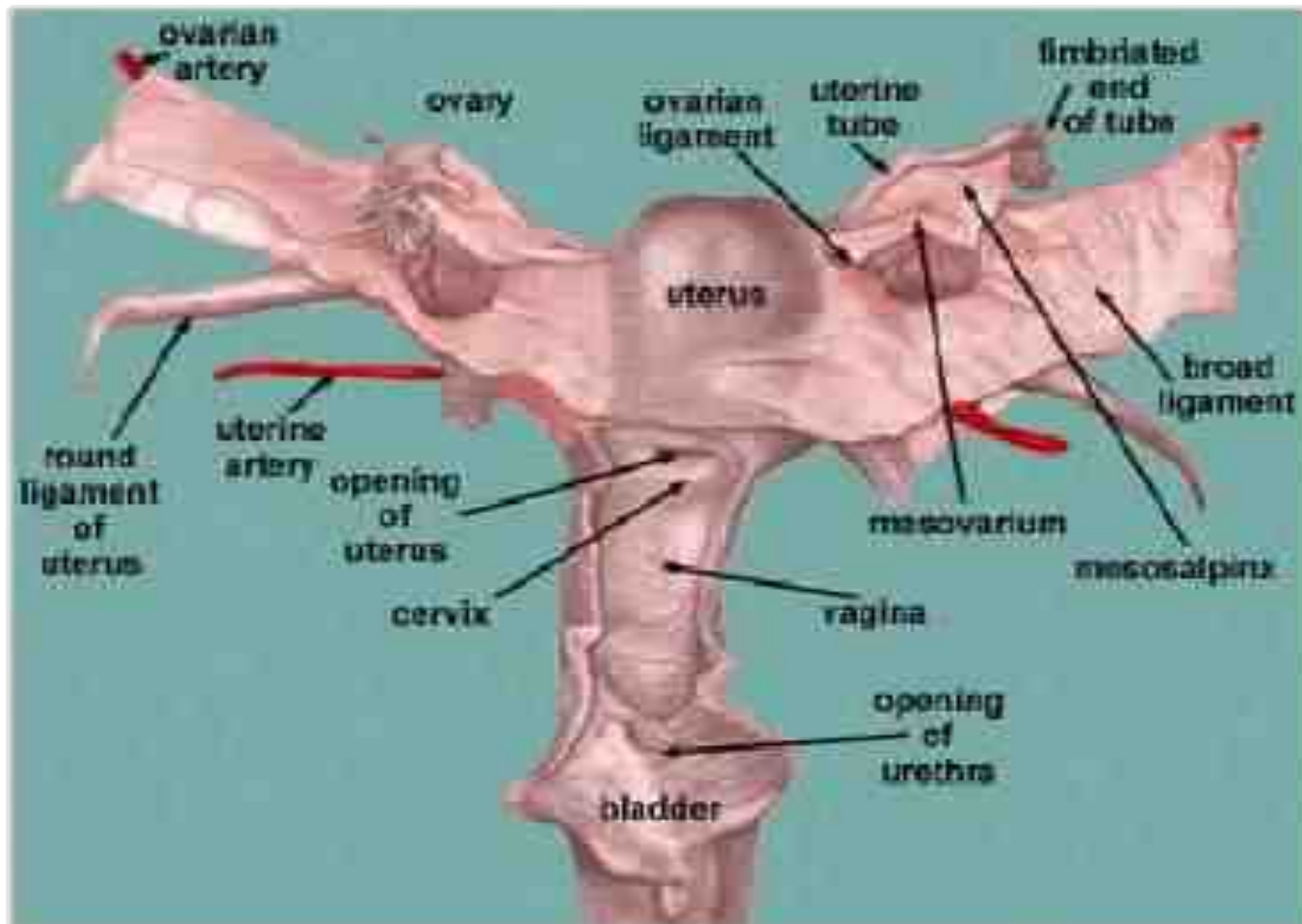


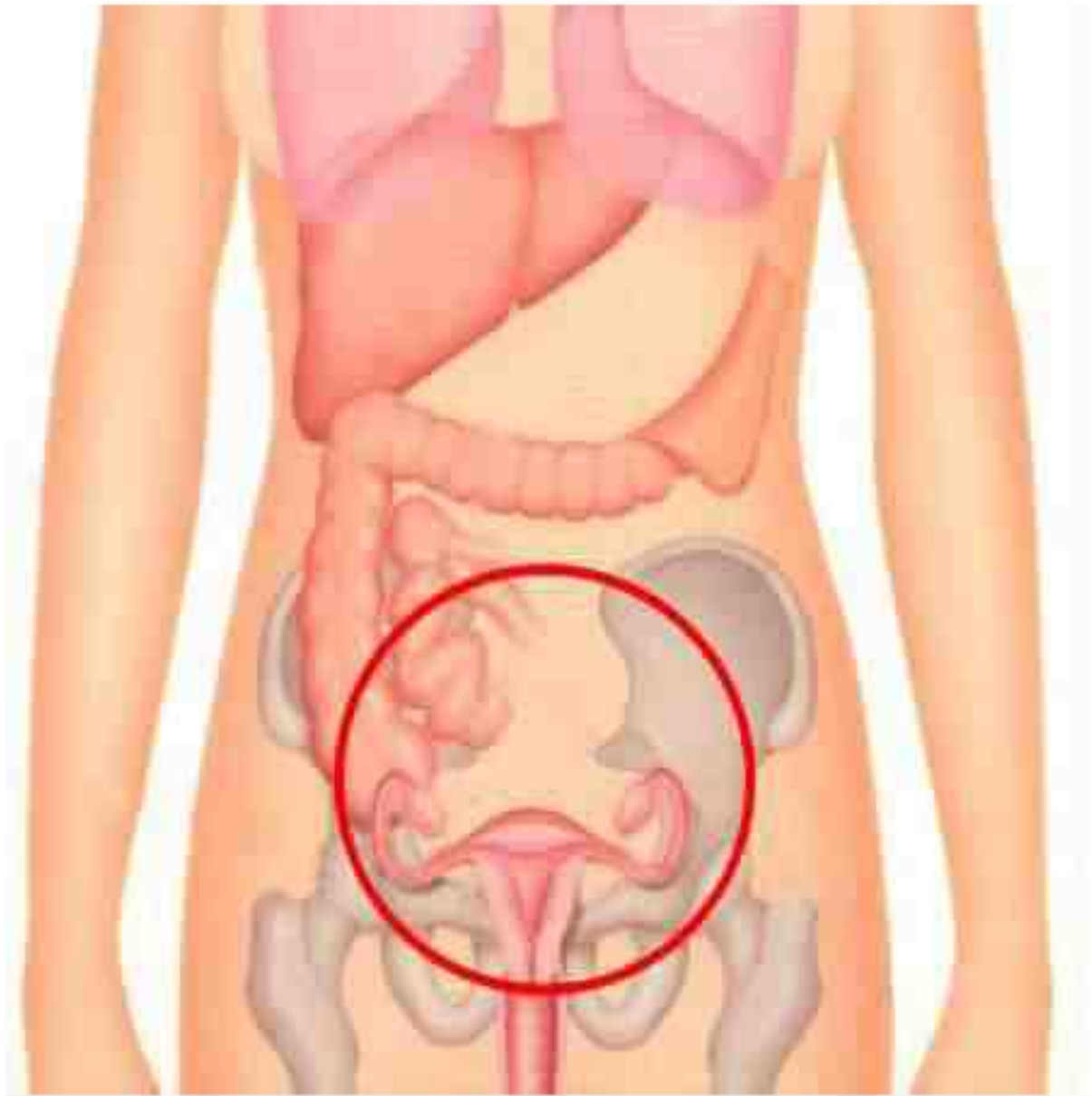
İNFERİLİTE VE ADNEKSİYAL KİTLELERDE TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN YERİ

Prof. Dr. Ali Rüştü Ergür

29.10.2015 - ANTALYA

iyal
r





Adneksiyal Kitleler

- 4. sıklıkta hastane başvuru nedeni,
- % 2-8 sıklıktadır,
- % 90 benign,
- Her yaşta görülebilir,
- % 5-10' unda cerrahi gerekir,
- Malignite oranı premenopozda % 13
postmenopozda % 45

Adneksiyal Kitleler

- Malignite birinci sırada ekarte edilmeli,
- Reprodüktif yaşlardaki hastalarda sıklıkla benign nedenler ön plandadır,
- Benign nedenler arasında da fonksiyonel kistler büyük yer işgal etmektedir,
- Reprodüktif yaşlarda, malignite oranı yaklaşık % 2-3 'dür.

