 gündür. Ca 125 sınır değeri 35 U/ml dir

Epitelyal over kanserlerinin % 80' inde yükselir, müsinöz tip ve nonepitelyal over kanserlerinde negatif olabilir. Ca125 ileri evre epitelyal over kanserlerin %90-95'inde artarken, erken evrelerde ancak %45-50 artmaktadır.(3)Genellikle düzeyi tümör yüküyle orantılıdır.

Ca125 benign jinekolojik ve nonjinekolojik durumlarda da yükselebilir.Bunlar arasında endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, myom uteri, hepatit, pankreatit, perikardit ve böbrek yetmezliği bulunmaktadır.Ca125 düzeyi menstrüel siklusla birlikte değişmekte, gebelikte özellikle ilk trimesterde serum düzeyi artmaktadır. Ayrıca Ca125

serum seviyesi pankreas kanseri, akciğer kanseri, meme kanseri ve kolorektal kanserlerde de yükselmektedir.(53)

Ca125 in postmenapozal hastalarda kullanımının duyarlılık ve geçerliliği premenapozal hastalara göre daha yüksektir. Çünkü premenapozal hastalarda adneksial kitle sebepleri genellikle benignedir. Postmenapozal hastalarda adneksial kitle var, Ca125>35 ise %80 kitle maligndir, Ca125 <35 ise kitlenin malign olma olasılığı %15 dir.(54) Premenapozal hastalarda benign patolojiler daha sık görüldüğü için Ca125 kullanımının yalancı pozitifliği yüksek, pozitif prediktif değeri düşüktür.(55)

Over kanserlerinde primer sitoredüktif cerrahi öncesi ve sonrasında alınan seri CA-125 değerleri %80-93 olguda klinik takipte, hastalığın progresyon, stabilizasyon ve regresyonda olması ile korelasyon göstermektedir. (56)

Adneksial kitleli hastalarda Ca125'in kullanımındaki kısıtlamaların sebebi jinekolojik ve nonjinekolojik benign durumlarda da yükselebilmesi, müsinöz ve nonepitelyal tümörlerde yükselmemesidir. Ayrıca normal kadınların %1-5 inde yüksek bulunabilir. Bu nedenle duyarlılığı düşüktür.(57,58)

Ca125 dışında üzerinde en çok çalışılan diğer tümör belirteçleri Ca15-3, Ca19-9, Ca72-4, CEA dir. Gadduci ve arkadaşlarının 90 epitelyal over kanserli 254 benign over patolojisi olan hastada Ca15-3, Ca19-9, Ca72-4 preoperatif olarak ölçülmüştür.(59) Epitelyal over kanseri için Ca19-9 un duyarlılığı %35,6, seçiciliği %81,1, Ca15-3 ün duyarlılığı %57,1, seçiciliği %93,9, Ca72-4 ün duyarlılığı %70,2, seçiciliği %91,8 olarak bulunmuştur. Ca19-9 müsinöz tip over karsinomu için yüksek duyarlılık taşımaktadır.(59) Yapılan diğer çalışmalarda Ca125 i yüksek olan hastalarda Ca15-3, Ca19-9, Ca72-4 düzeylerinin ölçülmesinin ek yarar sağlamadığını göstermektedir.(60) CEA ise müsinöz over kanserinin %70'inde ve seröz over kanserinin %35'inde plazma düzeyleri yüksek bulunan diğer bir tümör belirteçidir.(61)

Günümüzde araştırılan diğer tümör belirteçleri LSA (lipid associated sialic acid), TPA (tissue polypeptide antigen), CASA (cancer associated serum antigen), Ovx1, mezotelin, proglobülin, HE4, bcl2 dir. Son yıllarda üzerinde en çok çalışılan tümör belirteci HE4 dür. Özellikle epitelyal over kanserinin erken teşhisinde tek başına ve Ca125 birlikte kullanılabilceği konusunda pek çok araştırma yapılmaktadır.

### 2.9.1.HE4 (Human Epididymis Protein E4)

HE4 11kDa ağırlığında epididimal sekretuar protein E4 ün prekürsörü olan bir proteindir.HE4 geni 20. Kromozomun uzun kolundadır.(62)HE4 iki whey asidik protein zinciri ve dört disülfid çekirdekten yapılmıştır. Epitelyal over kanseri varlığında overden sekrete edilir.HE4 geni koruyucu immünitede görevli proteaz inhibitör ailesinin bir parçasıdır. Reprodüktif sistem ve üst havayollarında sekrete edilir.(63,64)

HE4 over kanserli hücrenin endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinin perinükleer kısmında üretilir.HE4 ekstraselüller dokuya geçerken N-glikozillenerek sekrete edilir. Böylece ağırlığı 20-25 kD olan HE4 over kanserli hastaların kanında tespit edilebilir hale gelmektedir.(6)HE4 ün malign over kanserli hastalarda Ca125 yükselmeden %32 oranında yükseldiği gösterilmiştir.(7)

HE4 immünreaktivitesi en yüksek olarak, genital traktın glandüler epitelyumunu içeren endoservikal glandlar, endometrial glandlar, fallop tüpleri ve bartholin glandında gösterilmiştir.(6,65)

Normal over yüzey epitelyumunda HE4 sekrete edilmez. Ancak metaplastik müllerian epitelden oluşan kortikal inklüzyon kistlerinden HE4 sekrete edilir.(6)HE4 en fazla seröz over kanserinde sekrete edilir. Clear cell ve endometriod karsinomda da yükseldiği görülmüştür.(6,65)HE4 over kanserinin yanı sıra akciğer, endometrial, meme adenokarsinomlarında da sekrete edildiği bilinmektedir. Ancak bu hastaların serumda HE4 yükselmez.(65)

HE4' ün duyarlılığı ileri evre over kanserlerinde Ca125 ile benzerdir ancak seçiciliği benign hastalıklardan over kanserini ayırmada yüksektir. (64)

HE4 sekresyonu sadece erken evre over kanserlerinde değil, aynı zamanda rekürren hastalığın erken bulgusu olarak da kullanılır.(10,11)

### **2.9.2.BCL2 (B cell lymphoma 2)**

Hücre düzeyinde apoptozisi regüle eden bcl2 protein ailesinin üyesidir. Apoptozisi regüle eden apoptotik kaskadın farklı düzeylerinde bcl2 protein ailesi hem proapoptotik hem antiapoptotik proteinleri içerir. Bcl2 aile üyeleri en az bir homolog zincir içerir.(66)Bütün bcl2 ailesi hücre membran kanallarını aktive eder, kanallar Ca selektiftir, endoplazmik retikulum ve mitokondrial membranlarda lokalizedir.(67)Eğer bcl2 endoplazmik retikulumdan Ca, mitokondriden Sitokrom c salamazsa bcl2 antiapoptotik fonksiyon görür. Over kanserlerinin çoğu tipinde bcl2 overden salınır.(68,69)Preklinik çalışmalar bcl2 inhibisyonu yapan oligonükleotidlere ve bcl2 nin küçük moleküler inhibitörlerine odaklanmıştır.(70)Yapılan çalışmalarda bcl2 erken evre over kanserli hastaların idrarlarında yüksek olarak bulunmuştur, yeni bir tümör belirteci olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.(12,16).



