

ADNEKSİYAL KİTLELERE YAKLAŞIMDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN YERİ



Türk Jinekoloji ve Obstetri Vakfı

YAZAR: : PROF. DR. ERCAN
YILMAZ, ARŞ. GÖR. DUYGU İMİK

EDİTÖR:
DR. DUYGU KURTULUŞ,
DR. UFUK ATLIHAN

ADNEKSİYAL KİTLELERE YAKLAŞIMDA TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN YERİ

Yazar: Prof. Dr. Ercan YILMAZ, Arş. Gör. Duygu İMİK
Editör: Dr. Duygu KURTULUŞ, Dr. Ufuk ATLIHAN

Adneksiyal kitleler, her yaş grubundaki kadınlarda görülebilen ve özellikle üreme çağında sık karşılaşılan jinekolojik sorunlardan biridir. Over kaynaklı kitleler neoplastik veya fizyolojik nitelikte olabilmekte; neoplastik adneksiyal kitlelerin büyük çoğunluğunu benign lezyonlar oluşturmaktadır. Over tümörleri; epitelyal tümörler, germ hücreli tümörler, seks kord-stromal tümörler ve diğer daha nadir histopatolojik grupları kapsamaktadır. Değerlendirmenin temel amacı, konservatif olarak izlenebilecek benign lezyonlar ile cerrahi girişim veya jinekolojik onkoloji değerlendirmesi gerektiren malignite şüphesi taşıyan kitleleri birbirinden ayırmaktır (1,2).

Prenatal ultrasonografinin yaygınlaşmasıyla birlikte gebelik sırasında asemptomatik adneksiyal kitlelerin saptanma oranı artmıştır. Bu kitlelerin çoğu benign ve geçici nitelikte olup yaklaşık %70'i kendiliğinden gerilemektedir. Malignite oranı ise çalışmalara göre yaklaşık %1-6 arasında değişmektedir. Cerrahi kararında yalnızca boyut değil; kitlenin ultrasonografik özellikleri, persiste etmesi veya büyümesi, hastanın semptomları ve torsiyon, rüptür ya da malignite riski birlikte değerlendirilmelidir (3).

Adneksiyal kitlelerin büyük çoğunluğu benign olup klinik uygulamada fonksiyonel kistler, matür kistik teratomlar, endometriomalar ve benign epitelyal tümörler sık görülür. Bu lezyonların bazıları CA-125 veya CA 19-9 gibi belirteçlerde yükselmeye neden olabileceğinden, serum sonuçları daima klinik ve ultrasonografik bağlam içinde yorumlanmalıdır (1,5,6).

Fonksiyonel kistler çoğunlukla kendiliğinden gerilerken; matür kistik teratom ve endometrioma gibi lezyonların yönetimi hastanın yaşı, semptomları, fertilite isteği, kitlenin boyutu ve morfolojik özelliklerine göre bireyselleştirilir. Tümör belirteçleri bu benign lezyonları histopatolojik kesinlikle tanımlamaz ve cerrahi gereksinimini tek başına belirlemez. Adneksiyal kitlelere yaklaşım; hastanın yaşı, menopoz durumu, semptomları, kişisel ve ailesel öyküsü, fizik muayene bulguları ve görüntüleme özelliklerinin birlikte değerlendirilmesine dayanır. Transvajinal ultrasonografi, kitlenin morfolojik özelliklerini ortaya koymada temel görüntüleme yöntemi olmakla birlikte, bazı olgularda benign ve malign lezyonların ayırımında tek başına yeterli olmayabilir. Bu noktada serum tümör belirteçleri, malignite riskinin öngörülmesine ve olası tümör kökeninin değerlendirilmesine yardımcı olabilir (1,2,7).

Adneksiyal kitlelerin büyük çoğunluğu benign olmakla birlikte over, fallop tüpü ve primer periton kanserleri yüksek mortalite nedeniyle dikkatle dışlanmalıdır. Güncel ABD SEER verilerine göre bir kadının yaşam boyu over kanseri geliştirme riski yaklaşık %1,1'dir. Olguların önemli bir bölümü uzak yayılım evresinde tanı almakla birlikte abdominal şişkinlik, erken doyma, pelvik veya abdominal ağrı ve üriner yakınmalar hastalığın her evresinde görülebilir; bu semptomlar özgül değildir ancak yeni başlamış, persistan veya sık tekrarlayan yakınmalar klinik değerlendirme gerektirir (8-10). Yüksek dereceli seröz karsinomun sıklıkla fallop tüpü kökenli olduğunun anlaşılması nedeniyle over, fallop tüpü ve primer periton maligniteleri çoğu klinik kılavuzda birlikte ele alınmaktadır (11).

