

T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADNEKSİYEL KİTLELERDE MALİGNİTE PREDİKSİYONUNDA TÜMÖR
BELİRTECİ OLARAK SERUMDA CRP, VEGF, LEPTİN, CK-MB, CA-15-3, IL-6
BAKILMASI**

Dr. Oğuzhan KURU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan BERKMAN

İSTANBUL

2011

III

T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

İSTANBUL TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADNEKSİYEL KİTLELERDE MALİGNİTE PREDİKSİYONUNDA TÜMÖR
BELİRTECİ OLARAK SERUMDA CRP, VEGF, LEPTİN, CK-MB, CA-15-3, IL-6
BAKILMASI**

Dr. Oğuzhan KURU

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sinan BERKMAN

İSTANBUL

2011

IV

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	IV
ÖNSÖZ.....	VI
TABLO DİZİNİ.....	VII
ŞEKİL DİZİNİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
ÖZET.....	1
İNGİLİZCE ÖZET.....	2
1. GİRİŞ.....	4
2. GENEL BİLGİLER.....	6
2.1 EPİDEMİYOLOJİ.....	6
2.2 RİSK FAKTÖRLERİ.....	6
2.3 TARAMA.....	7
2.4 BELİRTİLER VE BULGULAR.....	7
2.5 TANI.....	7
2.5.1 TÜMÖR BELİRTEÇLERİ.....	7
2.5.2 GÖRÜNTÜLEME.....	8
2.5.3 PARASENTEZ.....	9
2.6 PATOLOJİ.....	9
2.7 EVRELEME.....	12
2.8 PROGNOTİK FAKTÖRLER.....	13
2.9 TEDAVİ.....	15

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	18
4. BULGULAR.....	20
5. TARTIŞMA.....	27
6. SONUÇLAR.....	30
7. KAYNAKLAR.....	31
8. EKLER.....	38
9. ÖZGEÇMİŞ.....	40

VI

ÖNSÖZ

Bu güzel mesleği bana öğreten hastalara, kıymetli hocalarıma ve kıdemlilerime teşekkürü bir borç bilirim. Tezimi ve asistanlığımı layıkıyla tamamlamamı sağlayan anabilim dalı başkanımız, sayın Prof. Dr. Sinan Berkman'a, tezimde ve yetişmemde emeği çok olan sayın Prof. Dr. Halil Saygılı'ya, iyiliklerini unutmayacağım sayın Prof. Dr. Bülent Ergun'a, ufkumu açan ve hep yanımda olan sayın Prof. Dr. Erkut Attar'a, hekimliğini ve karakterini kendime örnek aldığım sevgili abim Doç. Dr. Samet Topuz'a şükranlarımı sunarım.

Benim için yaptıklarını asla unutmayacağım sayın hocalarım Prof.Dr.H.Rıdvan İlhan, Prof.Dr.Sıtkı Tuzlalı ve de sevgili abim Prof.Dr.Ekrem Yavuz'a minnettarım.

Hususen, tezimin olgunlaşmasını sağlayan sayın Prof. Dr. Vildan Yasasever'e ve bu tezde fikriyle, emeğiyle, özverisiyle hakkını ödeyemeyeceğim sevgili Dr. Hilal Oğuz'a teşekkürlerimi sunarım.

Asistanlık süresince birlikte gülüp birlikte ağladığım dostum Dr. Serhat Şen'e teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan sevgili eşime, güzel anne ve babama, dostlarıma ve de en çok, yeni doğan oğlum Atilla ile milletime bundan sonra daha çok şey verebilme dileğiyle...

Dr. Oğuzhan Kuru

Mayıs 2011

İstanbul

VII

TABLO DİZİNİ

Tablo 1- Over Kanseri Histolojik Sınıflandırması (Dünya Sağlık Örgütü) (Sayfa 9)

Tablo 2- Over kanseri FIGO evrelemesi (Sayfa 13)

Tablo 3- Olguların klinik karakteristikleri (Sayfa 20)

Tablo 4- Grupların demografik verilere göre dağılımı (Sayfa 21)

Tablo 5- CA 15-3 için kuvvet analizi (Sayfa 22)

Tablo 6- Leptin için kuvvet analizi (Sayfa 22)

Tablo 7- IL-6 için kuvvet analizi (Sayfa 22)

Tablo 8- VEGF için kuvvet analizi (Sayfa 22)

Tablo 9- CRP için kuvvet analizi (Sayfa 23)

Tablo 10- CK-MB için kuvvet analizi (Sayfa 23)

Tablo 11. Altı biyomarker arasında Pearson's korelasyon katsayısı analizi (Sayfa 23)

Tablo 12. Tümör belirteçlerinin gruplara göre ortalama $\pm$ SD dağılımı (Sayfa 25)

Tablo 13. Anlamlı tümör belirteçlerinin evrelere göre ortalama $\pm$ SD dağılımı (Sayfa 25)

Tablo 14. Wilcoxon test ile erken evre over kanseri taramasında belirteçlerin p değeri (Sayfa 26)

VIII

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1. Grupların yüzdelik dağılımı (Sayfa 24)

Şekil 2. Multivariate lojistik regresyon analizi (Sayfa 24)

IX

KISALTMALAR

CA 125: Kanser antijen 125

CRP: C-reaktif protein

VEGF: Vasküler endothelial growth factor

CA 15-3: Kanser antijen 15-3

CA 19-9: Kanser antijen 19-9

IL-6: İnterlökin-6

CEA: Karsinoembriyogenik antijen

AFP: Alfafetoprotein

BRCA: Breast cancer antigen

BT: Bilgisayarlı tomografi

MR: Manyetik rezonans görüntüleme

PPD: Pozitif prediktif değer

NPD: Negatif prediktif değer

OR: Odds ratio

ÖZET

ADNEKSİYEL KİTLELERDE MALİGNİTE PREDİKSİYONUNDA SERUMDA CRP, VEGF, LEPTİN, CK-MB, CA-15-3, IL-6 BAKILMASI

Amaç: Adneksiyel kitlelerde malignite ayırımında kullanılabilecek serum markerlarının araştırılması

Yöntem: İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda 2009-2011 yılları arasında prospektif olarak, adneksiyel kitle endikasyonu ile opere olan hastalardan ve tamamen sağlıklı olan poliklinik hastalarından alınan serum örneklerinde vascular endotelial growth factor (VEGF), interlökin 6 (IL-6) ve leptin düzeyleri çift antikor sandüviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile; C-reaktif protein (CRP) düzeyleri immunoturbidimetrik yöntem ile; ve de creatine-kinase-MB (CK-MB) ile cancer antigen 15-3 (CA 15-3) düzeyleri mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) yöntemi ile belirlendi ve kontrol grubuyla karşılaştırıldı. Alınan kanlar 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip ayrılan serumlar test sayısı tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklandı. Olgular over kanseri durumuna göre 4 grupta toplandı: 13 olgu erken evre malign, 12 olgu ileri evre malign, 25 olgu benign, 19 olgu sağlıklı kontrol grubunda yer aldı. Over kanseri grubunda sadece epitelyal over kanseri olan olgular çalışmaya dahil edildi.

Bulgular: Ortalama yaş ve parite; ileri evre malign tümörü olan grupta sırasıyla 49,6 ve 3,4 ile diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü ($p<0,05$). Belirteçlerin yeterliliklerini belirlemek için en önemli parametreler olan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve odds ratio (OR) sonuçlarına bakıldığında CA 15-3 için sırasıyla %48, %95, %92, %59 ve +OR 9,6 -OR 0,5; leptin için sırasıyla %52, %75, %72, %55, +OR 2,08 -OR 0,64; IL-6 için %72, %70, %75, 2,4-0,5; VEGF için %24, %80, %60, %45, 1,2- 0,92; CRP için %68, %30, %55, %43, 0,97-1,06; CK-MB için %8, %70, %25, %38, 0,26-1,31 değerleri hesaplandı.

Sonuç: CA 15-3, IL-6, Leptin ve VEGF benign-malign ayırımında etkin bulundu ancak duyarlılık ve özgüllükleri yeteri kadar kuvvetli olmadığı için rutinde kullanımı kısıtlı olup seçilmiş vakalarda kullanımı uygun olabilir.

Anahtar Kelimeler: Adneksiyel kitle, malignite predikasyonu, CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA-15-3, IL-6.

İNGİLİZCE ÖZET

DETERMINATION OF SERUM CRP, VEGF, LEPTİN, CK-MB, CA-15-3 AND IL-6 LEVELS FOR MALIGNITY PREDICTION IN ADNEXIAL MASSES

Objectives: Investigation of serum markers which could be used in the prediction of malignity in adnexial masses.

Materials and Methods: Vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin 6 (IL-6) and leptin levels were prospectively determined by double antibody sandwich enzyme immunoassay (ELISA) method; C-reactive protein (CRP) levels were determined by immunoturbidimetric method; creatine-kinase-MB (CK-MB) and cancer antigen 15-3 (CA 15-3) levels were determined by microparticle enzyme immunoassay (MEIA) method in serum samples that were obtained from patients who were operated because of an adnexial mass and from completely healthy outpatient patients who referred to the Istanbul University, Faculty of Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, between 2009 and 2011, and then were compared with the findings obtained from the control group. Collected blood samples were kept 30 minutes in room temperature and then were centrifuged for 10 minutes at 4000 rpm and afterwards serums were stored at -80° C until the numbers of testing were completed. Based onto the ovary cancer status, cases were divided into four groups: 13 patients were included in the early-stage malignant group while respectively, 12 patients were included in the advanced-stage malignant group, 25 in the benign group and 19 in the healthy control group. Patients with only epithelial ovarian cancer were included into the cancer group.

Results: Average age and parity were found statistically significant at higher levels in the advanced stage cancer group, respectively 49.6 and 3.4 when compared to patients included in other groups ($p < 0.05$). Results related with sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and odds ratio (OR) which were considered as important parameters to determine the competence of markers, respectively, the following values were calculated: 48%, 95%, 92%, 59% and +OR 9.6 -OR 0.5 for CA 15-3; 52%, 75%, 72%, 5%, +OR 2.08 -OR 0.64 for leptin; 72%, 70%, 75%, 2.4-0.5 for IL-6; 24%, 80%, 60%, 45%, 1.2- 0.92 for VEGF; 68%, 30%, 55%, 43%, 0.97-1.06 for CRP; and 8%, 70%, 25%, 38%, 0.26-1.31 for CK-MB.

Conclusion: CA 15-3, IL-6, Leptin and VEGF were effective in the prediction of benign and malign masses; however it may be more suitable in selected cases as they have a limited use because of their inadequate potential regarding sensitivity and specificity.

Keywords: Adnexial masses, malignity prediction, CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA-15-3, IL-6.