### 3.GEREÇ ve YÖNTEM

#### 3.1.Olgu Seçimi

Bu tez çalışması, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'nun bilimsel ve etik açılardan onayı (Onay no:KA10/62) alınarak planlanmıştır. Bu çalışma, Başkent Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'nde Kasım 2010 ile Mart 2011 tarihleri arasında prospektif olarak planlandı, total 80 olguda uygulandı. Bunların 50 'si adneksial kitle, 30'u kontrol grubu olan olguların demografik özellikleri ortalamalar olarak tablo 3,1. de sunuldu.

**TABLO 3,1.Grupların Demografik Verileri**

Demografik Veriler	Adneksial Kitleli Hastalar	Kontrol Grubu
N(sayı)	50	30
Yaş	46,54±17,75(min 19-max 84)	40,5±14,44(min 23-max 73)
Premenapozal	31(%62)	20(%66,6)
Postmenapozal	19(%38)	10(%33,3)
Ca125 U/ml	461,08±970,31	16,08±6,86

Postoperatif patoloji sonuçlarına göre 24 hastamızda malign over tümörü,7 hastamızda borderline over tümörü,18 hastamızda benign over tümörü ve 1 hastamızda da mide kanser metastazı krukenberg tümörü izlenmiştir.24 malign over tümörünün 23 ü epitelyal tümör,1 i nonepitelyal tümördür. Çalışmamızda borderline over tümörleri malign hastalarla birlikte değerlendirilmiştir. Benign hastalarımızın 13 ü endometrioma,1 i dermoid kist,1 i seröz kistadenom,1 i müsinöz kistadenom,1 i torsiyone over kistidir. Hastaların klinikopatolojik karakteristikleri sayı(n) ve % olarak tablo 3,2. de gösterilmiştir.

**TABLO 4.2. Hastaların Klinikopatolojik Olarak Karakteristikleri**

<b>Hastaların Klinikopatolojik Karakteristikleri</b>		
<b>Patoloji</b>	<b>n</b>	<b>% Total</b>
<b>Kontrol (30)</b>		<b>37,5</b>
<b>Malign (25)</b>		<b>31,25</b>
Seröz Adenokarsinom	19	
Müsinöz Adenokarsinom	2	
Endometriod Adenokarsinom	1	
Şeffaf Hücreli Karsinom	1	
Sklerozan Stromal Tümör	1	
Metastatik Karsinom	1	
<b>Borderline (7)</b>		<b>8,75</b>
Seröz Borderline Tümör	3	
Müsinöz Borderline Tümör	4	
<b>Benign(18)</b>		<b>22,5</b>
Endometrioma	13	
Seröz Kistadenom	2	
Müsinöz Kistadenom	1	
Torsiyone Over Kisti	1	
Dermoid(1)	1	

### 3.2.Numunelerin Hazırlanması

Tüm hastalarda preoperatif dönemde hastalardan kan, idrar, tükürük numuneleri alındı. Kan antkübital venden kan alınıp, heparinsiz eppendorf tüpünde 10800 rpm(revolution per minute) de 10 dakika santrifüj edilip elde edilen serum -80 derecede saklandı.İdrar numuneleri idrar sondasından alınıp heparinsiz biyokimya tüpünde 3500 rpm de 15 dakika santrifüj edilip -80 derecede saklandı.Tükürük numuneleri ise diametra saliva collection device'dan temin edilen heparinsiz biyokimya tüpü ve pipetler yardımıyla, hastalardan alındıktan sonra -20 derecede donduruldu.24 saat sonra numuneler eritildi. Vortex yardımıyla karıştırılıp homojenize edildi.3500 devirde 15 dakika santrifüj edilip üstte kalan kısım ayrı bir numune kabına alınarak tekrar -20 derecede donduruldu. Bu işlem tükürüğün viskozitesini kaldırmak için yapıldı.Başkent Üniversitesi Biyokimya Ana Bilim Dalı Laboratuvarında, kanda Ca125,HE4, idrarda HE4 ve bcl2,tükürükte bcl2 bakıldı.

Serumda ölçülen Ca125 değerleri Abbott Architect i2000 cihazında kemilünesan mikropartikül immünoassay (CMIA) yöntemi kullanılarak ölçüldü.Ca125 için U/ml birimi kullanılmıştır.Ca125 için cutt of değer 35 U/ml olarak alınmıştır.

Serum ve idrar HE4 düzeyleri enzim immünometrik assay(EIA)yöntemiyle (Fujirebio Diagnostics, Inc. Sweden) çalışılmıştır.HE4 enzim immünoassay ölçümü HE4 ün C-WFDC zincirindeki iki epitopa karşı direk bağlanan 2H5 ve 3D8 monoklonal antikorları kullanılarak direk sandwich tekniğine dayanan solid faz nonkompetatif bir ölçümdür.HE4 için pikomolar (pM) birimleri kullanılmıştır.HE4 henüz tanısal amaçlı klinik kullanıma girmemiş bir araştırma kiti olduğu için, cutt off değer verilememektedir, HE4 değerleri sağlıklı bireylerin değerleri kullanılarak değerlendirilecektir. İdrar HE4 değerleri idrar kreatinini ölçülerek,HE4 (pM)/idrar kreatinin(mg/dl) oranı alınarak normalize edilerek çalışılmıştır.

Hastaların idrar ve tükürüklerindeki bcl2 değerleri enzyme-linked immunosorbent assay(ELISA; Biovendor)yöntemi kullanılarak çalışılmıştır. Bcl2 değerlerleri için ng/ml birimi kullanılmıştır. Testin sensitivitesi 0,5 ng/ml nin altındadır.

Olguların hastane arşivinde bulunan dosyaları taranarak çalışma için gerekli klinik bilgiler elde edilmiştir. Klinik bilgiler,Ca125,HE4,bcl2 sonuçları ve hastaların nihai patoloji sonuçları ile karşılaştırılarak değerlendirilmiştir.

### **3.3.İstatistiksel Analiz**

Çalışmanın verileri girilerek SPSS 17,0 istatistik paket programı kullanılarak analiz edilmiştir. Kategorik değişkenler sayı ve yüzde; sürekli değişkenler ortalama  $\pm$ SD cinsinden sunulmuştur. Hasta grubunun gravida, değer eşitliği sayıları Krushal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. Grupların menopozal durumu, preopratif dönemde asit varlığı, ROMA ya göre epitelyal over kanseri riski karşılaştırılmasında Ki-kare testi kullanılmıştır. Gruplar arasında Ca125,serum HE4,ıdrar HE4,ıdrar bcl2,tükrük bcl2 düzeylerinin karşılaştırılmasında One-Way Anova testi kullanılmıştır. Tümör belirteçleri arasında korelasyona Pearson Korelasyon analiz yöntemiyle bakılmıştır. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0,05$  olarak belirlenmiştir.