Tümör belirteçleri, malign tümörlerin gelişimi ve proliferasyonu sırasında tümör hücrelerindeki ilgili genlerin ekspresyonuna veya organizmanın tümöre karşı oluşturduğu yanıtı bağli olarak düzeyleri değişen biyolojik maddelerdir (12). Tümör belirteçlerine ilişkin çalışmaların geçmiş 100 yılı aşkın bir süreye uzanmakta olup bu belirteçler 1960'lı yıllardan itibaren klinik uygulamada yaygın biçimde kullanılmaya başlanmış ve malignitelerin tanı, tedavi ve izleminde önemli rol üstlenmiştir. Bu bölümde, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan başlıca tümör belirteçlerinin hangi klinik durumlarda istenmesi gerektiği, tanısal sınırlılıkları ve hasta yönetimine olası katkıları güncel klinik yaklaşım çerçevesinde ele alınacaktır.

Biyoteknoloji alanındaki gelişmelerle birlikte özgüllük ve duyarlılığı giderek artan çok sayıda yeni belirteç tanımlanmıştır. Onkogenler, tümör baskılayıcı genler ve bunların ürünleri, tümör DNA'sı, sitokinler ve reseptörleri, tümörle ilişkili mikroRNA'lar (miRNA) ve kanser kök hücreleri bu belirteçler arasında yer almaktadır.

Günümüzde CA-125 ve insan epididimis proteini 4 (HE4), epitelyal over kanserinin değerlendirilmesinde klinik kullanıma giren başlıca serum biyobelirteçleridir. Bununla birlikte, bu belirteçlerin erken evre hastalığın saptanmasındaki duyarlılık ve özgüllükleri yetersizdir. Bu sınırlılığın azaltılması amacıyla, özellikle adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde tanısal doğruluğu artırmayı hedefleyen çok değişkenli indeks testleri geliştirilmiştir. Bunlardan biri olan Over Malignite Riski Algoritması (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA), pelvik kitle ile başvuran kadınlarda malignite riskini değerlendirmek amacıyla menopozal durum ile serum CA-125 ve HE4 düzeylerini birlikte kullanmaktadır (7,13,14).

MikroRNA'lar, epitelyal over kanseri riskinin öngörülmesi, erken tanısı ve prognozunun değerlendirilmesi açısından da önemli bir potansiyel taşımaktadır. Ancak klinik uygulamaya geçilebilmesi için örneklerin hazırlanmasına ilişkin süreçlerin standardize edilmesine ve doku ile kan örneklerinde miRNA saptanmasında kullanılan yöntemlerin geliştirilmesine gereksinim bulunmaktadır (15).

Geçmişte tümör belirteçleri çoğunlukla benign ve malign tümörlerin ayırt edilmesinde kullanılmış; hatta bazı araştırmacılar tarafından yalnızca malign tümör hücrelerince üretildikleri kabul edilmiştir. Ancak güncel çalışmalar, serum tümör belirteçlerindeki yükselmenin benign hastalıklarda da görülebileceğini ve bu hastalıkların değerlendirilmesinde yol gösterici olabileceğini ortaya koymuştur. Nitekim endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve erken gebelik gibi benign veya fizyolojik durumlarda bazı tümör belirteçlerinin serum düzeylerinde belirgin değişiklikler görülebilmektedir.

Transvajinal ultrasonografi, adneksiyal kitlelerin ilk basamak değerlendirmesinde temel yöntemdir. Deneyimli inceleycinin subjektif değerlendirmesi ile IOTA Simple Rules veya ADNEX gibi doğrulanmış ultrasonografik modeller, benign-malign ayrımında serum belirteçlerinden daha yüksek tanısal değer sağlayabilir. Belirsiz olgularda ikinci basamak uzman ultrasonografisi veya seçilmiş hastalarda manyetik rezonans görüntüleme düşünülebilir (7).