Adneksiyal Kitleler

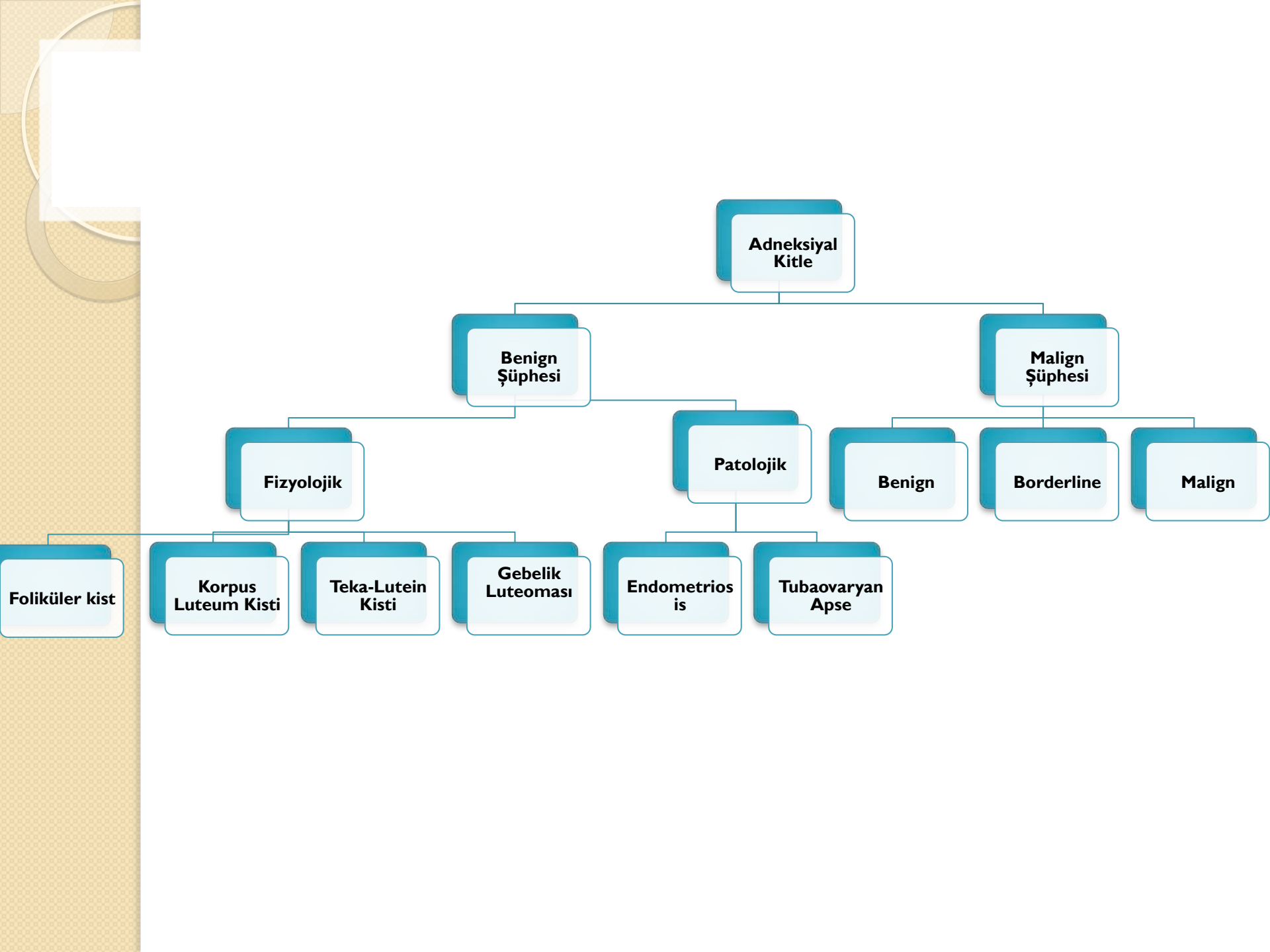
- Benign etyolojiler arasında ;
 - Endometrioma,
 - Fonksiyonel Kist,
 - Hidrosalpenks,
 - Mature teratoma,
 - Müsinöz Kistadenoma,
 - Seröz Kistadenoma,

ön sıralarda bulunmaktadır.