#### 4.BULGULAR

Adneksial kitlesi olan 50 hastayı malign ve benign olarak ayırıp tümör belirteçlerini kontrol grubuyla 3 grup şeklinde değerlendirdik.

Ca 125 malign hastalarda ortalaması  $645,18 \pm 1172$ , benign hastalarda  $133,79 \pm 172,02$ , kontrol grubunda  $16,06 \pm 6,86$  dir. Ca125 malign hastalarda daha yüksektir. (p=0,004)

HE4 serumda malign hastalarda ortalaması  $202,11 \pm 321$ , benign hastalarda  $66,96 \pm 41,46$ , kontrol grubunda  $87,29 \pm 68,43$  dür. HE4 malign hastalarda daha yüksektir. (p=0,041)

İdrarda HE4 malign hastalarda ortalaması  $968,35 \pm 229,68$ , benign hastalarda  $811,72 \pm 265,88$ , kontrol grubunda  $804,59 \pm 259,99$  dür. İdrar HE4 malign hastalarda daha yüksektir. (p=0,022)

İdrarda bcl2 malign hastalarda ortalaması  $1,32 \pm 0,30$ , benign hastalarda  $1,34 \pm 0,25$ , kontrol grubunda  $1,47 \pm 0,12$  dir. İdrar bcl2 kontrol grubunda daha yüksektir. (p=0,044)

Tükrükte bcl2 malign hastalarda ortalaması  $2,64 \pm 2,59$ , benign hastalarda  $2,39 \pm 2,13$ , kontrol grubunda  $2,62 \pm 2,21$  dir. Tükrükte bcl2 gruplar arasında anlamlı fark yoktur. (p=0,044)

**TABLO 4.1. Gruplarda. Tümör Belirteçlerinin Ortalama Değerlerinin Karşılaştırılması**

Grup	Ca125 Median-(Min-Max) ort±SD	SHE4 Median-(Min-Max) ort±SD	IHE4 Median-(Min-Max) ort±SD	I Bcl2 Median-(Min-Max) ort±SD	Tbcl2 Median-(Min-Max) ort±SD
Malign	105,5(7,3-4791) 645,18±1172	61,6(7,6-1362) 202,11±321	1010(24,95-1247) 968,35±229,68	1,43(0,5-1,86) 1,32±0,30	1,52(1,06-12,4) 2,64±2,59
Benign	87(6,3-772) 133,79±172,02	59,38(4,5-152,5) 66,96±41,46	858,5(327-1215) 811,72±265,88	1,44(0,5-1,52) 1,34±0,25	1,7(1,50-10,52) 2,39±2,13
Kontrol	15,9(6,8-38) 16,06±6,86	84(5,6-254) 87,29±68,43	799,50(295-1313) 804,59±259,99	1,49(1,18-1,68) 1,47±0,12	1,64(1-12,4) 2,62±2,21
P=	<b>0,004</b>	<b>0,041</b>	<b>0,022</b>	<b>0,044</b>	0,928

Gruplar arasında Ca125,SHE4,IHE4 için anlamlı fark vardır.( $p<0,05$ )Malign hastalarda Ca125,SHE4,IHE4 daha yüksektir.Ibcl2 içinde anlamlı fark vardır.  $p=0,044$  ancak kontrollerde Ibcl2 daha yüksek bulunmuştur

Hastalarımızın 31 i premenapozal,19 u postmenapozaldir. Hastalarımızdan malign olanların 14 ü(%43,8) premenapozal, 18 i (56,3)postmenapozaldi. Benign olanların 17 si

(%94,4 ) premenapozal,1 i(%5,6) sı postmenapozaldi. Kontrol grubunun 20 si(66,7) si premenapozal,10 u (%33,3)ü postmenapozaldi. Gruplar arasında anlamlı fark vardır.(p=0,002)Malign hastalar daha çok postmenapozaldir.

**TABLO 4.2.Menapoz Durumlarına Göre Hastaların Gruplandırılması**

<b>Gruplar</b>	Premenapozal	Postmenapozal	Bütün Hastalar(n)
<b>BENİGN</b>	17(%94,4)	1(%5,6)	18
Endometrioma	13(%100)	0	13
Diğer benign	4(%80)	1(%20)	5
<b>MALİGN</b>	14(43,8)	18(%56,3)	32
Epitelyal over kanseri	8(%34,7)	15(%65,2)	23
Nonepitelyal over kanseri	0	2(%100)	2
Borderline Tümörler	6(85,71)	1(14,28)	7
<b>KONTROL</b>	20(%66,7)	10(%33,3)	30

Menapoz durumlarına göre hastalar malign, benign, kontrol olarak gruplandırıldığında tümör belirteçleri analiz edildiğinde;

Bütün benign hastalarda Ca125 ortalama değeri 133,79±172,02 U/ml, postmenapozal benignlerde 27,9 U/ml dir. Tüm malign hastalarda Ca125 645,18±1172 U/ml premenapozal malignlerde 203,77±297,39,postmenapozal malignlerde 988,49±1467,67 U/ml dir. Premenapozal hastalarda malign grupta anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p=0,016) p<0,05)

Serum HE4 ortalama değerleri bütün benign hastalarda 66,96±41,46 pM, postmenapozal benignlerde 110,50 pM dir. Tüm malign hastalarda sHE4 202,11±321 pM, premenapozal malignlerde 144,26±353,39 pM, postmenapozal malignlerde 247,11±297 dir. Hem premenapozal hem postmenapozlarda anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,5,p=0,249) p>0,05

İdrar HE4 ortalama değerleri bütün benign hastalarda 811,72±265,88 pM, postmenapozal benignlerde 1200 pM dir. Tüm malign hastalarda sHE4 968,35±229,68 pM, premenapozal malignlerde 975,49±171,86 pM, postmenapozal malignlerde 962,79±271,18 pM dir. Hem premenapozal hem postmenapozelerde anlamlı fark bulunamamıştır.(p=0,078,p=0,145) p>0,05.