Serum tümör belirteçleri, görüntülemenin yerine geçen kesin tanı testleri değil; olası histolojik kökeni ve malignite riskini değerlendirmeye yardımcı araçlardır. Hangi belirtecin isteneceği yaş, menopoz durumu, gebelik olasılığı, ultrasonografik

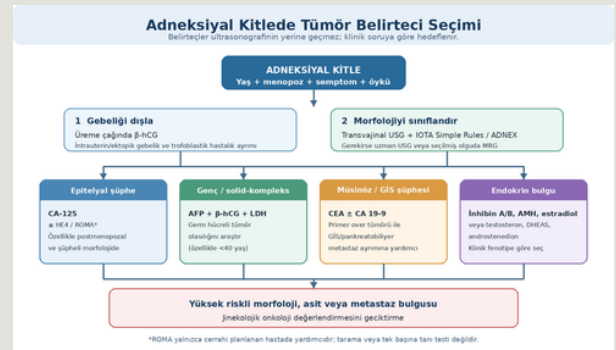
Klinik veya ultrasonografik durum	İstenebilecek belirteçler	Klinik yorum
Üreme çağındaki tüm hastalar	β -hCG	Öncelikle gebelik ve ektopik gebelik dışlanır. Yükseklik her zaman tümör anlamına gelmez.
Epitelyal over malignitesi şüphesi	CA-125	En sık kullanılan tek belirteçtir; özellikle postmenopozal ve şüpheli morfolojili kitlelerde değerlidir.
Premenopozal kompleks/solid kitle, özellikle <40 yaş	AFP, β -hCG, LDH	Malign germ hücreli tümör olasılığı araştırılır.
Disgerminom şüphesi	LDH $\pm$ β -hCG	AFP genellikle normaldir.
Yolk sac tümörü	AFP	Belirgin derecede yükselebilir.
Embriyonel karsinom	AFP ve β -hCG	Her iki belirteç de yükselebilir.
Non-gestasyonel koryokarsinom	β -hCG	Gebelik ve gestasyonel trofoblastik hastalık öncelikle dışlanmalıdır.
İmmatür teratom	AFP	Hafif yükselme görülebilir; belirgin yükseklik yolk sac komponentini düşündürür.
Müsinöz over tümörü veya gastrointestinal metastaz şüphesi	CEA, CA 19-9 $\pm$ CA-125	Primer over tümörü ile gastrointestinal/pankreato biliyer metastaz ayırımına yardımcı olabilir.
Granüloza hücreli tümör şüphesi	İnhibin B $\pm$ inhibin A, AMH, estradiol	Östrojenik bulgular ve endometriyal kalınlaşma eşlik edebilir. İnhibin B ve AMH izlemde de kullanılabilir.
Sertoli-Leydig hücreli tümör/virilizasyon	Total testosteron $\pm$ DHEAS, androstenedion	Hızlı başlayan virilizasyon ve belirgin testosteron yüksekliği ovaryan androjen üreten tümörü düşündürür.
Struma ovarii şüphesi	TSH, serbest T4; gerektiğinde tiroglobulin	Bunlar klasik tümör belirteci değildir; klinik ve görüntüleme bulgularına göre seçilir.

Tümör Belirteçlerinin Klinik Değerlendirmedeki Yeri

Adneksiyal kitle değerlendirmesinde önerilen sıra; gebeliğin dışlanması, klinik ve menopozal durumun belirlenmesi, standartlaştırılmış transvajinal ultrasonografi, uygun hastada hedefe yönelik serum belirteçleri ve bütün verilerin birlikte risk sınıflandırmasına alınmasıdır. Şüpheli morfoloji, asit, metastaz bulgusu veya yüksek klinik risk varlığında normal bir tümör belirteci jinekolojik onkoloji değerlendirmesini geciktirmemelidir (7).

Pratik yaklaşım

- Üreme çağındaki hastada öncelikle gebelik ve ektopik gebelik dışlanır.
- Premenopozal, özellikle 40 yaş altındaki kompleks/solid kitlelerde AFP, β -hCG ve LDH değerlendirilir.
- Epitelyal malignite şüphesinde CA-125; menopoz durumu ve ultrasonografi ile birlikte yorumlanır.
- Müsinöz tümör veya gastrointestinal metastaz şüphesinde CEA ve gerektiğinde CA 19-9 eklenebilir.
- Endokrin bulgular varlığında inhibinler, AMH, estradiol veya androjenler hedefe yönelik olarak istenir.