1 GİRİŞ

Over kanseri 2. en sık görülen ve en mortal olan jinekolojik kanserdir (1). Kadınlarda görülen kanserlerde en sık 5'inci kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerinde ise 4'üncü sırada yer alır (2). A.B.D'de her yıl >15.000 kadın over kanserinden ölmektedir (3). Ülkemizde ise T.C. Sağlık Bakanlığı verilerine göre over kanseri insidansı yüzbinde 5.86 olup tüm kanserler arasında 10. sıradadır (4).

Erken evrede 5 yıllık yaşam oranı %90'larda olmakla birlikte vakaların sadece %19'u erken evrede yakalanabilmektedir (3). Çoğu vaka ise ileri evrede yakalanmakta ve 5 yıllık yaşam oranı %30'lara düşmektedir. Over kanserinin halsizlik, sırt ağrısı, karın şişkinliği, hazımsızlık gibi erken semptomları müphemdir ve birçok normal durumda da olabilir. Tanı genellikle ciddi manada abdominal sıvı biriktiğinde (bu aşamada tümör artık ileri safhadadır) veya görüntüleme yöntemleriyle (ultrasonografi, manyetik rezonans görüntüleme, bilgisayarlı tomografi) pelvik bir kitle farkedilmesiyle konulur. Fakat bu görüntüleme yöntemleri benign kitleleri malign tümörlerden ayırmada yeterli özgüllüğe sahip değildir. Ayrıca anormal görüntüleme bulgusu saptandığında laparotomi veya laparoskopi şeklinde ilave bir girişim gerekmektedir. Dolayısıyla görüntüleme yöntemleri özellikle erken aşamada over kanserini yakalamada güvenilir değildir ve uygulayana göre değişkenlik göstermektedir (5).

Henüz over kanserinin teşhisinde onaylanmış bir biyomarker bulunmamaktadır. Cancer antigen 125 (CA-125) over kanserinin teşhisine yardımcı olarak sık kullanılsa da esas olarak reküren hastalığı tesbit etmede ve tedaviye yanıtı izlemede onaylanmıştır (6,7,8). CA-125'in erken evre over kanserini yakalamadaki duyarlılığı %29 ile %75 arasında, evre 2 hastalığı yakalamadaki duyarlılığı ise %67 ile %100 arasında değişmektedir. Ayrıca CA-125; endometriozis, gebelik, menstruasyon, kalp yetmezliği, siroz gibi birçok normal veya benign durumda da artmaktadır. Yapılan bir çalışmada anormal seviyedeki CA-125'in %86'sının kanseri göstermediği ve 3-6 ay içerisinde normal seviyeye döndüğü görülmüştür (9). Günümüzde over kanseri tanısında iyi bir biyomarker ihtiyacı halen karşılanamamıştır.

Over kanserinin herbirinin ayrı patolojisi ve klinik davranışı olan 30'un üstünde alt tipi vardır. Over kanserinin bu çeşitliliği ve düşük insidansı ideal biyomarker bulunması için araştırmacılara zorluk çıkartmaktadır.

Bu konuda yapılan literatürdeki en kapsamlı çalışmada; serumda 204 molekül çalışılmış, 77'sinin miktarının over kanserinde bozulduğu ve bunlar içerisinde en anlamlı

olanların CA-125, C-reaktif protein (CRP), epidermal growth factor receptor (EGFR), interlökin 10 (IL-10), interlökin 8 (IL-8), connective tissue growth factor (CTGF) ve tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP-1) olduğu bulunmuştur (10).

Bu çalışmada; kliniğimizde 2009-2011 yılları arasında adneksiyel kitle nedeniyle opere olan hastalardan patolojisi epitelyal over kanseri gelen grup ile patolojisi benign olan ve sağlıklı poliklinik hastalarından operasyon öncesi/poliklinik başvurusunda alınan serum örneklerinde CRP, vascular endotelial growth factor (VEGF), creatine-kinase-MB (CK-MB), cancer antigen 15-3 (CA 15-3), IL-6 ve leptin değerleri çalışılarak aralarında istatistiksel anlam olup olmadığı araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 EPİDEMİYOLOJİ

Over kanseri median yaşı 63'tür. Yaşla birlikte görülme sıklığı artar. En yüksek görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda (54/100.000) ulaşır (11,12). Gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. Uluslararası Kanser Araştırma Dairesi 2002 yılı verilerine göre tüm dünyada yılda 204.500 kadına over kanseri teşhisi konulmaktadır. Bu verilere göre, insidansı yüzbinde 6.6'dır. Bir kadının hayatı boyunca over kanseri olma riski 1/70'dir (%1.5). Tüm dünyada yılda 125.000 kadın over kanseri nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Ölen her 100 kadından 1'inde sebep over kanseridir (13).

2.2 RİSK FAKTÖRLERİ

2.2.1 Nulliparite

Over kanseri nulliparite ve infertilite ile ilişkilidir. Nulliparlarda over kanseri riski 2 kat fazladır (14). İnfertil olgularda risk daha da artmaktadır. Overin yüzey epiteli tekrarlayan şekilde bozulmakta ve tamir edilmektedir. Bu süreçte oluşan spontan mutasyonların germ hücre mutasyonuna sebep olabileceği varsayılmaktadır. Ovulasyonu engelleyen oral kontraseptifler ile over kanseri riskinin azalması bu hipotezi desteklemektedir (15). Doğum sayısı arttıkça over kanseri riski azalmaktadır.

2.2.2 Erken Menarş/Geç Menopoz

Erken menarş ve geç menopoz da over kanseri riskini arttırmaktadır (16).

2.2.3 Kalıtım ve aile öyküsü

Over kanserinin en önemli risk faktörü ailede over kanseri olma durumu olup bu risk eğer birden fazla over kanserli akraba varsa daha da artmaktadır. Epitelyal over kanserlerinin çoğu sporadiktir, %10'u kalıtsaldır (17). Herediter over kanseri olan grup, otozomal dominant kalıtım gösteren fakat penetransı değişken, heterojen bir gruptur; daha erken yaşta ortaya çıkar. 2 alt grupta incelenir: 1. BRCA1 ve BRCA 2 mutasyonu taşıyıcıları 2. Herediter NonPolipozis Kolorektal Kanser (Lynch II Sendromu)

Kalıtsal olguların çoğundan BRCA1 ve BRCA2 genlerinin kodladığı DNA'nın çift zincir kırıklarının onarımında görev yapan proteinler sorumludur (18). BRCA1 mutasyonu

olan kadınların hayat boyu over kanserine yakalanma riski %28-44 iken BRCA2 mutasyonu olan kadınlarda risk %27 olarak bildirilmiştir (19,20).

Lynch II sendromunda BRCA gen mutasyonlarına göre over kanseri riski daha azdır. Over kanseriyle birlikte kolorektal, endometrial, pankreas ve mide adenokanserleri ile üreter ve renal pelvisin transizyonel hücreli kanserlerinde de artış görülmektedir.

2.3 TARAMA

Over karsinomunda tümör belirteçleri, ultrasonografi veya pelvik muayene ile taramanın mortaliteyi azalttığını gösteren kanıt yoktur. Bu nedenle genel toplum taraması önerilmemektedir.

Aile öyküsü nedeniyle yüksek riskli olan hastalara BRCA1 ve BRCA2 mutasyonu taraması amacıyla genetik değerlendirme ve 6 ayda bir ultrasonografi önerilmektedir (21).

2.4 BELİRTİLER VE BULGULAR

Over kanserinin erken döneminde görülen pelvik ağrı, halsizlik, karın şişkinliği, hazımsızlık, kilo kaybı, ishal, kabızlık ve menstrual değişiklikler müphem semptomlardır. Onun için hastalar genelde ciddi miktarda asitin birikmesine bağlı gastrointestinal yakınmalarla veya daha az oranda ağrı yakınmasıyla başvururlar.

En önemli bulgu muayenede pelvik kitle saptanmasıdır. Kitle solid, fikse ve düzensiz sınırlı ise ön planda malignite düşünülmelidir.

2.5 TANI

2.5.1 Tümör Belirteçleri

Hastalığın primer teşhisinde onay almış herhangi bir tümör belirteci bulunmamaktadır. Çok bilinen CA-125 ise over kanserinin teşhisinde birçok onkolog tarafından tanıya yardımcı kullanılsa da esas olarak hastalığın rekürensinde ve tedaviye cevabın takibinde onay almıştır (5-7). Tuxen ve arkadaşları evre 1 over kanserli olguların %50'sinde CA-125'i normal sınırlar içinde bildirmiştir (22). Ayrıca, CA-125 düzeyleri menstrüasyon, endometriozis, gebelik, pelvik enflamatuvar hastalık, kalp yetmezliği, pankreatit, karaciğer sirozu gibi birçok normal veya fizyolojik durumda da değişebilir. CA-125'in prediktif değerini arttırmak için birçok

yaklaşım denenmektedir. Örneğin CA-125'in ardışık ölçümü ile özgüllüğü artsa da yine de ilk tanıda yetersiz kalmaktadır (23). CA-125'le birlikte ilave markerlar çalışılmışsa da basit, klinik kullanıma girebilecek bir test bulunamamıştır (24,25).

CA15-3, over kanserlerinin %71'inde 30 U/ml'den yüksek saptanmaktadır (26). Evre arttıkça pozitif olma olasılığı artar.

CA 19-9, müsinöz over kanserinde %87.5, diğer tiplerde ise %25 artmış olarak saptanır (27).

Karsinoembriyogenik antijen (CEA), onkofetal bir glikoproteindir. Müsinöz over kanserinin %70'inde, seröz over kanserinin %35'inde yüksek olarak saptanmaktadır (28).

Alfa-fetoprotein (AFP) ilk onko-fetal antijendir. Normal seviyesi 20 ng/ml altıdır. Endodermal sinüs tümörlerinin çoğu ve embriyonel karsinomlar AFP eksprese eder. Ayrıca hepatoselüler karsinomda da salgılanır. 500 ng/ml üzeri sadece hepatoselüler karsinom ve overin germ hücreli tümörlerinde görülür.

Human koryonik gonadotropin (hCG), gestasyonel trofoblastik hastalıkta ve germ hücreli over tümörlerinde en önemli markerdır. Overin koryokarsinomunda, embriyonel karsinomda, mixed germ hücreli tümörlerde ve daha nadir (%10) olarak disgerminomlarda seviyesi artar.

Laktik dehidrogenaz (LDH), normal değeri 100-280 U/L'dir. Disgerminomların çoğunda LDH seviyesi artmıştır.

İnhibin, tipik olarak overin granülosa hücreli tümöründe artmış olarak bulunur.