**TABLO 4.3.Menapoz Durumuna Göre Grupların Tümör Belirteçleriyle Karşılaştırılması**

Menapoz Durumu		Ca125	SHE4	IHE4
PREMENAPOZAL	Malign	203,77±297,39	144,26±353,39	975,49±171,86
	Benign	140,02±175,20	64,40±41,25	788,88±255,21
	Kontrol	17,45±7,29	88,81±62,36	827,38±260,90
	p	<b>0,016</b>	0,5	0,078
POSTMENAPOZAL	Malign	988,49±1467,67	247,11±297	962,79±271,18
	Benign	27,9	110,50	1200
	Kontrol	13,36±5,20	84,25±82,83	779±270,21
	p	0,088	0,249	0,145

Yapılan çalışmalarda adneksial kitleli hastaların Ca125 ve HE4 değerlerini,menapozal durumuyla kombine ederek ROMA(Risk of Ovarian Malignancy



Algoritm) yı geliřtirmiřtir. ROMA adneksial kitleli hastalarda, dūřuk ve yūysek riskli olarak epitelyal over kanseri için riskini belirlemektedir.(10) Bu algoritmaya gōre ařađıdaki formūllere Ca125 ve HE4 deęerleri yerleřtirilip ROMA deęerleri bulundu.

(1) Premenapozal kadınlar

Prediktif Indeks (PI) = -12.0 + 2.38\*LN[HE4] + 0.0626\*LN[CA125]

(2) Postmenapozal kadınlar

Prediktif Indeks(PI) = -8.09 + 1.04\*LN[HE4] + 0.732\*LN[CA125]

**ROMA deęerinin hesaplanması**

(3) ROMA deęeriyūzdesi % =  $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] * 100$

Premenapozal >12,5 postmenapozal >14,4 yūysek riskli epitelyal over kanseri

Premenapozal <12,5 postmenapozal <14,4 dūřuk riskli epitelyal over kanseri

Çalıřmamızda bu formūle uygun olarak Ca125 ve serum HE4 deęerleri kombine edilip ROMA ya gōre risk belirlendięinde;

Premenapozal grupta incelenen 31 hastanın ROMA ya gōre 19 u dūřuk risk,12 si yūysek risk olarak deęerlendirilmiřtir. Postmenapozal grupta incelenen 19 hastanın 7 si dūřuk risk,12 si yūysek risk olarak deęerlendirilmiřtir.

Malign hastaların ROMA ya gōre değerlendirme yapıldığında yūysek riski gōstermede sensitivitesi %66,7,spesifitesi %38,5 ,PPV 50,NPV 55,6 dır.

Premenapozal malign hastalarda ROMA ya gōre deęerlendirme yapıldıęında yūysek riski gōstermede sensitivitesi 41,7,spesifitesi % 52,6 ,PPV 35,7,NPV 58,8 dır.

Postmenapozal malign hastalarda ROMA ya gōre deęerlendirme yapıldıęında yūysek riski gōstermede sensitivitesi 91,7,spesifitesi % 0,PPV 61,1,NPV 0 dır.

Tūmōr belirteçleri Pearson Korelāsyon Analiz yōntemiyle deęerlendirildi.

**TABLO 4.4.Gruplarda Tümör Belirteçlerinin Birbiriyle Korelasyonunun Karşılaştırılması**

Malign		Ca125	SHE4	IHE4	Ibcl2	Tbcl2
	Ca125		<b>0,039</b>	0,930	0,357	0,742
	sHE4	<b>0,039</b>		0,291	<b>0,024</b>	0,589
	IHE4	0,930	0,291		0,52	0,318
	Ibcl2	0,357	<b>0,024</b>	0,52		0,848
	Tbcl2	0,742	0,589	0,318	0,848	

Malign grupta Ca125 ile serum HE4 arasında pozitif ilişim vardır.  $p=0,039(p<0,05)$

Benign		Ca125	SHE4	IHE4	Ibcl2	Tbcl2
	Ca125		0,132	0,997	0,375	0,670
	sHE4	0,132		0,832	0,361	0,981
	IHE4	0,997	0,832		<b>0,004</b>	0,579
	Ibcl2	0,375	0,361	<b>0,004</b>		0,463
	Tbcl2	0,670	0,981	0,579	0,463	

Benign grupta Ca125 ile serum HE4 arasında ilişim yoktur.  $p=0,132 (p<0,05)$

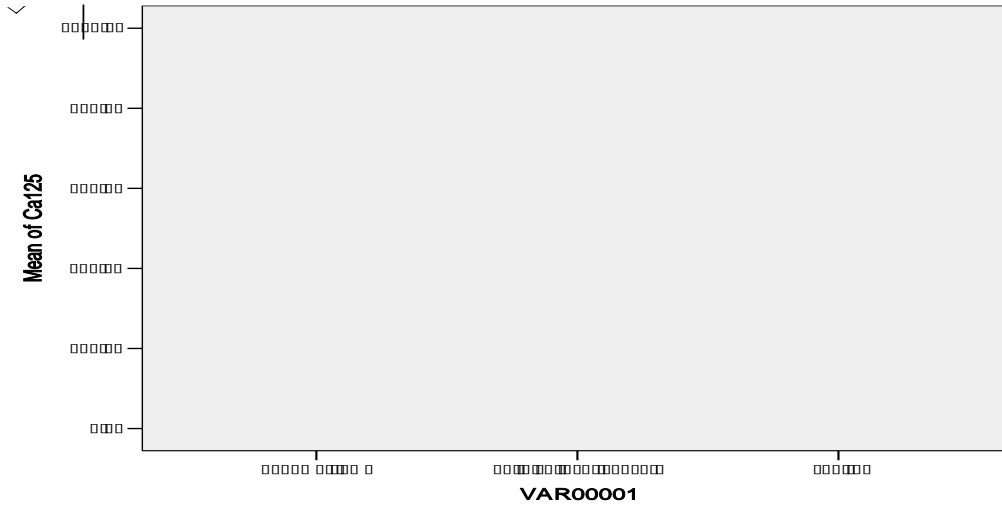
Hastalar endometrioma, epitelyal over kanseri ve kontrol olarak gruplandırılıp karşılaştırıldığında:

Sadece endometriomalar için ortalamalar Ca125  $165,63 \pm 192,91$ , SHE4  $70,36 \pm 43,32$ , IHE4  $800,01 \pm 256,38$  dir. Sadece epitelyal over kanserli hastalar için Ca125  $878,65 \pm 1316,22$ , SHE4  $270,64 \pm 358,25$ , IHE4  $954,50 \pm 264,196$  dir. İki grup arasında Ca125 ( $P=0,01$ ), SHE4 ( $p=0,006$ ) için anlamlı fark vardır. IHE4 içinse sınırda anlamlılık vardır.  $P=0,088$

Ca125 için epitelyal over kanserlerinde endometriomalardan daha yüksektir.  $p=0,029$  ( $p<0,05$ ) SHE4 için epitelyal over kanserlerinde endometriomalardan daha yüksektir.  $p=0,027$ . ( $p<0,05$ )