Kanser Antijeni (CA-125)

CA-125, epitelyal over kanserinde en yaygın kullanılan serum biyobelirteçlerinden biridir. Başlıca kullanım alanları, tanısı bilinen epitelyal over kanserli hastalarda tedavi yanıtının değerlendirilmesi ve hastalık seyrinin izlenmesidir. Bununla birlikte CA-125, adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde klinik bulgular, menopoz durumu, diğer serum biyobelirteçleri ve ultrasonografik özelliklerle birlikte malignite riskinin belirlenmesine yardımcı olmak amacıyla da kullanılmaktadır (7,17). CA-125 tek başına over kanseri taraması veya kesin tanısı için yeterli değildir.

CA-125 antijenini kodlayan gen MUC16 olarak adlandırılmaktadır. MUC16; yüksek molekül ağırlıklı, yoğun glikozillenmiş ve hücre membranına bağlı bir müsin glikoproteinidir. CA-125 antijeni; Müllerian epitel kökenli dokuların yanı sıra periton, plevra ve perikard gibi mezotelyal yüzeylerle ilişkili dokularda da eksprese edilebilmektedir. Bu geniş doku dağılımı, serum CA-125 düzeylerinin malignite dışındaki çeşitli fizyolojik ve benign durumlarda da yükselebileceğini kısmen açıklamaktadır (18,19).

MUC16 proteini; büyük bir ekstrasellüler N-terminal bölge, tekrarlayan aminoasit dizilerinden oluşan tandem repeat bölgesi, transmembran segment ve kısa bir sitoplazmik kuyruktan meydana gelmektedir. CA-125 ölçümünde kullanılan OC125 ve M11 monoklonal antikorları, MUC16'nın ekstrasellüler tekrarlayan bölgelerinde bulunan epitoplara tanımlanmaktadır (18,19).

Klinik uygulamada farklı CA-125 immünoanalizleri bulunmaktadır. İlk kuşak CA-125 testi yalnızca OC125 monoklonal antikoruna dayanırken ikinci kuşak CA-125 II testi, iki farklı epitopu tanıyan M11 ve OC125 antikorlarını kullanmaktadır. CA-125 II yönteminde genellikle M11 yakalama antikor, OC125 ise işaretleyici antikor olarak görev yapmaktadır (18,20).

İkinci kuşak yöntemin analitik duyarlılık, kesinlik ve tekrarlanabilirlik açısından bazı avantajları bulunmakla birlikte, klinik sonuçlar bakımından yöntemlerden birinin diğerine kesin üstünlüğü gösterilememiştir. Farklı üreticiler tarafından geliştirilen ölçüm sistemlerinde kullanılan antikorlar, kalibrasyon materyalleri ve analiz tasarımları farklılık gösterebildiğinden elde edilen sonuçlar doğrudan birbirinin yerine kullanılmamalıdır. Seri CA-125 izlemlerinin mümkün olduğunca aynı laboratuvar ve aynı analiz yöntemiyle yapılması önerilmektedir (17,20).

CA-125 için en yaygın kullanılan üst referans ve klinik karar sınırı 35 U/mL'dir. Bununla birlikte referans aralığı kullanılan ölçüm sistemine ve laboratuvarın validasyon sonuçlarına göre değişebilir. Ayrıca 35 U/mL değeri benign ve malign hastalık arasında mutlak bir sınır değildir. Özellikle premenopozal kadınlarda menstruasyon, gebelik, endometriozis, leiomyomlar, pelvik inflamatuvar hastalık ve fonksiyonel over kistleri gibi durumlar CA-125 düzeylerinin yükselmesine neden olabilir. Buna karşılık normal CA-125 düzeyi maligniteyi dışlamaz (7,17).

CA-125'in adneksiyal kitlelerin benign-malign ayrımındaki tanılal performansı sınırlıdır. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesine ilişkin geniş kapsamlı bir sistematik derlemede, 35 U/mL eşik değeri kullanıldığında CA-125'in birleştirilmiş duyarlılığı ve özgüllüğü yaklaşık %78 olarak bulunmuştur. Aynı değerlendirmede tanılal performansın postmenopozal kadınlarda premenopozal kadınlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21). Bu sonuçlar CA-125'in tek başına kesin tanı testi olarak değil, klinik ve ultrasonografik değerlendirmeyi tamamlayan bir risk sınıflandırma aracı olarak kullanılması gerektiğini göstermektedir.