Adneksiyal Kitleler Ayırıcı Tanı

Management of adnexal masses. ACOG Practice Bulletin No. 83. Obstet Gynecol. 2007;110(1):202.

<i>TİP</i>	<i>BENIGN</i>	<i>MALIGN</i>
Jinekolojik	Ektopik Gebelik Endometrioma Fonksiyonel Kist Hidrosalpenks Leiomyomata Mature teratoma Müsinöz Kistadenoma Seröz Kistadenoma Tuboovarian apse	Epithelial Karsinom Germ cell tümör Stromal tümör Meme Kanseri
Nonjinekolojik	Appendiks Apsesi Mokosel Mesane Divertikülü Divertiküler Apse Sinir Kılıfı Tümörü Paratubal Kist Pelvik Böbrek Ureteral Divertikül	Gastrointestinal Kanser Metastazı Retroperitoneal Sarkom



Adneksiyal Kitle

Benign Şüphesi

Malign Şüphesi

Fizyolojik

Patolojik

Benign

Borderline

Malign

Foliküler kist

Korpus Luteum Kisti

Teka-Lutein Kisti

Gebelik Luteoması

Endometriosis

Tubaovaryan Apse

Adneksiyal Kitlelerde Tanı Yöntemleri

- Jinekolojik Muayene
- Tümör Belirteçleri
- Ultrasonografi
- Doppler
- MRI

<i>MODALITY</i>	<i>SENSITIVITY (%)</i>	<i>SPECIFICITY (%)</i>	<i>POSITIVE LIKELIHOOD RATIO</i>	<i>NEGATIVE LIKELIHOOD RATIO</i>
Doppler ultrasonography	0.86	0.91	9.6	0.15
Magnetic resonance imaging	0.91	0.88	7.6	0.10
Computed tomography	0.90	0.75	3.6	0.13
CA 125 antigen level measurement	0.78	0.78	3.5	0.28
Gray-scale transvaginal ultrasonography*	0.82 to 0.91	0.68 to 0.81	3.3	0.19
Positron emission tomography	0.67	0.79	3.2	0.42

Tümör Belirteçleri

- CEA,
- CA 19-9,
- CA 15-3,
- CA-125, (En sık kullanılan)
- HE4,
- CA 72-4,
- OVX1,
- AFP,
- İnhibin,
- B-hcg
- MCSF

Tümör Belirteçleri ;

- **Morfolojik**
 - Büyüklük, şekil ve renk gibi..
- **Biokimyasal**
 - İzozimler, proteinler..
 - Gen ekspresyonu ile oluşan proteinlerdir
 - İzozim, allozim, proteinler ve sekonder metabolitleri
- **Genetik**
 - DNA düzeyinde..

CA - 125

- Karbonhidrat antijen 125,
- Fetusta ve çölemik epitel derivelerinde mevcut,
- Over, tuba, endometrium ve endoserviks epitelinde mevcut,
- Kansere tarama ve teşhisinde düşük kapasitesi mevcuttur,

CA - 125

- Benign
 - Endometriosis
 - Siroz ve ağır karaciğer yetmezliği
 - PID
 - Myoma Uteri
 - Plevral ve peritoneal hastalıklar
- Malign
 - Over
 - Meme
 - Endometrium
 - Pankreas

CA – 125

- Antijenik determinant,
- Tarama aracı olarak kullanılmamalıdır,
- Premenopozal hastalarda, tanı aracı değildir,
- 35 U/ml üzerinde etyoloji araştırılmalıdır,
- Epitelyal over kanserlerinin % 80’de yükselir,

CA – 125 ve Endometriosis

- Endometriosis biomarkeri olarak düşünölmüş,
- Sensitivite ve spesifitesi düşük, çalışmalarda ROC curve ise, düşük tanısal performans göstermiştir,
- Endometriosis Grade I'de tanısal yeteneği düşük iken, Grade IV'de daha yüksektir,

May KE, Conduit-Hulbert SA, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Peripheral biomarkers of endometriosis: a systematic review. *Hum Reprod Update* 2010; **16**:651–674.

May KE, Villar J, Kirtley S, Kennedy SH and Becker CM. Endometrial alterations in endometriosis: a systematic review of putative biomarkers. *Hum Reprod Update* 2011; **17**:637–653.