Testosteron ve androstenedion, androjen salgılayan Sertoli-Leydig hücreli over tümörlerinde seviyesi artmış saptanır. Cerrahi sonrası androjen seviyelerinde ve virilizasyonda hızlı bir düşüş izlenir.

2.5.2 GÖRÜNTÜLEME

2.5.2.1 Ultrasonografi

Adneksiyel kitlelerin değerlendirmesinde ultrasonografi önemli bilgiler sağlar. Büyük boyutlarda, kalın cidarlı, multiloküle, kalın septalı, nodüler ve papiller projeksiyonlar içeren yapılar malignite açısından anlamlıdır. Ultrasonografide gri skala tek başına %85-98

duyarlılıkla malign over lezyonlarını saptayabilmektedir fakat klinik kullanımı yeterli değildir (29).

Ayrıca renkli akım Doppler ultrasonografide artmış damarlanma ve periferde kan akımı saptanmaktadır.

2.5.2.2 BT/MR/PET

BT batin içi hastalığın yayılımını gösterse de 2 cm'den küçük implantları tesbit edemeyebilir. Ayrıca, kitle pelvis dışına çıkmamışsa benign-malign ayırımında yetersiz kalabilir.

MR yüksek yumuşak doku çözünürlüğü ve multiplanar görüntüleme tekniği nedeniyle genellikle operasyon öncesi ultrasonografiye yardım amaçlı kullanılır.

PET/BT primer hastalığın tesbitinde duyarlılığı ve özgüllüğü düşük olmakla birlikte nüksü saptamada %97 duyarlılıkla ultrasonografi ve BT'ye üstündür (30).

2.5.3 PARASENTEZ

Asit mayinin sitolojik incelenerek tedavinin planlanmasında ve masif asiti olan ileri evre hastalarda palyatif amaçlı önem taşımaktadır.

2.6 PATOLOJİ

2.6.1 Histolojik Tipleri

Over kanseri kaynaklandığı dokuya göre epitelyal, germ hücreli, seks kord-stromal ve metastatik tümörler olmak üzere 4 ana grupta incelenir. Olguların yaklaşık %90'ını çöломik epitelden kaynaklanan epitelyal kanserler oluşturur. Papiller seröz kistadenokarsinom en sık görülen histolojik tiptir. Dünya Sağlık Örgütü tarafından histolojik tiplerine göre sınıflandırılmıştır.

I. Epitelyal

1. Seröz adenokarsinom
2. Müsinöz tümörler

Adenokarsinom

Psödomiksoma peritonei

3. Endometrioid tümörler

4. Berrak hücreli adenokarsinom

5. Transizyonel hücreli tümörler

6. Skuamöz hücreli karsinom

7. Mikst karsinom

8. İndiferansiye karsinom

9. Küçük hücreli karsinom

II. Germ hücreli tümörler

1. Primitif germ hücreli tümörler

Disgerminom

Endodermal sinüs tümörü

Embriyonel karsinom

Koryokarsinom

2. Teratomlar

İmmatür teratom

Matür teratom

Monodermal ve özelleşmiş teratomlar

Tiroid tümörleri

Karsinoidler

Nöroektodermal tümörler

Karsinomlar

Sarkomlar

Melanositik tümörler

Sebase tümörler

3. Mikst tümörler

III. Seks kord-stromal tümörler

1. Granüloza-stromal hücreli tümörler

Granüloza hücreli tümör

Tekom-fibromlar

Tekom

Fibrom/fibrosarkom

Sklerozan stromal tümör

2. Sertoli-stromal hücreli tümörler

Sertoli hücreli tümörler

Sertoli Leydig hücreli tümör

3. Seks kord tümörler

4. Steroid hücreli tümörler

Stromal luteom

Leydig hücreli tümör

Steroid hücreli tümör

5. Gynandroblastom

6. Sınıflandırılmayan

IV. Metastatik over tümörleri

Tablo 1- Over Kanseri Histolojik Sınıflandırması (Dünya Sağlık Örgütü)

2.6.2 Histolojik grade

Over kanseri hücrelerin farklılaşma derecesine göre grad 1 (iyi diferansiye), grad 2 (orta derece diferansiye) ve grad 3 (az diferansiye) olarak sınıflandırılır (31).

2.6.3 Yayılım

1. Komşuluk yolu ile yayılım: Tümör kapsülünden taşarak yakın komşuluğu olan çevre yapılara (uterus, rektosigmoid, fallop tüpleri ve mesane) yayılır.

2. İntra-peritoneal yayılım: Overin epitelyal kanserleri en sık tümör hücrelerinin periton boşluğuna dökülmesiyle yayılır. Over kapsülünü aşan hücreler periton boşluğuna düşerek abdomen içerisindeki diyafram, karaciğer kapsülü, omentum ve barsakların peritoneal yüzeylerinde implant olarak ortaya çıkarlar.

3. Lenfatik yayılım: Tümör hücreleri infundibulopelvik bağ yoluyla paraaortik; ligamentum latum ve parametriumlar yolu ile de pelvik lenf düğümlerine ulaşabilirler.

4. Uzak metastazlar: Hematojen yol ile parankim tutulumu görülmektedir. Karaciğer (%34) ve akciğer (%27) en sık uzak metastaz olan yerlerdir.

2.7. EVRELEME

Over kanserinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 2). Tam bir cerrahi evreleme için asit/batın yıkantı sıvısı örnekleme, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve kuşku lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme, hastaların risk gruplarına göre dağılımını sağlayarak ek tedavi kararı verilmesinde belirleyici olmaktadır. Pelvise sınırlı gibi görünen tümörlerin üçte birinde cerrahi sonrası mikroskopik metastazların saptanmasıyla evre artmaktadır ve adjuvan kemoterapi gerekmektedir (32, 33, 34). İleri evrelerde ise sitoreduktif cerrahi, tümör yükünü azaltarak fizyolojik fonksiyonların düzelmesini sağlar, asit azalır, barsak fonksiyonları ve beslenme durumu iyileşir, tümör perfüzyonun artmasıyla kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelir ve hastanın immunolojik yanıtı artar.

Evre I	Tümör overde sınırlı
IA	Tümör tek overde sınırlı, kapsül intakt, asit/batın yıkantı sıvısı negatif
IB	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, asit/batın yıkantı sıvısı negatif
IC	IA/IB ve over yüzeyinde tümör/ kapsül rüptürü/ asit/ batın yıkantı sıvısı pozitif
Evre II	Tümör pelviste sınırlı
IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım
IIB	Diğer pelvik dokuların tutulumu
IIC	IIA/IIB ve asit/ batın yıkantı sıvısı pozitif
Evre III	Pelvis dışı yayılım; peritoneal implant, retroperitondaki lenf nodlarının tutulumu, karaciğer kapsül tutulumu
IIIA	Periton yüzeylerinde mikroskopik implantlar, lenf nodları negatif
IIIB	Periton yüzeylerinde <2cm makroskopik implantlar, lenf nodları negatif
IIIC	Batın içinde >2cm implantlar ya da pozitif retroperitoneal /inguinal lenf nodları
Evre IV	Uzak metastaz Karaciğer parankim tutulumu/plöral efüzyonda tümör hücreleri

Tablo 2. Over kanseri FIGO Evrelemesi

2.8 PROGNOSTİK FAKTÖRLER

Over kanserinde 5 yıllık sağkalım tüm evreler göz önüne alındığında %50'dir. Prognozu belirleyen en önemli etken evredir, bununla beraber patolojik, biyolojik ve klinik faktörler yüksek riskli grupları belirleyerek nüks olasılığını, ek tedavi gereksinimini, tedaviye yanıtı ve sağkalımı etkilemektedir.

2.8.1 Patolojik faktörler

2.8.1.1 Histolojik tip

Kötü prognozlu olan berrak hücreli adenokarsinomlar dışında diğer histolojik tipler arasında sağkalım açısından anlamlı fark bulunmamaktadır (35,36). 2008 yılında yapılan bir çalışmada evre I-II epitelyal over kanserli 506 hastada histolojik tipin prognozu etkilemediği bildirilmiştir (37). Ancak, aynı grup tarafından yapılan diğer bir çalışmada evre III hastalarda berrak hücreli ve müsinöz karsinomun prognozu olumsuz etkilediği belirtilmiştir (38).

2.8.1.2 Histolojik grad

Hücre farklılaşma derecesi prognoz açısından önemlidir (39). Evre I grad 1 olgularda 5 yıllık sağkalım oranı %91 iken grad 3 olgularda %75'tir (40). Evre III-IV'te grad 1, 2 ve 3 için 5 yıllık sağkalım oranları sırasıyla %38, %25 ve %19'dur .

2.8.2 Klinik faktörler

2.8.2.1 Evre

Prognozu etkileyen en önemli etkidir. Hastalar erken (Evre 1 ve 2) ve geç (Evre 3 ve 4) olmak üzere 2 gruba ayrılır. FIGO verilerine göre 5 yıllık sağkalım evre I'de %86, evre II'de %70, evre III'te %34, evre IV 'te ise %19'tur (41).

2.8.2.2 Yaş ve hasta performansı

İyi performans skoru olan hastaların tedaviye daha iyi yanıt verdiği ve sonuçlarının da daha iyi olduğu gösterilmiştir (42). Genç hastalarda hastalık erken evrede olmaya ve tümörleri iyi diferansiye/borderline olmaya meyillidir. Ayrıca genç hastalar agresif kemoterapiyi daha iyi tolere ederler ve prognozları mükemmeldir (43).

2.8.2.3 Rezidü tümör hacmi

Primer sitoreduktif cerrahi sonrası kalan tümör hacmi sağkalımı etkileyen önemli bir risk faktörüdür. Tüm metastatik odakların çıkarılması mümkün değilse amaç tümör yükünü azaltarak optimal cerrahiyi sağlamaktır. Prognostif farklarından dolayı rezidü tümör 1cm'den küçükse optimal, büyükse suboptimal olarak sınıflandırılır. Winter ve arkadaşlarının yaptığı yaptığı çalışmada evre III'te 1cm'den büyük rezidü tümör varlığında nüks riski 2.36 kat artmaktadır (38).

2.8.2.4 Asit varlığı

Malign asit varlığı ve/veya over yüzeyinin tutulması kötü prognostik etken olarak saptanmasına rağmen, operasyon sırasında oluşan rüptürün prognozu etkilemediği öne sürülmüştür (44).

2.8.3 Biyolojik faktörler

2.8.3.1 DNA Plöidi/Proliferasyon indeksi

Evre ile DNA ploidi arasındaki ilişki ortaya konulmuştur (45). Erken evre tümörler sıklıkla diploid, ileri evre tümörler ise anöploid olarak saptanmaktadır. Ortalama sağkalım diploid tümörü olan hastalarda 5 yıl, anöploid olanlarda 1 yıldır (46).