1. Histolojik Tipe Bağlı Farklılıklar

CA-125 bütün epitelyal over kanseri alt tipleri tarafından aynı düzeyde üretilmez. Özellikle müsinöz ve bazı berrak hücreli karsinomlarda duyarlılığı daha düşüktür. Ovaryan karsinosarkom gibi nadir tümörlerde de belirteç profili değişken olabilir. Bu nedenle normal CA-125 düzeyi maligniteyi veya epitelyal over kanserini kesin olarak dışlamaz (19).

2. Hastalık Evresinin Etkisi

CA-125'in duyarlılığı erken evre hastalıkta ileri evreye göre daha düşüktür. Erken evre epitelyal over kanserlerinin önemli bir bölümünde CA-125 normal sınırlarda olabilir; ayrıca performans histolojik alt tip ve kullanılan eşik değere göre değişir. Bu nedenle evreye ilişkin geniş duyarlılık aralıkları tek bir sabit performans değeri gibi yorumlanmamalıdır (19,21).

3. Benign ve Nonjinekolojik Hastalıklarda Yükselmesi

CA-125, epitelyal over kanserine özgü bir belirteç değildir. Söloomik ve Müllerian epitel kökenli dokuların irritasyonu veya inflamasyonu sonucunda çok sayıda benign durumda yükselir.

Tablo 2. CA-125 yüksekliğine yol açabilen benign durumlar

Jinekolojik nedenler	Nonjinekolojik nedenler
Menstruasyon	Peritonit
Gebelik	Plevral efüzyon
Endometriozis	Kalp yetmezliği
Adenomyozis	Kronik karaciğer hastalığı
Uterin leiomyom	Siroz ve asit
Fonksiyonel over kistleri	Pankreatit
Pelvik inflamatuvar hastalık	İnflamatuvar ve otoimmün hastalıklar
Tuboovaryan apse	Yakın zamanda geçirilmiş cerrahi

4. Menopoz Durumunun Etkisi

CA-125'in tanılal performansı premenopozal hastalarda postmenopozal hastalara göre daha düşüktür. Altı çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde, 35 U/mL eşik değeri kullanıldığında aşağıdaki sonuçlar bildirilmiştir.

Tablo 4. CA-125 düzeyini etkileyebilen diğer faktörler

Faktör	CA-125 üzerine olası etkisi
Obezite	BKİ ≥ 30 kg/m ² olan hastalarda daha düşük düzeyler görülebilir.
Geçirilmiş histerektomi	CA-125 düzeyi daha düşük bulunabilir.
Sigara kullanımı	Etkisi değişkendir; sigara öyküsü yüksek değer görülme olasılığını etkileyebilirken aktif içicilerde ortalama düzey daha düşük bulunabilmektedir.
Menstrüasyon	Menstrüasyon sırasında hafif yükselme görülebilir.
İrk ve etnik köken	CA-125 düzeyi toplumlar arasında farklılık gösterebilir.

İnsan Epididim Proteini 4 (HE4)

İnsan epididim proteini 4 (HE4), epitelyal over kanseri tanısı bulunan hastalarda hastalık progresyonunun veya nüksünün izlenmesine yardımcı olmak amacıyla kullanılan bir serum biyobelirtecidir. HE4 ölçümü 2008 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi tarafından bu amaçla klinik kullanıma kabul edilmiştir. Seri HE4 ölçümleri tek başına değerlendirilmemeli; klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve diğer laboratuvar sonuçlarıyla birlikte yorumlanmalıdır (22,23).

HE4 düzeylerinin bazı hastalarda klinik veya radyolojik nüksten önce yükselebileceği bildirilmiştir. Ayrıca CA-125 salgılamayan bazı epitelyal over kanserlerinde HE4'ün tamamlayıcı bilgi sağlayabileceği düşünülmektedir. Bununla birlikte, HE4'ün nüksü CA-125'ten daha erken veya daha güvenilir biçimde saptadığını gösteren kanıtlar henüz sınırlıdır. Bu nedenle HE4, CA-125'in yerine geçen bir test olarak değil, seçilmiş hastalarda tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak değerlendirilmelidir (22,23).