Malign Olmayan Hastalıklarda CA-125 Dağılımı

% Distribution of CA-125

	<35 u/mL	35-65 u/mL	>65 u/mL
Healthy Individuals	98	1.7	1.3
Non-Malignant Conditions			
Pregnancy	73	22	5
Cirrhosis	30	13	57
Pulmonary Disease	94	0	6
Pelvic Inflammatory Disease	76	3	21
Endometriosis	86	11	3
Ovarian Cysts	90	7	3
Uterine Fibroids	77	13	10
Breast Fibroids	100	0	0

Malign Hastalıklarda CA-125 Dağılımı

% Distribution of CA-125

Cancers	<35	35-65	> 65
	u/mL	u/mL	u/mL
Ovarian	14	9	77
Lung	56	19	25
Breast	82	8	10
Endometrial	70	8	22
Cervical	66	15	19
Colorectal	76	11	12

Over Ca Tarama ve Tanı Biomarkerları

	Cut-off	Ref. No.	SE (%)	SP (%)	PPV	NPV
CA125	>35 U/mL	26	82.2	67.3	47.1	91.4
	>65 U/mL	26	75.6	86.6	66.7	90.9
CA19-9	>40 U/mL	26	35.6	81.1	40	78
CA15-3	>32 U/mL	26	57.1	93.9	75.9	86.7
CA72-4	>3.8 U/mL	26	70.7	91.8	75.7	89.6
CEA	>3 ng/mL nonsmoke, >5 ng/mL smoker	37	16	93	37	83
HE4	>70 pmol/L	41	72.9	95	NA	NA
LPA	1.3 µmol/L	41	98	90	NA	NA
IAP	482 µg/mL	34	93.3	91	NA	NA
HP-α	65 µg/mL	44	64	90	NA	NA
OVX-1	7.2 µ/mL	49	70	95	NA	NA
Methothel in	–	43	60	98	NA	NA

GERM HÜCRELİ TÜMÖRLER

	HCG	AFP	LDH
DİSGERMİNOM	<u>+</u>	---	+
ENDODERMAL SİNÜS TÜMÖRÜ	---	+	<u>+</u>
EMBRYONAL KARSİNOM	+	+	<u>+</u>
POLİEMBRYOM	+	+	---
KORYOKARSİNOM	+	---	---

TABLE**Tumor markers in ovarian masses**

Tumor marker	Ovarian neoplasm
CA-125	Epithelial ovarian cancer
CEA	Mucinous ovarian cancer
HCG	Embryonal carcinoma Choriocarcinoma
Inhibin A or inhibin B	Granulosa cell tumor
Lactate dehydrogenase	Dysgerminoma
α -Fetoprotein	Endodermal sinus tumor Embryonal carcinoma

Abbreviations: CEA, carcinoembryonic antigen; HCG, human chorionic gonadotropin.

Adneksiyal kitlesi olan hastalarda tümör belirteçleri

Indices	Tumors			
	Benignant	Borderline	Malignant	Total
CA125 (IU/L)	59.45±217.44	281.06±317.20	973.13±2,804.92	641.06±2,543.97
CA19-9 (IU/L)	23.41±53.18	25.11±40.77	60.68±257.95	52.85±224.66
CEA (IU/L)	1.80±1.98	2.28±1.26	5.36±10.81	2.83±5.97
CA15-3 (IU/L)	18.95±10.12	11.83±2.17	163.51±442.87	75.83±289.41
ESR	19.88±17.46	26.50±23.55	40.16±27.44	35.17±27.66
RMI	167.57±529.68	1,708.39±2,116.67	4,214.74±9,497.03	3,065.54±9,171.39
PDI	0.32±0.06	0.35±0.12	0.69±0.11	0.59±0.19

Beta-HCG

- İntrauterin – ekstrauterin gebelik ayırımında,
- USG ile birlikte daha değerli,
- Beklenenden daha düşük yükseliş ve artış hızı
- B-hcg 2000 mIU/ml < ve USG'de sak yok ise, **EKTOPIK GEBELİK** düşünülmelidir.

Lozeau AM, Potter B. Diagnosis and management of ectopic pregnancy [published correction appears in Am Fam Physician. 2007;75(3):312]. Am Fam Physician. 2005;72(9):1707-1714.