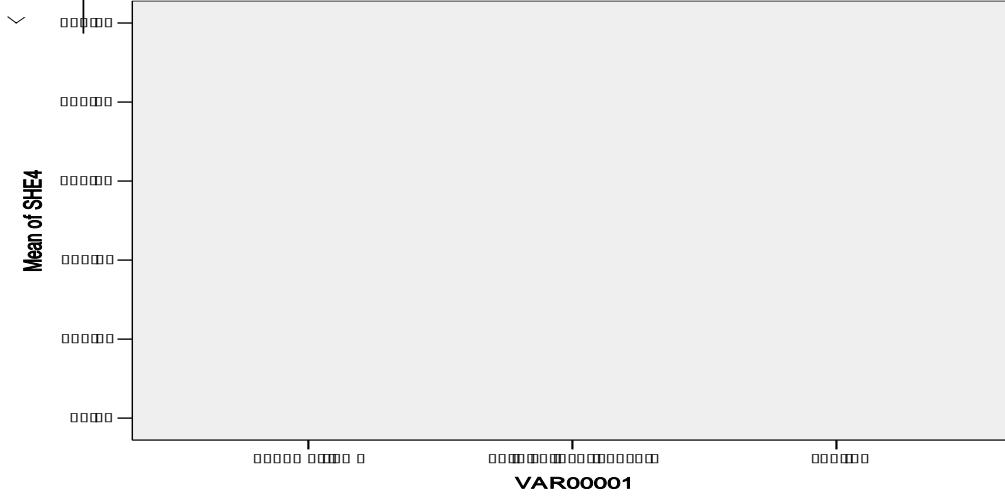
Sadece endometriomalı hastalarda Ca125 ile SHE4 arasında korelasyon yoktur.  $p=0,133$ . ( $p>0,05$ )

**ŞEKİL 4.1. Ca125 in endometrioma, epitelyal over kanseri, kontrol grubunda ortalamalarını karşılaştıran mean plot grafiği**



Grafik incelendiğinde Ca125 değerleri epitelyal over kanserinde en yüksek, endometriomalarda epitelyal over kanserlerinden düşük, kontrol grubundan yüksektir.

**ŞEKİL 4.2. Serum HE4 ün endometrioma, epitelyal over kanseri, kontrol grubunda ortalamalarını karşılaştıran mean plot grafiği**



Grafik incelendiğinde serum HE4 değerleri epitelyal over kanserinde en yüksek,endometriomalarda kontrol grubuna yakındır.

Evre 1 epitelyal over kanserli hastalarda Ca125 ortalama değerleri  $82,38 \pm 86,54$ , SHE4  $77,44 \pm 60,80$ , IHE4  $951,53 \pm 175,11$  dir. Evre 3-4 epitelyal over kanserli hastalarda Ca125  $1193,89 \pm 1432,44$ , SHE4  $324,3 \pm 388,84$ , IHE4  $955,32 \pm 288,28$  dir. Gruplar arasında anlamlı fark vardır.

**TABLO 4.5. Epitelyal Over Kanserleinde Ortalamaların Evreye Göre Karşılaştırılması**

Epitelyal Over Kanserlerinde Evre	Ca125	SHE4	IHE4
Evre 1	$82,38 \pm 86,54$	$77,44 \pm 60,80$	$951,53 \pm 175$
Evre 3-4	$1193,89 \pm 1432,44$	$324,3 \pm 388,84$	$955,32 \pm 288,28$
P	0,000	0,001	0,045
P<0,05 Fark Var	Fark Var	Fark Var	Fark Var

## 5.TARTIŞMA

Günümüzde monoklonal bağımlı ölçüm sistemlerinin geliştirilmesiyle epitelyal over tümörleri üzerinde yeni epitoplara bulunmuştur. HE4 over kanserinde yeni umut verici bir tümör belirteçidir.(64,6) HE4 over kanserli hücrenin endoplazmik retikulum ve golgi cisimciğinin perinükleer kısmında üretilir.HE4 ekstraselüller dokuya geçerken N-glikozillenerek sekrete edilir. Böylece ağırlığı 20-25 kD olan HE4 over kanserli hastaların kanında tespit edilebilir hale gelmektedir.(6)

Çalışmamızda Ca125 in ortalama değerleri malign hastalarda  $645,18 \pm 1172$  U/ml, benign hastalarda  $133,79 \pm 172,02$  U/ml olarak bulundu. HE4 için serumda malign hastalarda  $202,11 \pm 321$  pM, benign hastalarda  $66,96 \pm 41,46$  pM olarak bulundu. Serumda Ca125,HE4 malign hastalarda anlamlı olarak daha yüksek bulundu.( $p < 0,05$ )Ca125 için cutt of değeri 35 U/ml alındı.HE4 ise henüz araştırma amaçlı kullanılan bir tümör belirteci olduğu için kullandığımız HE4(EIA)yöntemiyle (Fujirebio Diagnostics, Inc. Sweden) cutt of değer verilmemiştir. HE4 kontrol grubundaki sağlıklı olguların değerleriyle ile karşılaştırılarak, malign ve benign hastalarda değerlendirildi. Ancak HE4 için cutt of değeri 70 pM alan literatür çalışmaları (71) da göz önünde bulundurulduğunda çalışmamızda benign hastalarda HE4 değeri yükselmezken, Ca125 değerlerinin yüksek olduğu görülmektedir. Bu da HE4' ün benign hastalıkları malignlerden ayırt etmede Ca125'e olan üstünlüğü göstermektedir. Çalışmamızda tümör belirteçlerinin duyarlılık ve seçiciliğini , literatürle karşılaştırmak için ROC curve değerleri alınmak istendi. Ancak eğri altında kalan alan Area Under the Curve(AUC) değeri serum HE4 için 0,498 olarak bulundu. Anlamlı sonuçlar için AUC en az 0,5 olmalıdır. Hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle böyle bir karşılaştırma yapılamadı.

Huhtinen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 129 endometriozisli hasta 14 over kanserli,16 endometrial kanserli hasta ile 66 kontrol grubu karşılaştırılmış.Over kanserli hastada serum HE4 ortalaması  $268,3 \pm 2670$  pM iken, endometriozisli hastalarda  $43,5 \pm 13,4$  pM olarak bulunmuştur.(9) Çalışmamızda ise endometriomalı olan hastalar ile epitelyal over kanserler karşılaştırıldığında endometriomalılar için ortalamalar Ca125  $165,63 \pm 192,91$  U/ml,SHE4  $70,36 \pm 43,32$  pM 'dir.Epitelyal over kanserli kanserli hastalar için Ca125  $878,65 \pm 1316,22$

U/ml, SHE4 270,64±358,25 pM dir. İki grup arasında Ca125 (P=0,01), SHE4(p=0,006) için anlamlı fark vardır.(p<0,05) Çalışmamız sınırı serum HE4 için 70 pM alan literatüre benzerdir.(71) Çalışmamızda endometriomalı hastalarda HE4 değerleri bu çalışmadakinden yüksek olsa da sonuç benzerdir. Benign hastalarda serum HE4 over kanserlerindeki kadar yüksek değildir.