Friedlander ve arkadaşları proliferasyon indeksinin bağımsız bir prognostik etken olduğunu saptamıştır (47).

2.8.3.2 Genetik/Moleküler belirteçler

Slamon ve arkadaşları epitelyal over tümörlerinin %30'unda her-2/neu onkojen ekspresyonu saptanmış ve prognozu olumsuz etkilediğini belirtmişlerdir (48).

2.9 TEDAVİ

2.9.1 Erken evre

Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahide temel prensip tümör kitlesinin mümkün olduğu kadar azaltılmasıdır. Erken evre over kanseri tedavisinde standart yaklaşım total histerektomi, bilateral salfingooferektomi ve cerrahi evrelemedir. Üst batını da kapsayacak şekilde uygun eksplorasyonun sağlanması için median insizyon tercih edilir. Öncelikle sitolojik inceleme için asit mayii örnekleme yapılmalı, asit yoksa 50-100cc serum fizyolojik ile batın yıkantı sıvısı alınmalıdır. Tüm periton yüzeyleri ve batın içi organlar kuşkulu lezyonlar açısından araştırılmalı ve biyopsi alınmalıdır. Total abdominal histerektomi, bilateral salfingooferektomi ve omentektomi sonrasında retroperitondaki pelvik lenf nodları çıkarılarak ve infrarenal paraaortik lenfadenektomi yapılarak cerrahi tamamlanır.

Young ve arkadaşlarının yaptığı iki randomize prospektif çalışmaya göre düşük riskli olarak tanımlanan evre IA/IB, grad 1/2 over kanserinde ek tedaviye gerek yoktur (49).

Evre IA/IB grad 3, evre IC ve II hastalar yüksek riskli erken evre olarak tanımlanır ve operasyon sonrası 3-6 kür karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi alanlarda 5 yıllık sağkalım oranı daha yüksektir (50,51).

Evreleme sonrasında tümörün tek overde sınırlı olduğu saptanırsa fertilitite koruyucu cerrahi yapılarak ultrasonografi ve CA-125 ile takip edilebilir. Aile tamamlandığında histerektomi ve salfingooferektomi yapılması önerilmektedir.

2.9.2 İleri evre

Hastaların üçte ikisi ileri evrede başvurmaktadır. İlk laparotomide sitoreduktif cerrahi ya da debulking ile tümörün ve metastatik odakların çıkarılması hastalıksız sağkalım oranını arttırmaktadır. Rezidü tümör kalmayan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %60 olarak bildirilmiştir (41). Tüm metastatik odakların çıkarılması olanaklı değilse, hedef tümör yükünü mümkün olduğunca azaltarak optimal cerrahi sağlamak olmalıdır. Optimal cerrahi için tümörün invaze olduğu dokular çıkarılmalıdır; apendektomi, splenektomi, barsak rezeksiyonu gerekebilir. Cerrahi suboptimal ise hastalara 3-4 kür kemoterapi sonrası interval debulking yapılabilir.

Genel durumu ve kitlenin çıkarılması için uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi bir tedavi seçeneği olabilir (52).

Sisplatin, karboplatin, siklofosfamid, paklitaksel, doksorubisin, doksetaksel, topotekan, gemsitabin gibi kemoterapötikler kullanılmakta ve halen araştırılmaktadır. Over kanserinin sistemik tedavisinde platin bazlı kemoterapi alanlarda 2 ve 5 yıl arası sağkalım oranı, almayanlara göre daha yüksektir. Kombine kemoterapinin sağkalım açısından tek ajana üstün olduğu öne sürülmektedir (53).

Faz III GOG çalışmasında (GOG 172) intravenöz paklitaksel ve sisplatin alan grupta sağkalım 50 ay, intraperitoneal paklitaksel ve sisplatin alan grupta ise 66 ay olarak bildirilmiştir (54). İntraperitoneal kemoterapi evre III optimal cerrahi yapılmış hastalara önerilebilir (51).

Kemoterapiye yanıtı belirlemede altın standart sekond-look laparatomidir. Makroskopik kitle izlenmeyen hastaların %30'unda mikroskopik metastaz mevcuttur (55). Sekond-look laparotomi hastalığın prognozu ve sağkalım hakkında önemli bilgiler vermesine rağmen sağ kalımı uzattığına dair kanıt yoktur (56,57).

Kemoterapi sonlandıktan 6-12 ay sonra nüks oluşması tümörün platin duyarlı olduğunu göstermektedir. Nüks sonrası sekonder sitoreduktif cerrahiye aday hastalar platin duyarlı, uzun hastalıksız periyodu olanlar, tek bir nüks odağı olanlar ve asit bulunmayan hastalardır (58).

Sekonder cerrahiden bağımsız olarak platin duyarlı nüks olgularına platin bazlı kemoterapi uygulanması tercih edilen tedavi seçeneğidir. Faz III çalışmalarda nükslerde

karboplatin ve paklitakselin beraber kullanımının ortalama sağkalımı 5 ay arttırdığı belirtilmiştir (59).

Kemoterapi sonrası 6 ay içinde oluşan nükslerden platin dirençli tümörler sorumludur. Paklitaksel, doksetaksel, topotekan, gempitabin gibi kemoterapötikler tekli tedavi olarak kullanılmaktadır (60,61).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na 2009-2011 yılları arasında prospektif olarak, adneksiyel kitle endikasyonu ile opere olan hastalardan patolojisi over kanseri gelen hastalar ile patolojisi benign çıkan hastaların ve tamamen sağlıklı olan poliklinik hastalarının ameliyat öncesi veya poliklinik başvurusunda alınan kanları 30 dakika oda sıcaklığında bekletildikten sonra 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilip ayrılan serumlar test sayısı tamamlanıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Hasta ve kontrol grubuna ait serum C-reaktif protein (CRP) düzeyleri Toshiba Accute otoanalizörü ile immunoturbidimetrik yöntem (DiaSys Diagnostic Systems GmbH&Co.) ile CK-MB ve CA153 düzeyleri ise Abbott AxSYM cihazı ile mikropartikül enzim immunoassay (MEIA) yöntemi ile belirlenmiştir.

Vascular endotelial growth factor (Invitrogen Corporation. Camarillo), interlökin 6 (Invitrogen Corporation. Camarillo) ve leptin (Invitrogen Corporation. Camarillo) düzeyleri ise çift antikor sandüviç enzim immunoassay (ELISA) yöntemi ile belirlenmiştir.

Tüm patolojik örnekler İstanbul Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı'nda jinekopatoloji bölümünde, 3 uzman tarafından incelendi ve tanısı konuldu. Over kanseri evrelemesinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanıldı. Sınıflandırma ise Dünya Sağlık Örgütü sınıflamasına göre yapıldı. Olgulardan elde edilen serum örnekleri İstanbul Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Kanser Biyokimyası Bilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

Çalışma prospektif olgu-kontrol çalışması olarak dizayn edildi. Olguların 4 grupta toplanması planlandı: Erken evre (evre 1 ve 2), ileri evre (evre 3 ve 4), benign over tümörleri ve sağlıklı kontrol grubu. Over kanseri grubunda epitelyal over kanserleri olan olgular çalışmaya dahil edildi. Patoloji sonucu disgerminom gelen 1 vaka çalışma dışı bırakıldı. Postoperatif tanı ve cerrahi evreye göre olgular uygun gruplarına dağıtıldı. 13 olgu erken evre malign, 12 olgu ileri evre malign, 25 olgu benign, 19 olgu sağlıklı kontrol grubunda yer aldı.

Çalışılan belirteçlerden cut-off değeri olmayanlardan, kontrol grubu; cut-off değeri belirlemek için kullanıldı. Üst sınır değeri %95 güven aralığında ortalama + 2 standart sapma formülüyle hesaplandı. Olgulara ait demografik verilerin benzerliği student's t test ile kıyaslandı. Olguların benign over tümörü ile over kanserini ayırmadaki duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve odds ratiosu değerleri aşağıdaki formüllere göre hesaplandı.

Gerçek pozitiflik, GP; gerçek negatiflik, GN; yalancı pozitiflik, YP; yalancı negatiflik, YN olmak üzere

$$\text{Duyarlılık (\%)} = [\text{GP}/(\text{GP}+\text{YN})]\times 100$$

$$\text{Özgüllük (\%)} = [\text{GN}/(\text{GN}+\text{YP})]\times 100$$

$$\text{Pozitif prediktif değer (\%)} = \text{GP} / [\text{GP} + \text{YP}]$$

$$\text{Negatif prediktif değer (\%)} : \text{GN} / [\text{GN} + \text{YN}]$$

Odds ratio: Olasılık / 1- olasılık

Herbir tümör belirleyicisinin erken evre, ileri evre, benign tümör ve kontrol gruplarında ortalamaları arasında fark olup olmadığı, parametrik varsayımlar yerine geldiğinde bağımsız gruplarda student's t test, parametrik varsayımlar yerine gelmediğinde Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı. Belirteçlerin over tümörlerinde benign-malign ayrımındaki değeri Wilcoxon yöntemiyle hesaplandı. Çalışma grubu olarak malign tümör olgu sayısının az olması nedeniyle ANOVA testi uygulanmadı, bunun yerine Kruskal-Wallis testi her bir parametrenin tümörün evresiyle olan ilişkisini belirlemek amacıyla kullanıldı. Malign tümörlerde belirteçlerin birbirleriyle korelasyonu Pearson korelasyon analizi ile belirlendi. Belirgin korelasyon gösteren belirteçlerde lineer regresyon çalışması yapıldı. Cut-off değerler:

CA 15-3: 0-30 U/mL

CRP: 5 mg/dl olarak alındı.

CK-MB, İL-6, VEGF ve Leptin için sağlıklı kontrol grubundan cut-off değer elde edildi. İL-6 için 9,65 pg/mL, VEGF için 201 pg/mL, Leptin için 1225 pg/mL ve CK-MB için 0,9 ng/mL olarak hesaplandı.

4. BULGULAR

CK-MB, İL-6, VEGF ve Leptin için sağlıklı kontrol grubundan cut-off değer elde edildi. İL-6 için 9,65 pg/mL, VEGF için 201 pg/mL, Leptin için 1225 pg/mL ve CK-MB için 0,9 ng/mL olarak hesaplandı. Olguların klinik özellikleri incelendiğinde en yoğun ortalama yaş 43,3 en yoğun yaş aralığı 41-50 (%37), en sık histolojik tanının seröz karsinom olduğu görüldü. Tablo 3'te diğer dağılım oranları görülmektedir. Öte yandan olguların %20'si erken evre malign, %18,75'i ileri evre malign, %31'i benign over tümörü grubunda, %29,6'ı sağlıklı kontrol grubunda yer aldı (Şekil 1). Demografi verilerden ortalama yaş ve parite; ileri evre malign tümörü olan grupta sırasıyla 49,6 ve 3,4 ile diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek ölçüldü (bkz. tablo 4).