CA 19-9

- % 21-42 Mide Ca' da artar,
- % 20-40 Kolon Ca' da artar,
- % 71-93 Pankreas Ca' da artar,

(Normal ; 0 – 37 IU/ml)

- Adneksiyal kitlelerde benign ya da metastatik malignite ayırımı için geçerlidir.
- Benign, enfeksiyöz patolojilerde de (mide, kolon, pankreas) hafif artış görülür.

CA 15-3

- Meme kanseri ve over kanserinde,
- Meme kanseri (özgüllüğü düşük olmasına rağmen bu kanserde önemli bir belirteç, kemoterapiyi izlemede)
- Akciğer, yumurtalık ve karaciğer kanserleri
- Diğer yükselme nedenleri: kronik karaciğer hastalığı, göğüste iyi huylu tümörler, üriner enfeksiyonlar, akut pankreatit
- Normal değerleri ; 0 -35 U/ml

HE4 (Human Epididimis Protein 4)

- Over Ca taramasında ve takibinde kıymetli,
- Ayrıca endometrium, meme kanserinde de yükselir,
- Sensitivite CA-125 kadar, spesifite ise malignite ayırımında daha fazladır.

CA 72-4

- Glikoprotein,
- CEA ve CA 19-9'dan daha yüksek spesifite ve sensitivite,
- Over kanseri taraması ve mide kanseri monitorizasyonunda kullanılır.
- Normal sınırları **4 IU/l**.

OVXI

- Over kanser taramasında yeni bir monoklonal antikor,
- CA 125 ile birlikte tanı etkinliği artıyor,
- 10,5 U/ml üzerinde spesifitesi çok yüksektir.

AFP (AlfaFetoProtein)

- Albumine benzer onkofetal bir glikoproteindir.
- Mide, bağırsak kanalı, fetal yumurtadan salgılanır. Erişkinde karaciğerde sentezlenir.
- Sağlıklı kişilerde, serumda 10 mikrogram' dan düşük olmalı
- Karaciğer (özellikle hepatosellüler karsinoma için belirteç), yumurtalık ve testis kanserlerinde de artar
- Embriyonel kökenli tümörlerde prognozu takip etmede kullanılır.
- Diğer yükselme nedenleri: Hamilelik ve kronik karaciğer hastalıkları (hepatit B ve hepatit C' nin kansere doğru gidişini erken dönemde tespit etmede önemli).

İNHİBİN

- Over kanserinde İnhibin A ve inhibin B, tarama amaçlı kullanılmaktadır,
- Ovaryan kanser gelişiminde etkililer,
- Özellikle epitelyal olanlarda önemlidir,

MCSF

- Makrofaj Koloni Stimülan Faktör
- Epitelyal ve germ hücreli over tümörlerinde tarama amaçlı kullanılabilir
- Aynı zamanda baş ve boyun skuamöz hücreli tümörlerinde de yükselir..

Genetik Belirteçler

- BRCA - 1
- BRCA – 2
- Ras Homologue Member 1 (ARHI)
- OPCML
- RASSF1A
- p53
- BRCA -1 ve 2 belirteçlerin pozitif olduğu hastalarda 50 yaş sonrasında adneksiyal malignite oranı % 30-60 daha fazladır,

Proteomics

- Over Kanserinde ;
 - Sensitivite % 100
 - Spesifite % 93 -95
-
- Tessitore A, Gaggiano A, Cicciarelli G, Verzella D, Capece D, Fischietti M, et al. Serum biomarkers identification by mass spectrometry in high mortality tumors. *Int J Proteomics* 2013;2013:125858.
 - Zhang WY, Zhu LR, Zheng YH, Zhou L, Zhang JZ, Wu JH, et al. Study for drug resistance of epithelial ovarian cancer by serum protein profiling. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2009;89:1326 9.

SONUÇLAR

- İnfertil hastalarda, % 95 üzerinde adneksiyal kitleler benign'dir,
- İdeal bir biokimyasal tümör belirteci yoktur,
- Tüm testler, tek başına hassasiyetleri düşüktür,
- Kombine edilerek malignite ayırımı daha hassas değerlere yaklaşır,
- Görüntüleme yöntemleri, tanıda ve takipte daha değerlidir.