Moore ve arkadaşları, adneksial kitleli hastalarda epitelyal over kanseri için riskini belirleyen Ca125 ve HE4 değerlerini, hastaların menapozal durumuyla kombine ederek ROMA(Risk of Ovarian Malignancy Algoritm) serum biyomarker algoritması geliştirmişlerdir.(10) Bu algoritmaya göre hastalarımızın ROMA değerleri hesaplandığında; ROMA ya göre premenapozal 14 malign hastamızın 5 i yüksek riskli, 9 u düşük riskli olarak değerlendirildi. Postmenapozal 18 malign hastamızın 11 ileri yüksek riskli, 7 si düşük riskli olarak değerlendirildi. ROMA ya göre premenapozal 17 benign hastanın 7 si yüksek riskli 10 u düşük riskli olarak değerlendirildi. Postmenapozal benign 1 hastamızı high risk olarak değerlendirmiştir. Malign hastaların ROMA ya göre değerlendirme yapıldığında yüksek riski göstermede duyarlılığı %66,7, seçiciliği %38,5 , PPV 50, NPV 55,6 dır. Premenapozal malign hastalarda ROMA ya göre değerlendirme yapıldığında yüksek riski göstermede duyarlılığı 41,7, seçiciliği % 52,6 , PPV 35,7, NPV 58,8 dır. Postmenapozal malign hastalarda ROMA ya göre değerlendirme yapıldığında yüksek riski göstermede duyarlılığı 91,7, seçiciliği % 0, PPV 61,1, NPV 0 dır. ROMA algoritması çalışmamızda postmenapozal malign hastalar için duyarlılığı en yüksektir.

Moore ve arkadaşları Ca125 ve HE4 değerlerini kombine ederek oluşturduğu ROMA algoritmasının sonuçlarını epitelyal over kanserlerinde yüksek riski belirlemede etkili bulmuştur.(14) Epitelyal over kanserli hastaların %93 ü yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda % 50 si yüksek riskli olarak değerlendirildi. Sonuçlar bu çalışmada daha düşüktür.

Montagnana ve arkadaşlarının ROMA algoritmasının yararı konusunda yaptığı çalışmada 55 epitelyal over kanserli, 49 benign adneksial kitleli hasta ile 49 sağlıklı kontrol çalışmayadâhil edilmiş. Serum Ca125, HE4 değerleriyle ROMA algoritması değerlendirilmiştir.(72) Premenapozal grupta 36 benign hasta 29 u ROMA ile düşük risk olarak bulunmuş, 15 epitelyal over kanserli hasta 8'i yüksek riskli bulunmuş.

Postmenapozal 13 hasta benign olarak bulunmuş,11' i düşük risk olarak bulunmuş,40 epitelyal over kanserli hastanın 11 i yüksek riskli olarak bulunmuştur. Bu çalışma göstermektedir ki ROMA skorlama sistemi postmenapozal hastalarda yararlıdır. Premanapozal hastalarda yararı yoktur. ROMA HE4' ün yalnız başına değerlendirilmesinden daha iyi bir performans göstermemiştir. Çalışmamızda bu literatürle benzerdir.

Erken evrede over kanserlerini teşhis edebilmek amacıyla noninvaziv yöntemler araştırılmaktadır. Erken evre over tümörlerinde idrarda da tümör belirteçleri araştırılmıştır. Düşük molekül ağırlıklı (<50 kd )tümör belirteçleri glomerüllerden geçerek idrarda serumda yükselmeden önce ölçülebileceği düşüncesiyle araştırmalar yapılmıştır. İdrarda mezotelin, bcl2 ve HE4 bakılmıştır.(12,13)Anderson ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada over kanserleri hastaların idrarında antiapoptotik bir protein olan bcl2 bakılmış, çalışmaya 77 sağlıklı kontrol grubu dâhil edilmiş,161 benign,150 epitelyal over kanserli kadın(13 erken evre,137 ileri evre) dâhil edilmiş. İdrar bcl2 değerleri kontrol grubunda  $0,59\pm 0,61$  ng/ml, benign hastalarda  $1,12\pm 0,79$  ng/ml, erken evre epitelyal over kanserlerinde  $2,60\pm 2,23$  ng/ml, ileri evre epitelyal over kanserlerinde  $3,58\pm 1,55$  ng/ml olarak bulunmuştur. Sonuçta bu çalışma over kanserli hastaların idrarında bcl2 nin yükseldiğini, klinik ve noninvaziv bir tümör belirteci tek başına ya da diğer tümör belirteçleriyle kombine olarak kullanılabilceğini göstermiştir.(12)Çalışmamızda idrarda bakılan bcl2. malign hastalarda  $1,32\pm 0,30$  ng/ml, benign hastalarda  $1,34\pm 0,25$  ng/ml, kontrol grubunda  $1,47\pm 0,12$  ng/ml olarak çıkmıştır. Kontrol grubunda yüksek çıkmıştır.( $p=0,044$ )Çalışmamızın literatürle çelişmesinin sebebi hasta sayımızın literatürle karşılaştırdığımızda sayısal olarak azlığından kaynaklı olabilir.

Çalışmamızda adneksial kitleli hastalarda ve kontrol grubunda idrarda HE4 düzeylerine de bakılmıştır. İdrarda HE4 malign hastalarda ortalaması  $968,35\pm 229,68$  pM, benign hastalarda  $811,72\pm 265,88$  pM, kontrol grubunda  $804,59\pm 259,99$  pMdür. İdrarda HE4 malign grupta benignlere oranlara anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.( $p=0,022$ )Hellstrom ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 36 sağlıklı, 20 benign,15 erken evre,64 ileri evre over kanserli hastada serum ve idrar HE4 değerlerine bakılmış, idrardaki HE4 değerleri erken evre over kanserlerinde duyarlılığı %86,6,evre 3-4 hastalarda %90,5 olarak bulunmuştur.(13)Serum HE4 düzeyleri ile idrar HE4 düzeylerinin

sensitivitesi benzer olarak bulunmuştur.(13)Çalışmamızda da serum HE4 düzeyleri malign hastalarda benign hastalara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(p=0,041)Ancak malign hastalarımızda serum HE4 ile idrar HE4 arasında pozitif ilişim bulunamamıştır.(p=0,291)Çalışmamız literatürle benzerdir. Ancak hasta sayımızın istatistiksel azlığından dolayı HE4 değerlerinin ROC curve değerleri alınmadığı için over tümörleri için sensitivitesi ve spesifitesi verilememiştir. Ayrıca Hellstrom ve arkadaşları idrar HE değerlerini karşılaştırırken HE4 değerlerini idrar kreatinine bölerek HE4 değerlerini normalize etmişler, buldukları değerlerle logistik regresyon analizi yapmışlardır.Çalışmamızda idrar HE4 değerlerini kreatin değerlerine bölerek normalize ettik ancak hasta sayımızın yetersizliğinden dolayı bu analiz yöntemini kullanamadık.