Tanı anındaki yaş, yıl	Ortalama 43,3 (aralık 23-69)
21-30	8 (%11,59)
31-40	18 (%26,08)
41-50	26 (%37,68)
51-60	12 (%17,39)
61-70	5 (%7,24)
Evre	
I ve II	13 (%20,3)
III ve IV	12 (%18,75)
Benign	25 (%31,25)
Sağlıklı kontrol	19 (%29,6)
Histoloji	
Seröz karsinom	12 (%17,39)
Endometrioid karsinom	5 (%7,24)
Müsinöz karsinom	6 (%8,69)
Mixed karsinom	2 (%2,89)
Endometrioma	9 (%13,04)
Seröz kistadenom	7 (%10,14)
Müsinöz kistadenom	4 (%5,79)
Teratom	3 (%4,3)
Fibrotekom	2 (%2,8)

Tablo 3. Olguların klinik karakteristikleri

Grup		Yaş	Gravida	Parite
Erken evre	N	13	10	10
	Ortalama	44,6	3,8	2,1
	Standart sapma	4,45	1,1	0,6
	Minimum	25	0	0
	Maksimum	62	6	4
İleri Evre	N	12	10	10
	Ortalama	49,6*	4,2	3,4*
	Standart sapma	6,4	1,4	0,8
	Minimum	36	0	0
	Maksimum	66	10	6
Benign	N	25	19	19
	Ortalama	41,6	3,5	2,1
	Standart sapma	10,3	1,3	1,0
	Minimum	23	0	0
	Maksimum	68	10	7
Kontrol	N	19	17	16
	Ortalama	40,1	3,4	2,3
	Standart sapma	8,9	1,4	1,1
	Minimum	27	0	0
	Maksimum	57	13	12

Tablo 4. Grupların demografik verilere göre dağılımı

Belirteçlerin yeterliliklerini belirlemek için en önemli parametreler olan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve odds ratio (OR) sonuçlarına bakıldığında CA 15-3 için sırasıyla %48, %95, %92, %59 ve +OR 9,6 -OR 0,5; leptin için sırasıyla %52, %75, %72, %55, +OR 2,08 -OR 0,64; IL-6 için %72, %70, %75, 2,4-0,5; VEGF için %24, %80, %60, %45, 1,2- 0,92; CRP için %68, %30, %55, %43, 0,97-1,06; CK-MB için %8, %70, %25, %38, 0,26-1,31 değerleri hesaplandı (Tablo 5-6-7-8-9-10). Buna göre CA 15-3 en özgül, IL-6 en sensitif belirteç olarak belirlendi. Yapılan Pearson korelasyon analizinde de bu iki değer arasında korelasyon katsayısı 0,193 bulundu, p değeri 0,013 ile istatistiksel olarak anlamlıdır. Öte yandan görece yüksek pozitif ve negatif prediktif oranları ile Leptin de CA 15-3 ile anlamlı korelasyon göstermektedir (korelasyon katsayısı: 0,185, p:0,020) (bkz. tablo 11).

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	O R
Malign	13	12	25					9,6
Benign	24	1	25	48	95	92	59	-
Toplam	37	13	50					0,5

Tablo 5. CA 15-3 için kuvvet analizi

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	OR
Malign	12	13	25					2,08 -
Benign	20	5	25	52	75	72	55	0,64
Toplam	32	18	50					

Tablo 6. Leptin için kuvvet analizi

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	OR
Malign	7	18	25					2,4
Benign	19	6	25	72	70	75	66	-
Toplam	26	24	50					0,5

Tablo 7. İL-6 için kuvvet analizi

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	OR
Malign	19	6	25					1,2
Benign	21	4	25	24	80	60	45	-
Toplam	40	10	50					0,92

Tablo 8. VEGF için kuvvet analizi

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer(%)	Negatif prediktif değer(%)	OR
Malign	8	17	25					0,97
Benign	11	14	25	68	30	55	43	-
Toplam	19	31	50					1,06

Tablo 9. CRP için kuvvet analizi

	Düşük	Yüksek	Toplam	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)	Pozitif prediktif değer (%)	Negatif prediktif değer (%)	OR
Malign	23	2	25	8	70	25	38	0,26
Benign	19	6	25					-
Toplam	42	8	50					1,31

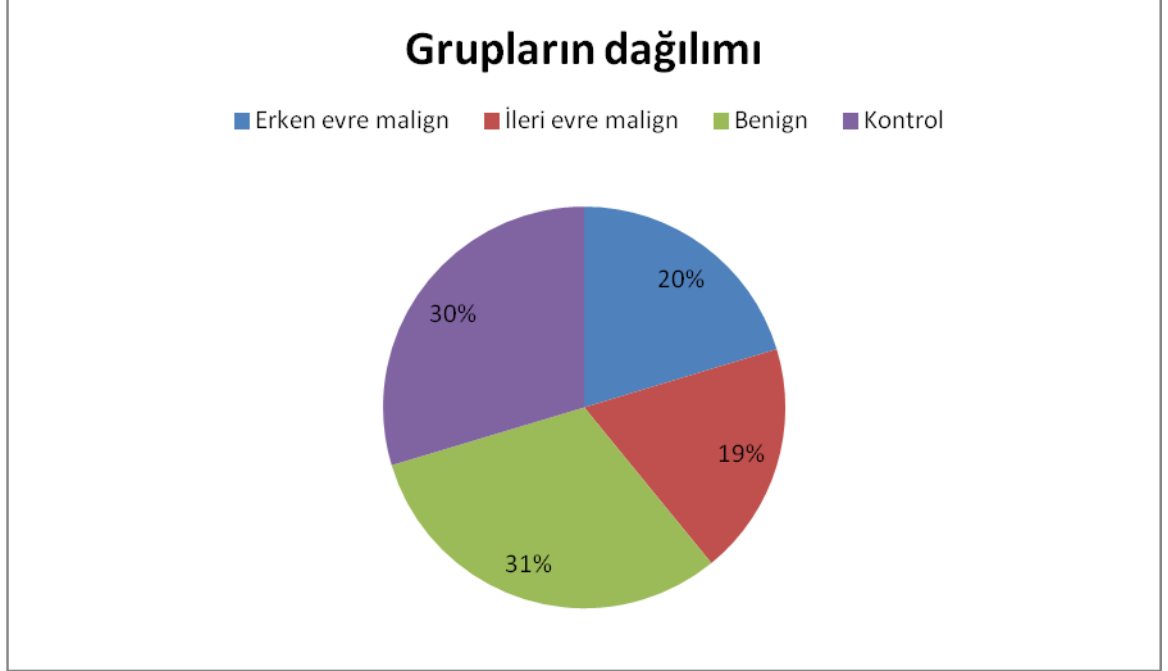
Tablo 10. CK-MB için kuvvet analizi

	CA 15-3	IL-6	Leptin	VEGF	CRP	CK-MB
CA 15-3						
KK	1	0,193*	-0,185 [§]	0,131	0,095	0,024
P değeri		0,013	0,020	0,087	0,120	0,95
IL-6						
KK	0,193	1	-0,108	0,101	0,126	0,031
P değeri	0,013		0,091	0,130	0,130	0,87
Leptin						
KK	-0,185	-0,108	1	-0,113	-0,098	0,28
P değeri	0,020	0,091		0,081	0,24	0,98
VEGF						
KK	0,131	0,101	-0,113	1	0,361	0,020
P değeri	0,087	0,112	0,081		0,361	0,91
CRP						
KK	0,095	0,126	-0,098	0,071	1	0,076
P değeri	0,120	0,130	0,24	0,361		0,210
CK-MB						
KK	0,024	0,031	0,28	0,020	0,076	1
P değeri	0,85	0,87	0,88	0,91	0,210	

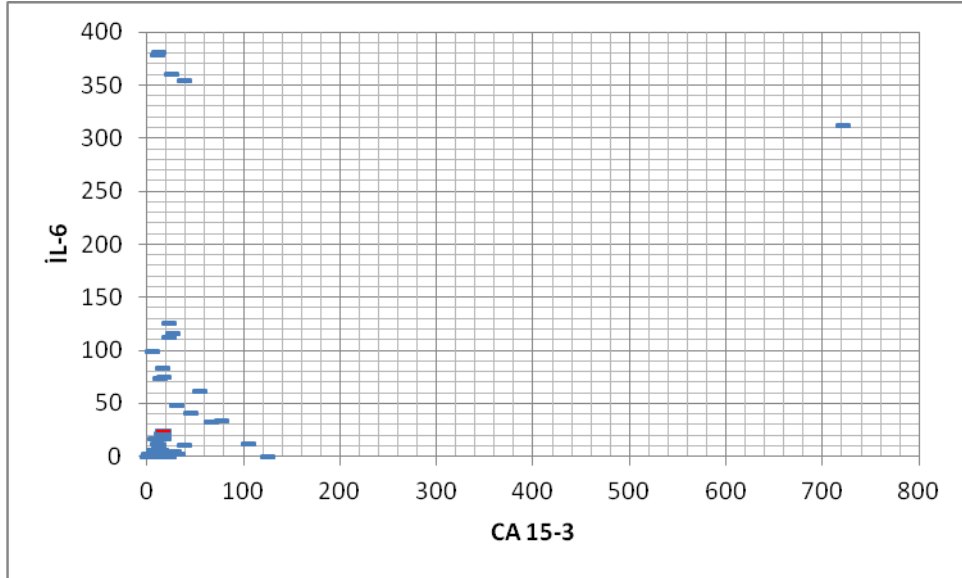
KK: korelasyon katsayısı. *: anlamlı korelasyon, $p < 0,05$. [§]: anlamlı negatif korelasyon, $p < 0,05$

Tablo 11. Altı biomarker arasında Pearson's korelasyon katsayısı analizi

Pearson korelasyon analizinde pozitif korelasyon gösteren CA 15-3 ve İL-6'nın lojistik regresyon analizinde birlikte kullanımlarının benign adneksiyal kitle-malign over tümör ayırımında daha duyarlı olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişemediği bulundu (Şekil 2).



Şekil 1. Grupların yüzdelik dağılımı



Şekil 2. Yapılan multivariate lojistik regresyon analizinde şemada görüldüğü gibi CA 15,3 'ün arttığı durumlarda İL-6' nın da arttığı gözlenmekle birlikte kullanımlarında anlamlı bir artışa rastlanmamıştır.