Preoperatif HE4 yüksekliğinin tümör yükü ve olumsuz prognostik özelliklerle ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Bununla birlikte çalışmaya özgü eşik değerleri, örneğin 277 pmol/L, rutin klinik uygulama için doğrulanmış evrensel prognostik sınırlar olarak kullanılmamalıdır (24).

HE4, WFDC2 (WAP four-disulfide core domain 2) geni tarafından kodlanan salgılanabilir bir glikoproteindir. İlk olarak distal epididim epiteline tanımlanmış olmakla birlikte solunum sistemi, böbrek ve kadın genital sistemi dâhil olmak üzere çeşitli normal dokularda da ekspresyone edilmektedir. HE4 ekspresyonunun özellikle seröz ve endometrioid over karsinomlarında belirgin biçimde arttığı; müsinöz over tümörlerindeki ekspresyonunun ise daha sınırlı olduğu gösterilmiştir (25).

HE4 için bütün analiz yöntemlerine ve hasta gruplarına uygulanabilecek tek bir referans üst sınırı bulunmamaktadır. Bazı ticari analiz sistemlerinde genel üst sınır 140 veya 150 pmol/L olarak bildirilmekle birlikte, başka sistemlerde premenopozal ve postmenopozal kadınlar için daha düşük ve birbirinden farklı eşik değerleri kullanılmaktadır. Bu nedenle 150 pmol/L değeri evrensel normal üst sınır olarak kabul edilmemelidir (23,26).

Serum HE4 düzeyleri kullanılan analiz yöntemi ve laboratuvarın referans aralığının yanı sıra yaş, menopoz durumu, sigara kullanımı ve özellikle böbrek fonksiyonlarından etkilenmektedir. Yaş ilerledikçe ve glomerüler filtrasyon hızı azaldıkça HE4 düzeyi yükselebilir. Kronik böbrek hastalığında malignite bulunmaksızın belirgin HE4 yüksekliği görülebileceğinden, sonuçların yorumlanmasında serum kreatinin düzeyi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızının dikkate alınması önemlidir. Farklı analiz sistemlerinden elde edilen değerler doğrudan birbirinin yerine kullanılmamalı ve seri takipler mümkünse aynı yöntemle gerçekleştirilmelidir (23,26,27).

Tablo 5. HE4 düzeyini ve yorumunu etkileyebilen faktörler

Faktör	HE4 düzeyi üzerine etkisi
Yaş	Yaşla birlikte HE4 düzeyi artabilir.
Menopoz durumu	Postmenopozal hastalarda premenopozal hastalara göre daha yüksek olabilir.
Gebelik	Gebelerde gebe olmayan hastalara göre daha düşük medyan HE4 düzeyleri bildirilmiştir.
Böbrek fonksiyon bozukluğu	HE4 düzeyinde belirgin yalancı yükselmeye neden olabilir.
Sigara kullanımı	HE4 düzeyini yükseltebilir.
Histolojik alt tip	Müsinöz ve bazı diğer over tümörlerinde duyarlılığı düşük olabilir.

Epitelyal over kanseri bulunmayan hastalarda medyan HE4 düzeylerinin gebelerde gebe olmayanlara, premenopozal hastalarda ise postmenopozal hastalara göre daha düşük olduğu bildirilmiştir. Özellikle renal fonksiyon bozukluğu HE4'ün yanlış yüksek yorumlanmasının önemli nedenlerinden biridir. Bu nedenle HE4 sonucu değerlendirilirken serum kreatinin düzeyi ve tahmini glomerüler filtrasyon hızı mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır.

HE4'ün CA-125'e kıyasla önemli özelliklerinden biri, endometriozis ve bazı benign jinekolojik hastalıklarda daha az yükselmesidir. Bu durum, özellikle CA-125 yüksekliği bulunan endometriomali hastalarda benign-malign ayrımına yardımcı olabileceğini düşündürmektedir. Bununla birlikte HE4 tek başına malignite tanısı koydurmaz ve normal bulunması over kanserini dışlamaz.