Over kanserini erken saptamada kullanılacak noninvaziv yöntemlerden biri de tükürükte tümör belirteçleri araştırmaktır. Organizmada çeşitli immunolojik, metabolik, gastrointestinal bozukluklar neticesinde, avitaminozlarda tükürük bezlerinin gerek parenkiminde gerekse de salgı yapısında değişiklikler ortaya çıkabilir.Tükürük kolay elde edilebilmesi, elde edilme yönteminin ucuz olması ve minimal infeksiyon riski taşıması, sağlık personeline ihtiyaç duyulmadan hasta tarafından kolaylıkla elde edilebilmesi nedeniyle çeşitli hastalıkların tanısında ve tedavisinin değerlendirilmesinde kolaylıkla kullanılabilir. kullanılabilmektedir.

Tay ve arkadaşları yaptıkları çalışmada adneksial kitleli 105 hastada serum, idrar ve tükürüklerinde Ca125 bakmışlar, Ortalama konsantrasyonları tükürükte yüksek, idrarda düşük bulunmuştur. Tükürükte bakılan Ca125 seviyelerinde de benign ve malign hastalar arasında fark bulunamamıştır. Serum ve idrar Ca125 leri malign hastalarda yüksektir. Serum ve idrar ya da serum ve tükürük Ca125 konsantrasyonları arasında korelasyon yoktur.(14)Çalışmamızda bcl2 nin tüm vücut sıvılarında sekrete edildiğinden (16) yola çıkarak bcl2 değerlerine adneksial kitleli hastalarda ve kontrol grubunda tükürükte baktık. Tükürükte bcl2 değerlerinde malign, benign, kontrol grubunda fark yoktu.(p=0,928)Her iki çalışmada da tükürükte bakılan tümör belirteçlerinde malignler ve benignler arasında fark yoktu. Agha-Hosseini ve arkadaşları yaptıkları çalışmada 24 tedavi edilmemiş meme kanserli,23 tedavi edilmiş meme kanserli hasta ile 25 sağlıklı kontrol grubunda serum ve tükürükte Ca125 seviyesine bakmış tedavi edilmemiş meme kanserli hastalarda serum ve tükürük Ca125 seviyelerini yüksek bulmuştur.(15)Bu çalışmanın dezavantajı da hasta sayısı az olduğu için güvenilir değildir. Tükürük kullanılarak yapılacak teşhis yöntemleri üzerine



alışmalar popülerliğini korumaktadır ve çeşitli teşhis yöntemleri üzerine çalışmalar sürmektedir. Daha fazla olgu ile daha fazla çalışmalar yapılarak bu yöntemlerin güvenirliği klinik olarak ortaya konulmalıdır.

Sonuç olarak Ca125,serumda HE4,idrarda HE4 malign hastalarda anlamlı olarak yüksek bulundu. ( $p<0,05$ )Ca125 in yükseldiği benign durumlarda HE4 n yükselmediği görüldü.Ca125 ve HE4 kombine edilip ROMA algoritması oluşturulduğunda postmenapozal malign hastalarda duyarlılığının %91,7 olduğu görülmüştür. Tükrükte ve idrarda bcl2 anlamsız bulundu. ( $p>0,05$ ) Ancak daha anlamlı sonuçlar açısından daha fazla hastayla yapılacak prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

## 6.KAYNAKLAR

- 1) Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY et al: Carcinoma of the ovary. In FIGO annual report on the results of treatment in gynaecological cancer. Int J Obstet Gynecol 95(Suppl 1):S161,2006.
- 2) Hellerstrom, I, Hellerstrom, K.E. SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with Ca125 and /or each other. Adv. Exp. Med. Biol.2008.622.15-21.
- 3) Kışnişçi A, Gökşin E. Malign Over Tümörleri: Kışnişçi A, Gökşin E, Durukan T, Üstayk, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS. Temel Kadın Hastalıkları Ve Doğum Bilgisi. 2. baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2008, 1131-1133
- 4) Aydın K, Kaleli S, Atasü T. Jinekolojik Kanserlerin Erken Tanısı. In: Atasü T, Aydın K (eds). Jinekolojik Onkoloji. 2. ed. İstanbul: Logos Yayıncılık 1999. 133-146
- 5) Maggino, T., Gadducci, A., D'Addario, V., Pecorelli, S., Lissoni, A., Stella, M.: Prospective multicenter study on Ca125 in postmenopausal pelvic masses. Gynecol Oncol 1994;54:117-123
- 6) Drapkin R, Von Hordten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer Res 2005;65:2162-2169
- 7) Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, Yu Y, Lu KH, Diamandis EP, et al. Potential markers that complement expression of Ca125 in epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2005;99:267-77
- 8) Moore RG, Brown AK, Miller MC, Bodgwell 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 Aug;110(2):196-201
- 9) Huhtinen K, Suvitie P., Hiissa J., Junnila J, Huvila J, Kujarş H, Setälä M, Harkki P, Jalkanen J, Fraser J, Mäkinen J, Auranen A, Pooutanene M, Perheentupa A. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometrioid cytes British Journal of Cancer 2009 Apr 21;100(8):1315-9
- 10) Moore RG, McMeekin S, Brown K., DiDivestro P., Miller MC., Allard W.J., Gajewski W., Kurman R., Robert C., Bast Jr., Skates SJ. A novel multipl marker bioassay utilizing

- HE4 and Ca125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass  
Gynecologic Oncology 112 (2009) 40-46
- 11) Bast R.C Jr, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, Baggerly KA, Atkinson EN, Skates S, Zhang Z, Lokshin A, Menon U, Jacobs I, Lu K. New tumor markers: Ca125 and beyond Int J Gynecol Cancer 2005, Nov-Dec; 15 274-281
  - 12) Anderson NS, Bermudez Y., Badgwell D, Chen R., Nicosia SV., Robert C., Bast Jr., Kruk P. Urinary levels of bcl2 are elevated in ovarian cancer patients Gynecologic Oncology 112(2009)60-67
  - 13) Hellstrom I, Heagerty P, Swisher M, Liu P, Jaffar J, Agnew K, Hellstrom K.E. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. Cancer Letter 2010 Oct 1; 296(1):43-8. epub 2010 Apr 8.
  - 14) Tay SK, Chua EK, Correlation of serum, urinary and salivary CA 125 levels in patients with adnexal masses Ann Acad Med Singapore. 1994 May; 23(3):311-4
  - 15) Agha-Hosseini F, Mirzaji-Dizgah I, Rahimi A, Seilanian-Toosi M. Correlation of serum and salivary Ca125 levels in patients with breast cancer. J Contemo Dent Pract 2009 Nov 1; 19(6):E001-8
  - 16) Moore RG, MacLaughlan S, Bast Jr. Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer Gynecologic Oncology 116(2010) 240-245
  - 17) International Agency for Research on Cancer, Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2008. <http://globocan.iarc.fr/>
  - 18) Jemal A, Siegel R, Ward E, et al, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. CA Cancer J Clin 2009; 59(4):225-49
  - 19) American Cancer Society. Cancer Facts and Figures 2006. Atlanta: American Cancer Society, 2006
  - 20) Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) program. SEER Stat Database, National Cancer Institute, DCCPS, Surveillance Research Program, Cancer Statistics Branch, April 2005
  - 21) Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer Int J Cancer 104:228, 2003