Tümör belirteçlerinden CA 15-3 ortalama 61,3 U/mL, İL-6 70,6 pg/mL, CRP 16 mg/L ile malign tümör grubunda anlamlı ölçüde yükselmekte iken VEGF ve Leptin malign ve benign tümörlerde sırasıyla 162 pg/mL, 142,2 pg/mL ve 745,5 pg/mL, 862,11 pg/mL ortalamaları ile kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde artmaktadır (bkz tablo 12). Öte yandan malign tümörlerin evresel gruplarına göre erken evre (evre I ve II) ile ileri evre (evre III ve IV) arasında CA 15-3, İL-6 ve CRP düzeylerinde anlamlı farka rastlanmıştır. Ancak olgu bazında bu belirteçlerin evre ayrımını predikte ettirecek güce sahip olmadığı görülmüştür (bkz tablo 13).

Wilcoxon rank testi ile belirteçlerin erken evre over tümörü taramasında ne kadar başarılı olabileceğine bakılmış, ayrı ayrı yapılan ölçümlerde CA 15-3, IL-6, Leptin ve VEGF' nin kullanışlı olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 14)($p<0,05$). Ancak belirteçlerin duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD analizleri burada esas kriter alınmalıdır.

Tümör Belirleyicisi	Over kanseri n: 25	Benign over tm n: 25	Kontrol n: 19
CA 15-3	61,3 ± 14*	13,86 ± 7,1	15,2 ± 5,1
IL-6	70 ± 11,0*	26 ± 7,7	26,5 ± 8,4
Leptin	745,5 ± 39*	862,11 ± 41,9 [§]	941 ± 28,4
VEGF	162,2 ± 10,7*	142,2 ± 12 [§]	96,4 ± 9,2
CRP	16 ± 1,5*	11,8 ± 1,3	11,6 ± 1,1
CK-MB	0,63 ± 0,01	0,74 ± 0,04	0,58 ± 0,02

*; over kanserinde kontrol gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur, $p<0,05$.

Leptin düzeyinde negatif korelasyon izlenmiştir. [§]; benign over tümörlerinde sağlıklı kontrollere göre anlamlı fark saptanmıştır.

Tablo 12. Tümör belirteçlerinin gruplara göre ortalama ± SD dağılımı

Tümör	Evre I ve II	Evre III ve IV
Belirleyicisi	n: 13	n: 12
CA 15-3	23,21±2,6	102,7±19,7*
IL-6	31,1±4,4	113,3±14,3*
Leptin	731±38,9	761,2±39,3
VEGF	178,9±13,6	144,9±6,6
CRP	7,5±0,6	25,5±1,7*

*; ileri evre over kanserinde erken evreye göre anlamlı düzeyde artış mevcuttur, $p<0,05$

Tablo 13. Anlamlı tümör belirteçlerinin evrelere göre ortalama $\pm$ SD dağılımı

	CA 15-3	IL-6	Leptin	VEGF	CRP	CK-MB
P değeri	0.044	0,038	0,001	0,0003	0,213	0,762

Tablo 14. Wilcoxon test ile erken evre over kanseri taramasında belirteçlerin p değeri

5. TARTIŞMA

A.B.D’de, over kanseri en sık görülen 8. kanser ve kansere bağlı ölümlerin en sık 5. nedenidir; sadece 2006 yılında 20.385 yeni tanı konulup 16.413 kadın over kanserine bağlı hayatını kaybetmiştir. Vakaların yaklaşık %75’i ileri aşamada yakalanmakta ve bu aşamada 5 yıllık sağkalım %20’lerde olmaktadır, erken aşamada yakalandığında hastalığın prognozu mükemmel olmakta ve 5 yıllık sağkalım %90’lara ulaşmaktadır. Ne yazık ki, over kanser taraması için ideal bir model bulunmamaktadır ve erken aşamada tanı koyduracak onaylanmış klinik bir test yoktur. Sık bilinen CA-125 ise hastalığın rekürensinde ve tedaviye yanıtın takibinde onaylı bir markerdir. Halihazırda over kanserinde kullanılan biyomarkerların klinik olarak teşhis edilmiş hastalıkta sensitiviteyi yüksek olmasına rağmen, erken evrede sensitiviteyi düşüktür (62). Sık kullanılan CA 125, over kanserinde en güvenilir serum markeri iken taramadaki rolü tartışmalıdır. Yükselmiş CA 125 seviyelerine Evre 1 hastalıkta %30, ileri evre hastalıkta ise %90 oranında rastlanır (63). Ayrıca, müsinöz tipler non-müsinöz tiplere göre daha az oranda CA 125 salgılamaktadır (64).

Çoğu araştırmacılar over kanseri taramasında en az %10 pozitif prediktif değere ulaşılması gerektiğinde hemfikirdirler (65). Bu değere ulaşmak için tanısal bir testin tek başına veya bir görüntüleme yöntemiyle birlikte en azından %99.6 özgüllüğe ulaşması gerekmektedir ki CA 125’in özgüllüğü bu değerden oldukça düşüktür. Bu da bize CA 125’in taramada etkin olmadığını gösterir (58). Bu amaca ulaşabilmek için çeşitli biyomarkerlar eşzamanlı kullanılmalıdır (66,67).

Over kanserinin heterojen yapısından dolayı tek bir biyomarkerın bütün alt tipleri ve evreleri kapsamı mümkün değildir. Birçok biyomarkerın birarada kullanılması, over kanserini erken aşamada yakalamada fayda sağlayabilir (68). Gorelik ve arkadaşları serumda kombine olarak IL-6, IL-8, VEGF, EGF ve CA 125 ile 44 erken evre over kanserini 45 sağlıklı kadında %84 duyarlılık ve %95 özgüllük ile ayırt etti (69). Yine Zhang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, suni bir hesaplama sistemiyle CA 125, CA 72-4, CA 15-3, M-CSF kombine bakılarak %72 duyarlılıkla erken evre over kanseri tesbit edilmiştir (70). Benzer şekilde Skates ve arkadaşları %98 özgüllük ve %75 duyarlılıkla CA 125, CA 15-3, CA 72-4 ve M-CSF kombinasyonu ile over kanserini erken aşamada belirlemiştir (71). Lojistik regresyon modellerine dayanarak farklı biyokimyasal ve ultrasonografik parametreler kullanılarak adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısı yapılabilir (72). Woolas ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 192’si malign histolojiye sahip 492 hastada CA 125 ile 8 ayrı tümör

markerı (MCSF, OVX1, LASA, CA 15-3, CA 72-4, CA 19-9, CA 54 ve CA 61) kombine edilerek etkinliği arttırılmaya çalışıldı. CA 125'in tek başına duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %78.1 ve %76.8 idi. Lojistik regresyon analizinde değişik kombinasyonlar kullanılarak duyarlılık %90.6, özgüllük ise %93.2'ye ulaşmaktaydı ki bu tatmin edici bir düzelmedir (73). Fakat kombinasyonlar her zaman etkinliği arttırmayabilir. Jacobs ve ark. yaptığı çalışmada adneksiyel kitlelerde malignite prediksyonunda CA 125, CA 15-3 ve TAG 72.3 çalışılmış ve sonuçlar önceden belirlenen malignansi risk indeksi ile kıyaslanmıştır. Buna göre 3 markerdan herhangi ikisinin yükseldiği durumlarda duyarlılık %66.7, özgüllük %93.1 iken CA 125'in üst sınırı 50U/ml alındığında benzer duyarlılık ve özgüllüğe tek başına ulaşılmıştır (74). Biz de çalışmamızda adneksiyel kitlelerde malignite prediksyonunda tanısall önemi olabilecek CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA-15-3, IL-6 markerlarını serumda çalıştık.

Çalışmamızın neticesinde, ileri evre over kanseri olgularında yaş ortalaması, benign over tümörü ve kontrol grubuna göre; parite ortalaması ise diğer gruplara göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$). Bu bulgu literatürdeki yaşın artmasıyla over kanseri riskinin artması bilgisiyle uyumlu olsa da paritenin artmasıyla over kanseri riskinin azaldığı bilgisine ters düşmektedir (11,12,14).

Belirteçlerin yeterliliklerini belirlemek için en önemli parametreler olan duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD) ve odds ratio (OR) sonuçlarına bakıldığında çalışmanın sonunda CA 15-3 için sırasıyla %48, %95, %92, %59 ve +OR 9,6, -OR 0,5; leptin için sırasıyla %52, %75, %72, %55, +OR 2,08, -OR 0,64; IL-6 için %72, %70, %75, 2,4-0,5; VEGF için %24, %80, %60, %45, 1,2- 0,92; CRP için %68, %30, %55, %43, 0,97-1,06; CK-MB için %8, %70, %25, %38, 0,26-1,31 değerleri hesaplandı. Buna göre CA 15-3 en özgül, IL-6 en sensitif belirteç olarak belirginleşti. Pearson korelasyon analizinde pozitif korelasyon gösteren CA 15-3 ve IL-6'nın lojistik regresyon analizinde birlikte kullanımlarının benign adneksiyel kitle-malign over tümör ayırımında daha duyarlı olduğu ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeye erişemediği bulundu. Verilerimize benzer şekilde Scambia ve ark. yaptığı çalışmada da CA 15-3 istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,05$) (Sensitivite %26,3, spesifite %96,1, PPD:%66,6, NPD:%81,6 OR:8,98). Yine benzer bir çalışmada CA 15-3, düşük duyarlılık fakat yüksek özgüllükle adneksiyel kitlelerin malignite prediksyonunda anlamlı bulunmuştur (75).

Gil Mor ve ark. yaptığı çalışmada, 4 biyomarker (leptin, prolaktin, osteopontin, insulin-like growth factor-II) tek başına bakıldığında malignite prediksyonunda faydalı bulunmazken

4'ünün kombine bakılması durumunda %95 duyarlılık, %95 özgüllük, %95 PPD ve %94 NPD ile erken evre over kanserinin prediksyonunda etkili bulunmuştur (66). Bizim çalışmamızda leptin tek başına erken evre over kanseri prediksyonunda etkin görünse de %52 duyarlılık ve %75 özgüllük değerleri klinik anlam için engel oluşturmaktadır.