Postmenopozal ve adneksiyal kitlesi bulunan hastaların değerlendirildiği UKTOCS iç içe kohort çalışmasında ultrasonografi ve CA-125'e HE4 eklenmesi tanısal performansa anlamlı ek katkı sağlamamıştır. Bu nedenle HE4, deneyimli ultrasonografik değerlendirme ve CA-125'in yerine geçen bir test değil, seçilmiş hastalarda tamamlayıcı bir biyobelirteç olarak kullanılmalıdır (33).

Çoklu Belirteç Testlerindeki Kullanımı

HE4, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan bazı çok değişkenli testlerin bileşenidir:

- ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm): HE4, CA-125 ve menopoiz durumunu birlikte değerlendirir.
- Overa: Birden fazla serum proteininden oluşan multivaryant indeks testidir.

Bu testler yalnızca cerrahi planlanan adneksiyal kiteli hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirmeye yardımcı olarak kullanılabilir. ROMA; genel popülasyonda tarama, tek başına malignite tanısı veya cerrahi gereksinimin belirlenmesi amacıyla kullanılmamalıdır. Eşik değerler analiz platformuna bağlı olduğundan farklı sistemlerin sonuçları birbirinin yerine geçirilmemelidir (7,37).

Klinik Yorum

- HE4, öncelikle bilinen epitelyal over kanserinde nüks veya progresyonun izlenmesinde kullanılan bir belirteçtir.
- Tanıda CA-125'i normal olan hastaların takibinde özellikle yararlı olabilir.
- Seröz ve endometrioid over karsinomlarında ekspresyonu daha belirgindir.
- Preoperatif yüksek HE4 düzeyi olumsuz prognostik özelliklerle ilişkili olabilir.
- Böbrek fonksiyon bozukluğu başta olmak üzere yaş, menopoiz durumu, gebelik ve sigara kullanımı sonucu etkileyebilir.
- Ultrasonografi ve CA-125'e eklendiğinde tanısal katkısı her hastada belirgin değildir.
- Tek başına tanı veya tarama testi olarak kullanılmamalıdır.

Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Karsinoembriyonik antijen (CEA), hücre adezyonunda rol oynayan, immünoglobulin süper ailesine ait bir glikoproteindir. Fetal gelişim sırasında özellikle gastrointestinal sistem epitelinde yüksek düzeyde eksprese edilir. Doğumdan sonra ekspresyonu belirgin biçimde azalmakla birlikte erişkin kolon mukozasında düşük miktarda bulunmaya devam edebilir (28,29).

Erişkinlerde serum CEA düzeyi başta kolorektal kanser olmak üzere mide, pankreas, akciğer, meme ve medüller tiroid kanseri gibi çeşitli malignitelerde yükselebilir. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde ise CEA özellikle müsinöz over tümörü düşünülen hastalarda ve gastrointestinal sistem kaynaklı bir tümörün overe metastazından kuşkuyla durumlarında yardımcı bir belirteç olarak kullanılabilir. Bununla birlikte CEA düzeyi, primer müsinöz over tümörü ile gastrointestinal sistem kaynaklı metastatik tümörü tek başına güvenilir biçimde ayırt edemez (7,28,30).

CEA için referans aralıkları kullanılan analiz yöntemine, laboratuvarın belirlediği popülasyona, hastanın yaşına ve sigara kullanımına göre değişmektedir. Yaygın olarak kullanılan bazı sistemlerde üst referans sınırı sigara kullanmayan erişkinlerde yaklaşık 3 µg/L, sigara kullananlarda ise yaklaşık 5 µg/L olarak kabul edilmektedir. Roche Cobas analiz sistemi için bildirilen referans sınırları ise 20-69 yaş arasında sigara kullanmayanlarda <3,8 µg/L, aktif sigara kullananlarda <5,5 µg/L'dir. Bu nedenle sonuçlar, ölçümün gerçekleştirildiği laboratuvarın kendi referans aralığı esas alınarak yorumlanmalıdır (31,32).

CEA, over kanserine veya genel olarak maligniteye özgü bir biyobelirteç değildir. Sigara kullanımı serum CEA düzeyini artıran en önemli fizyolojik etkenlerden biridir. Ayrıca inflamatuvar bağırsak hastalıkları, pankreatit, kronik karaciğer hastalıkları, biliyer obstrüksiyon, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve çeşitli inflamatuvar durumlarda hafif veya orta dereceli CEA yüksekliği görülebilir. Bu nedenle tek bir yüksek CEA sonucu malignite tanısı koydurmaz (28,29,31).