- 22) Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, et al: Incidence of ovarian cancer of Grand multiparous women: A population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 103:207,2006)
- 23) Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al: Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: A case-control study in a low incidence population. *Gynecol Oncol* 89:318,2003)
- 24) Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al: Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 156:363,2002
- 25) Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al: Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 98:1397,2006
- 26) Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al: Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 11:111,2000
- 27) Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: A prospective study. *JAMA* 270:2813,1993
- 28) Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992;80(4):700-707
- 29) Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandeck AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer: A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993;71 (Suppl 2): 582-588
- 30) Lynch HT, Watson P, Bewtra C, Conway TA, Hippee CR, Kaur P, Lynch JF, Ponder BA. Hereditary ovarian cancer: Heterogeneity in age at diagnosis. *Cancer* 1991;67,1460-1466.
- 31) King MC, Marks JH, Mandel JB. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003;302(5645):643-646
- 32) Metcalfe KA, Lynch HT, Ghadirian P, et al. The risk of ovarian cancer after breast cancer in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Gynecol Oncol* 2005;96:222-226
- 33) D. Aktas, M. Gultekin, S. Kabacam, M. Alikasifoglu, A. T. Turan, G. Tolunay, M. F. Köse, F. Ortac, K. Yüce, E. Tuncbilek and A. Ayhan. Identification of point mutations and large rearrangements in the BRCA1 gene in 667 Turkish unselected ovarian cancer patients. *Gynecologic Oncology* Volume 119, Issue 1, October 2010, Pages 131-135
- 34) Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med* 2006;354:261-269

- 35) Peltomaki P, Lynch syndrome genes. *Fam Cancer* 2005;4:227-232
- 36) Pavlik EJ, DePriest PD, Gallion HH, Ueland FR, Reedy MB, Kryscio RJ, et al. Ovarian volume related to age *Gynecol Oncol* 2000;77:410-2
- 37) Depriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nageil JR. Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1997;65:408-414
- 38) Yokoyama Y, Hiquchi T, Mizunumo H. The potential and problems of screening for ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*.2005;26(3):241-3
- 39) Fleischer AC, Cullinan JA, Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC, Manning F, Jeanty P, Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange;791-813
- 40) Jacobs I, Davies AP, Bridgers J et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ*.1993;306(6884):1030-4.
- 41) Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers; results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327-40.
- 42) Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. PLCO Project Team. *Obstet Gynecol* 2009;113:775-82
- 43) NIH Consensus Development Conference Panel. *Ovarian Cancer: Screening Treatment, and Follow up*. Washington DC, National Institutes of Health, April 5-7, 1994. NIH Consensus Statement 12
- 44) Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U., Rosenthal AN, Davies AP, et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet* 1999 Apr 10;353(9160):1207-10
- 45) Bourne TH, Campbell S, Reynolds K, Hampson J, Bhatt L, Crayford TJ, Whitehead MI, and Collins WP. The potential role of serum Ca125 in an ultrasound –based screening program for familial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 52:379-385, 1994

- 46) Lu KH, Garber JE, Cramer DW, et al: Occult ovarian tumors in woman with BRCA1 or BRCA2 mutations undergoing prophylactic oophorectomy. *J Clin Oncol* 18:2728,2000
- 47) ASCO. Statement of the American Society of Clinical Oncology: genetic testing for cancer susceptibility, Adopted on February 20,1996;14 (5):1730-6;discussion 1737-40
- 48) 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
- 49) Maggino t,Gadducci A.Serum markers as prognostic factors in epithelial ovarian cancer: an overview. *Eur J Gynaecol Oncol* 2000;21:64-9
- 50) Gadduci A,Cosio SiCarpi A et al. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004,58;24-38
- 51) Bast RC, Klug TL, Schaetzl E, Levin P, Niloff JM, Graber TF: Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA125,CA 19,9, and CEA. *Am J. Obstet Gynecol* 1984;149: 47-52
- 52) Guppy A,Rustin GJ.Ca125 response: can it replace the traditional response criteria in ovarian cancer *Oncologist* 2002;7:437-43
- 53) Norum LF, Erikstein B,Nustad K.Elevated Ca125 in breast cancer-A sign of advanced disease. *Tumour Biol* 2001,22(4),223-228
- 54) Zurawski VR, Sjovall K,Schoenfeld DA et al: Prospective evaluation of serum Ca125 level in a normal population. Phase 1.The Specificities of the single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):299-305
- 55) Hempling RE. tumor markers in epithelial ovarian cancer. Clinical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* 21:41-61,1994
- 56) Bast RC, Klug TL, St. John ER: A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309(15):883-7.
- 57) **Byrom J, Davies Q. Cancer of the ovary. *Curr Obstet. Gynaecol* 2003;13.88–94**
- 58) Petignat P, Joris F, Obrist, R. How CA 125 is used in routine clinical practice? *Eur J Cancer*2000;**36**: 1933–37
- 59) Gadduci A,Ferdeghini M,Prontera C et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses; relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147-54

- 60) Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-60
- 61) Tottori K, Takeuchi S: The clinical significances of Carcinoembryonic proteins in ovarian carcinoma. *Cancer* 1981;33(1):142-50
- 62) 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
- 63) Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Patients with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol* 2006;7(2):167-74
- 64) 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
- 65) Galgano M, Hampton G, Frierson HJ (2006) Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 19:847-853
- 66) Farrow SN, Brown R. New members of the bcl2 family and their protein partners. *Curr Opin Gen Dev* 1996;6:45-9
- 67) Thomenius MJ, Distelhorst CW, Bcl2 on the endoplasmic reticulum: protecting the mitochondria from a distance. *J Cell Sci* 2003;116:4493-9
- 68) Sagarra RA, Andrade LA, Martinez EZ, Pinto GA, Syrjanen KJ, Derchain SF: P53 and Bcl2 as prognostic predictors in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2002;12:720-7
- 69) Khalifeth I, Munkarah A, Lonarado F, Malone JM, Morris R, Lawrence WD. Expression of Cox2, CD34, Bcl2, and p53 and survival in patients with primary peritoneal serous carcinoma and primary ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:162-9
- 70) Lickliter JD, Wood NJ, Johnson L, McHugh G, Tan J, Wood F, et al. HA 14-1 selectively induces apoptosis in Bcl2 overexpressing leukemia/lymphoma cells, and enhances cytarabine-induced cell death. *Leukemia* 2003;17:2074-80
- 71) Jacop F, Meier M, 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 Mar 21. Epub ahead of print

72) Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, Salvagno Luca G, Franchi M, Lippi G, Guidi Cesare G. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med. 2011 Mar;49(3):521-5 Epub 2