Greg P. ve ark. tarafından yapılan literatürdeki en kapsamlı çalışmada 104'ü antijen, 44'ü otoimmün ve 56'sı enfeksiyöz olmak üzere toplam 204 molekül analiz edilmiş ve çalışma sonucunda en anlamlıları CA 125, CRP, EGFR, IL-10, IL-8, CTGF, haptoglobin ve TIMP-1 olmak üzere 77 biyomarkerın düzeylerinde farklılık bulunmuştur. Ayrıca, CA 125 dışında hiçbir markerın %80 özgüllükte, yüksek duyarlılığı saptanmadı. Bahsedilen bu 8 biyomarker ağırlıklı olarak inflamasyon belirteçleri ve akut faz reaktanlarından oluşmaktadır. CRP seviyesi anlamlı olarak artmış ve en belirleyici 2. biyomarker olarak bulunmuştur. CRP seviyesinin bu artışından yüksek korelasyon gösterdiği artmış IL-6 seviyesi sorumlu tutulmuştur. İnflamatuvar cevap; tümörün yaşaması, anjiogenezi ve metastazı için uygun ortam hazırlayarak kanserin progresyonuna katkıda bulunduğuyula ilgili artan bilgiler mevcuttur (76). Bizim çalışmamızda da CRP seviyesi 16 mg/L ile over kanseri grubunda anlamlı ölçüde yükselmekte iken erken evre over kanseri taramasında anlamlı bulunmamıştır. İlginç olarak, yukarıda bahsedilen çalışmada anlamlı olan 26 otoimmün ve enfeksiyöz markerın hepsinin de over kanserinde seviyesi azalmaktaydı. Bu da over kanserli hastalarda immün yanıtın baskılandığını telkin etmektedir (10).

Anjiogenezis, tümörigenezis aşamalarında önemli bir yer tutar. Yine Greg P ve ark. çalışmasında potent bir anjiogenetik faktör olan VEGF düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır (10). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde over kanseri grubunda VEGF seviyesinde anlamlı artış gösterilmiştir.

Çalışmamız için bir bias oluşturan, örneklem grubunda erken evre over tümörü vakasının az olması sebebiyle ROC eğrisi hazırlanamamıştır. Bilgiler kısıtlı sayıda hastadan elde edildiğinden klinik anlamlılık azalmakla birlikte; mevcut verilerle CA 15-3, IL-6 , VEGF ve Leptin'in benign malign ayrımında etkin olduğu bulunmuştur ancak duyarlılık ve özgüllükleri yeteri kadar kuvvetli olmadığı için rutinde kullanımı uygun değildir, fakat ayırıcı tanısı sıkıntılı vakalarda kullanımları uygun olabilir.

Bu çalışmayı teyit edecek ve kuvvetlendirecek daha geniş serilerle yapılan çalışmalara ihtiyaç vardır, ayrıca bu çalışma ileride yapılacak çalışmalara CK-MB'nin elverişsiz olduğunu göstermesi açısından önemlidir.

6. SONUÇLAR

Adneksiyel kitlelerde malignite prediksyonunda **CA 15-3** en özgöl, **İL-6** en sensitif belirteç olarak bulundu.

Fakat; **CA 15-3** ve **İL-6**' nın birlikte kullanımlarının benign-malign over tümör ayırımında daha duyarlı olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı düzeeye erişmediğı bulundu.

CA 15-3, **İL-6** ve **CRP** düzeylerinde, erken evre ve ileri evre over kanserleri arasında anlamlı farka rastlandı. Ancak bu belirteçler evre ayırımını predikte ettirecek güce sahip bulunmadı.

CA 15-3, **İL-6**, **Leptin** ve **VEGF**' nin erken evre over kanserinin taramasında kullanışlı olduğu sonucuna varılmıştır ancak duyarlılık ve özgüllükleri yeteri kadar kuvvetli olmadığı için rutinde kullanımı kısıtlıdır. Fakat ayırıcı tanısı sıkıntılı vakalarda kullanımları uygun olabilir.

CK-MB gerek malignite prediksyonu amacıyla kullanılması gerek malign vakalardaki düzeyi açısından faydalı bulunmamaktadır.

7 KAYNAKLAR

1. American Cancer Society. Cancer facts and figures 2007. Atlanta: American Cancer Society; 2007.
2. Cannistra S.A. Cancer of the ovary New England Journal of Medicine 1993;329:1550-9.
3. Res LAG, Melbert D, Krapcho M, et al. SEER cancer statistics review, 1975-2004. Bethesda (MD): National Cncer Institute; 2007. Based on Novermber 2006 SEER data submission, posted to the SEER web site.
4. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri.
5. Teneriello MG, Park RC. Early detection of ovarian cancer. CA Cancer J Clin 1995;45:71-87.
6. Klug TL, Bast RC, et al. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA-125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. Cancer Res 1984; 44:1048-53.
7. Rose PG, Fusco N, Fluellen L, Rodriguez M. Second-line therapy with paclitaxel and carboplatin for recurrent disease following first-line therapy with paclitaxel and platinum in ovarian or peritoneal carcinoma. J Clin Oncol 1998;16:1494-7.
8. Schilthuis MS, Aalders JG, Bouma J, et al. Serum CA-125 levels in epithelial ovarian cancer: relation with findings at second-look operations and their role in the detection of tumour recurrence. Br J Obstet Gynaecol 1987;94:202-7.
9. Oei, AL, Massuger LF, Bulten J, et al. Surveillance of women at high risk for hereditary ovarian cancer is inefficient. Br J Cancer 2006;94:814-9.
10. Greg P. Berenshaw, Ping Yip, Parta Sessaiah, et al. Multianalyte Profiling of Serum Antigens and Autoimmune and Infectious Disease Molecules to Identify Biomarkers Dysregulated in Epithelial Ovarian Cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2008;17(10).

11. Runnebaum I.B., and Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2001;127:73-9.
12. Yancik R, Ries L.G., Yates J.W. Ovarian cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Results Program data. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1986;154:639-47.
13. Scully R.E YRH, Clement P. B: Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. Volume 13. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
14. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 2003, 104(2):228-232.
15. RimanT, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, et al.: Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *American Journal of epidemiology* 2002, 156(4):363-73.
16. Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, Tzonou A, Negri E, et al.: Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *International Journal of cancer* 1991,49(1):57-60.
17. Whittemore AS, Gong G, Ityne J: Prevalance and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *American Journal of Human Genetics* 1997,60(3):496-504.
18. Gowen L.C., Avrutskaya A.V., Latour A.M., Koller B.H., and Leadon S.A. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 1998; 281:1009-12.
19. Frank TS, Manley SA, et al.: Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol* 1998,16(7):2417-2425.
20. Lerman C, Narod S, Schulman K, et al.: BRCA1 testing in families with hereditary breast-ovarian cancer. A prospective study of patient decision making and outcomes. *Jama* 1996, 275(24):1885-1892.

21. King MC, Marks JH, Mandell JB: Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* New York, NY 2003, 302(5645):643-646.
22. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P: Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer treatment reviews* 1995, 21(3):215-245.
23. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, et al. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol* 2003;21:206-10s.
24. Fung ET, Hogdali C, Engelholm SA, et al. Novel biomarkers to aid in the differential diagnosis of a pelvic mass. *IGCS Conference*, Santa, Monica, CA; 2006.
25. Gorelik E, Landsittel DP, Marrangoni AM, et al. Multiplexed immunobead-based cytokine profiling for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:981-7.
26. Scambia G, Benedetti Panici P, Baiocchi G, Perrone L, Greggi S, Di Roberto P, Mancuso S: CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology* 1988, 45(3):263-267.
27. Fioretti P, Gadducci A, et al.: Preoperative evaluation CA 125 and CA 19-9 serum levels in patients with ovarian masses. *European journal of gynaecological oncology* 1988,9(4):291-294.
28. Van Nagell JR, Jr., DePriest PD, Ueland FR, et al.: Ovarian cancer screening with annual transvaginal sonography : findings of 25.000 women screened. *Cancer* 2007, 109(9):1887-1896.
29. Risum S, Hogdall C, et al.: Influence of 2-(18F) fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography on recurrent ovarian cancer diagnosis and on selection of patients for secondary cytoreductive surgery. *Int J Gynecol Cancer* 2009,19(4):600-604.
30. Tottori K, Takeuchi S: The clinical significance of carcinoembryonic proteins in patients with ovarian carcinoma. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai zasshi* 1981, 33(1)142-150.
31. Pecorelli S, Benedet JL, Creasman WT, Shepherd JH: FIGO staging of gynecologic cancer. 1994-1997 FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *International*

Federation of gynecology and Obstetrics. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 1999, 65(3): 243-249.

32. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF, Edwards BK, Smith JP: Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama* 1983, 250(22):3072-3076.
33. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB: Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstetrics and gynecology* 1978, 52(1):100-104.
34. Delgado G, Chun B, Caglar H, Bepko F: Paraaortic lymphadenectomy in gynecologic malignancies confined to pelvis. *Obstetrics and gynecology* 1977, 50(4):418-423.
35. Ludescher C, Weger AR, Lindholm J, Oefner D, Hausmaninger H, Reitsamer R, Mikuz G: Prognostic significance of tumor cell morphometry, histopathology, and clinical parameters in advanced ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Pathol* 1990, 9(4):343-351.
36. Silverberg SG: Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Current topics in pathology* 1989, 78:85-109.
37. Chan JK, Tian C, Monk BJ, Herzog T, Kapp DS, Bell J, Young RC: Prognostic factors for high-risk early-stage epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2008, 112(10):2202-2210.
38. Winter WE, 3rd, Maxwell GL, Tian C, Carlson JW, Ozols RF, Rose PG, Markman M, Armstrong DK, Muggia F, McGuire WP: Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007, 25(24):3621-3627.
39. Baak JP, Chan KK, Stolk JG, Kenemans P: Prognostic factors in borderline and invasive ovarian tumors of the common epithelial type. *Pathology, research and practice* 1987, 182(6):755-774.
40. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S: Carcinoma of the ovary. *International journal of gynaecology and obstetrics. The official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics* 2003, 83 Suppl 1: 135-166.

41. Heintz AP, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, Ngan HY, Pecorelli S, Beller U: Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of gynaecology and obstetrics* 2006, 95 Suppl 1: S161-192.
42. Thigpen T, Brady MF, et al. Age as a prognostic factor in ovarian cancer- The Gynecological Oncology Group Experience; *Cancer* 1993;71:606-14
43. Rodriguez M, Nguyen HN, et al. National Survey of ovarian cancer XII in women less than or equal to 25 years of age, *Cancer* 1994;(73):1245-50.
44. Vergote I, De Brabanter J, Fyles A, Bertelsen K, Einhorn N, Sevelde P, Gore ME, Kaern J, Verrelst H, Sjøvall K: Prognostic importance of degree of differentiation and cyst rupture in stage I invasive epithelial ovarian carcinoma. *Lancet* 2001, 357(9251):176-182.
45. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Trope CG: Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *American journal of obstetrics and gynecology* 1993, 169(1940-52).
46. Rice LW, Mark SD, Berkowitz RS, Goff BA, Lage JM: Clinicopathologic variables, operative characteristics, and DNA ploidy in predicting outcome in ovarian epithelial carcinoma. *Obstetrics and gynecology* 1995, 86(3):379-385.
47. Friedlander ML, Hedley DW, Swanson C, Russel P: Prediction of long-term survival by flow cytometric analysis of cellular DNA content in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 1988, 6(2):282-290.
48. Slamon DJ, Godolphin W, Jones LA, Holt JA, Wong SG, Keith DE, Levin WJ, Stuart SG, Udove J, Ullrich A: Studies of the HER-2/neu proto-oncogene in human breast and ovarian cancer. *Science (New York, NY)* 1989, 244(4905):707-712.
49. Young RC, Walton LA, Ellenberg SS, Homesley HD, Wilbanks GD, Decker DG, Miller A, Park, Major F, Jr.: Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *The New England journal of medicine* 1990, 322(15):1021-1027.

50. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I, Guthrie D, Bolis G, Colombo N, Vermorken JB, Torri V, Mangioni C, Pecorelli S: International Collaborative Ovarian Neoplasm trial I and Adjuvant Chemotherapy in ovarian neoplasm trial : two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *Journal of the National Cancer Institute* 2003, 95(2):105-112.
51. Morgan RJ, Jr., Alvarez RD, Armstrong DK, Chen LM, Copeland L, Fowler J, Gaffney DK, Gershenson D, Greer BE, Johnston C: Ovarian cancer. Clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Canc Netw* 2006, 4(9):912-939.
52. Chan YM, Ng TY, Ngan HY, Wong LC: Quality of life in women treated with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003, 88(1):9-16.
53. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, Sutton G, Niemann TH, Lentz SL, Alvarez RD, Kucera PR, Small JM: Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000, 18(1):106-115.
54. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA: Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer . *The New England Journal of Medicine* 2006, 354(1):34-43.
55. Berek JS, Hacker NF, Lagasse LD, Poth T, Resnick B, Nieberg RK: Second-look laparotomy in stage III epithelial ovarian cancer: clinical variables associated with disease status. *Obstetrics and gynecology* 1984, 64(2):207-212.
56. Luesley D, Lawton F, Blackledge G, et al.: Failure of second look laparotomy to influence survival in epithelial ovarian cancer. *Lancet* 1988, 2(8611):599-603.
57. Nicoletto MO, Tumolo S, Talamini, Salvagno L, Franceschi S, et al.: Surgical second-look in ovarian cancer : a randomized study in patients with laparoscopic complete remission *J Clin Oncol* 1997, 15(3):994-999.
58. Chi, DS, McCaughy K, Diaz JP, et al.: Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006, 106(9):1933-1939.

59. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al.: Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003;361(9375):2099-2106.
60. Greco FA, Hainsworth JD: One hour paclitaxel infusion schedules: a phase I/II comparative trial. *Seminars in oncology* 1995;22(3 Suppl 6):118-123.
61. Gordon AN, Fleagle JT et al.: Recurrent epithelial ovarian carcinoma: a randomized phase III study of pegylated liposomal doxorubicin versus topotecan. *J Clin Oncol* 2001, 19(14):3312-3322.
62. Jacobs U, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004; 3:355-366.
63. Berek JS, Bark JR RC. The CA 125 tumor associated antigen: a review of the literature. *Hum Repr* 1989;4:1-12.
64. Gadducci 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.
65. Jacobs U, Oram DH, Bast RC Jr. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol* 1992; 80:396-399.
66. Mor G, Visintin I, Lai Y, et al. Serum protein markers for early detection of ovarian cancer. *Proc Nati Acad Sci USA* 2005; 102:7677-7682.
67. Zhang z, Bast RC Jr, Yu Y, et al. Three biomarkers identified from serum proteomic analysis for the detection of early stage ovarian cancer. *Cncr Res* 2004; 64:5882-5890.
68. Kingsmore SF. Multiplexed protein measurement: technologies and applications of protein and antibody arrays. *Nat Rev Drug Discov* 2006; 5:310-320.
69. Gorelik E, Landsittel DP, Marrangoni AM et al. Multi-plexed immunobead-based cytokine profiling for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers PREV* 2005;14:981-7.

70. Zhang Z, Xu F-J, Yu Y et al. Detection of stage I epithelial ovarian cancer using an artificial neural network derived composite index of multiple serum markers. Submitted for publication.
71. Skates SJ, Horick N, Yu Y et al. Pre-operative sensitivity and specificity for early stage ovarian cancer when combining CA 125, CA 15-3, CA72-4 and M-CSF using mixtures of multivariate normal distributions. *J Clin Oncol* 2004;22:4059-66.
72. Timmermann D, Bourne TH, Tailor A, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: the development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:57-65.
73. Woolas RP, Conaway MR, et al. Combination of multiple serum markers are superior to individual assays for discriminating malignant from benign pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1995;59:111-6.
74. Jacobs IJ, Rivera H, et al. Differential diagnosis of ovarian cancer with tumour markers CA 125, CA 15-3 and TAG 72.3. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:1120-4.
75. Makar AP, Kristensen GB, et al. Prognostic value of pre- and post-operative serum CA 125 levels in ovarian cancer: new aspects and multivariate analysis. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10.
76. Marx J. Cancer biology. All in the stroma: cancer's Cosa Nostra. *Science* 2008;320:38-41.

8 EKLER

EK 1 GÖNÜLLÜ ONAM FORMU

1. Araştırmayla İlgili Bilgi

Çalışma Adı: Adneksiyel kitlelerde malignite prediksyonunda serumda CRP, VEGF, Leptin, CK-MB, CA 15-3, IL-6 bakılması

Tez Öğrencisi: Dr.Oğuzhan Kuru

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Sinan Berkman

Yumurtalık (over) kanseri 2. en sık görülen ve en ölümcül olan kadın üreme organı (pelvik bölge) kanseridir. Bu kanser eğer erken yakalanırsa hastaların 5 yıllık yaşam süreleri artmakla beraber geç olarak tanı konulduğunda hastaların yaşam süreleri kısalmaktadır. Ne yazık ki bu hastaların büyük kısmına geç aşamada tanı konulmaktadır. Bunun en büyük sebebi hastanın erken dönemdeki bulgularının müphem olup genelde karın şişliği ile başvurmasıdır ki tümör artık bu aşamada ileri safhadadır. Bir diğer önemli sebep ise hastalığı tek başına erken aşamada saptayabilecek bir görüntüleme yöntemi veya kan tahlilinin bulunmamasıdır. Bu çalışmada değişik çalışmalarda anlamlı olarak bulunmuş bazı kan belirteçlerini Türk popülasyonunda bakmayı ve klinik kullanımı olup olmadığını araştırmayı planladık.

Planlamış olduğumuz bu çalışmaya pelvik kitle nedeniyle ameliyat edilecek hastalar ile kadın hastalıkları polikliniğine başvuran, muayenesinde ve ultrasonunda sorun olmayan hastalar dahil edilecektir. Bu hastaların kan değerlerinde çeşitli belirteçler (CRP,VEGF,Leptin, CK-MB, CA 15-3, IL-6) bakılacaktır. Ameliyat sonrası hastaların aldığı tanıya göre (iyi huylu-benign/kötü huylu-malign) hastalar sınıflandırılacaktır. Hastaların klinik değerlendirmesi ve takibi İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı tarafından yapılacak, alınacak kanların incelemesi ise İ.Ü. Onkoloji Enstitüsü Kanser Biokimyası Bilim Dalı laboratuvarında yapılacaktır. Çalışmanın sonunda yumurtalık kanseri olan grup ile diğer hastaların değerleri arasında farklılık olup olmadığı belirlenecek ve bu farklılıkların yumurtalık kanserini erken teşhis etmemize katkısı olup olmadığı değerlendirilecektir.

2. Gönüllünün Haklarıyla İlgili Bilgi

Bu çalışmaya gönüllü olmaya karar verirsiniz bu onay formunu imzalamanız gerekecektir. Sadece kendi rızanız ile hiçbir baskı altında kalmadan; tedaviniz sırasında doktorunuz tarafından alınacak dokunuz (eğer ameliyat olacaksanız) ve alınacak 10 cc'lik kan örneğiniz ile bu çalışmaya katılmış olacaksınız. Alınan numuneler başka çalışmada kullanılmayacaktır. Size kişisel bilgileriniz olarak sadece yaşınız sorulacaktır. Medikal bilgilerinize erişim çalışma için gereken verilerin toplanması ve işlenmesi ile sınırlı olacaktır.

Araştırma amaçlı bu çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılarda ya da yayınlarda sunulabilir, ancak bu sunumlarda sizin kimliğiniz açıklanmayacaktır. Ayrıca sizden araştırma ile ilgili herhangi bir maddi talepte bulunulmayacak ve size de herhangi bir ücret ödenmeyecektir. Katılmaya karar verdikten sonra herhangi bir zamanda bu çalışmadan çıkabilirsiniz. Bu karar medikal tedavinizi etkilemeyecektir. Gönüllü olmaya karar verdiğiniz ve bu onam formunu imzaladığınız takdirde yukarıda yazılanları okuyup kabul ettiğinizi onaylamış olacaksınız.

Katılımcının Beyanı

Sayın Prof.Dr.Sinan Berkman tarafından İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı.

Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaşırsam herhangi bir saatte Prof.Dr.Sinan Berkman'ı 0212 635 11 50 ile İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndan arayabileceğimi biliyorum. Kendi başıma bu araştırma projesine denek olarak katılma kararını aldım. İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Yukarıdaki metni okudum. Bu koşullarla söz konusu araştırmaya katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllünün Adı-soyadı, İmzası, Adresi, Telefonu:

Açıklamaları yapan Araştırmacının Adı-Soyadı, İmzası:

Prof.Dr.Sinan Berkman (Tez Danışmanı)

Rıza alma işlemine tanıklık eden görevlinin Adı-Soyadı, İmzası:

Dr.Oğuzhan Kuru (Tez Öğrencisi)

9 ÖZGEÇMİŞ

Dr.Oğuzhan Kuru

Doğum tarihi: 23.06.1981

Doğum yeri: Offenbach/Almanya

İlkokul: 1987-1992 Hamdullah Suphi Tanrıöver İlköğretim Okulu, Yeşilköy/İstanbul

Ortaokul: 1992-1996 Büyükşehir Hüseyin Yıldız Anadolu Lisesi, Beylikdüzü/İstanbul

Lise: 1996-1998 İzmit Fen Lisesi/İzmit

1998-1999 Ataköy Lisesi, Bakırköy/İstanbul

Üniversite: 1999-2005 Hacettepe Üniversitesi İngilizce Tıp Fakültesi

Halen, Eylül 2006'da yapılan Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucuyla girmiş olduğum İstanbul Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Öğrencisi olarak çalışmaktayım.

e-posta: drokuru@yahoo.com

Mayıs, 2011

İstanbul