Adneksiyal kitleye CEA yüksekliğinin eşlik etmesi durumunda kitlenin morfolojik özellikleri, hastanın gastrointestinal semptomları ve diğer belirteçler birlikte değerlendirilmelidir. Özellikle bilateral, multinodüler veya over yüzeyini tutan müsinöz bir kitlede gastrointestinal sistem kaynaklı metastaz olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Gerekli hastalarda gastrointestinal sistemin endoskopik ve radyolojik olarak araştırılması düşünülebilir (7,30).

Tablo 6. CEA yüksekliğiyle ilişkili durumlar

Durum	CEA yüksekliğiyle ilişkili örnekler
Maligniteler	Kolorektal kanser başta olmak üzere gastrointestinal sistem, meme, pankreas, tiroid ve akciğer kanserleri
Benign tümörler	Over veya apendiksin müsinöz kistadenomu
Hepatobiliyer hastalıklar	Kolesistit ve karaciğer sirozu
Gastrointestinal inflamasyon	Divertikülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı ve pankreatit
Enfeksiyonlar	Pulmoner enfeksiyonlar
Psödomiksoma peritonei	Benign veya malign etiyolojiden bağımsız olarak yükselebilir
Sigara kullanımı	Serum CEA düzeyini yükseltebilir

CA-125/CEA oranı

CA-125'in CEA'ya oranı, pelvik kitlenin primer over kaynaklı mı yoksa gastrointestinal sistem gibi over dışı bir maligniteye mi bağlı olduğunu ayırt etmede yardımcı olabilir:

$$\text{CA-125/CEA oranı} = \frac{\text{CA-125 (U/mL)}}{\text{CEA (ng/mL)}}$$

Pelvik kitle nedeniyle değerlendirilen 640 hastalık retrospektif bir çalışmada 355 hastada malignite saptanmış; malign olgular arasında CEA >5 ng/mL olması ve CA-125/CEA oranının düşük bulunması over dışı primer olasılığını artırmıştır (34):

- CEA düzeyi >5 ng/mL olan malign olguların %68'inde over dışı malignite saptanmıştır.
- CA-125/CEA oranı >25 olan malign olguların %82'sinde primer over kanseri belirlenmiştir.

Çalışmada benign olgular analiz dışında bırakıldığından bu sonuçlar tüm adneksiyal kitle popülasyonuna genellenemez. CA-125/CEA oranı kesin tanı koydurmaz ve 25 değeri evrensel bir eşik değildir. Bulgular; klinik değerlendirme, görüntüleme, gerektiğinde endoskopi ve histopatolojiyle birlikte yorumlanmalıdır (34).

Kanser Antijeni 19-9 (CA 19-9)

CA 19-9, özellikle gastrointestinal sistem epiteliyle ilişkili bir karbonhidrat antijenidir. Epitelyal over kanserlerinde ve bilhassa müsinöz over tümörlerinde yükselebilmekle birlikte over kanseri yönetimindeki rutin kullanımı sınırlıdır (30). Tek başına malignite tanısı veya tarama amacıyla kullanılmaz (7,30).

CA 19-9 daha çok aşağıdaki malignitelerde tedavi yanıtının ve hastalık nüksünün izlenmesinde kullanılmaktadır:

- Pankreas kanseri
- Safra kesesi kanseri
- Kolanjiyokarsinom
- Mide kanseri
- Ampulla Vater adenokarsinomu

Adneksiyal kitlelerde CA 19-9 özellikle müsinöz over tümörü düşündüğünde yardımcı bir belirteç olarak değerlendirilebilir. Bununla birlikte benign müsinöz kistadenom, matür kistik teratom, endometriozis, pankreatit ve benign hepatobiliyer hastalıklarda da yükselebilir. Dolayısıyla tek başına malignite tanısı koydurmaz. Sonuçlar klinik ve görüntüleme bulgularıyla birlikte yorumlanmalıdır (7,30).

Ayrıca Lewis antijeni negatif olan bireylerde CA 19-9 sentezlenemeyebilir. Bu nedenle normal veya düşük CA 19-9 düzeyi, uygun klinik bağlamda maligniteyi dışlamaz.

Germ Hücreli Tümör Belirteçleri

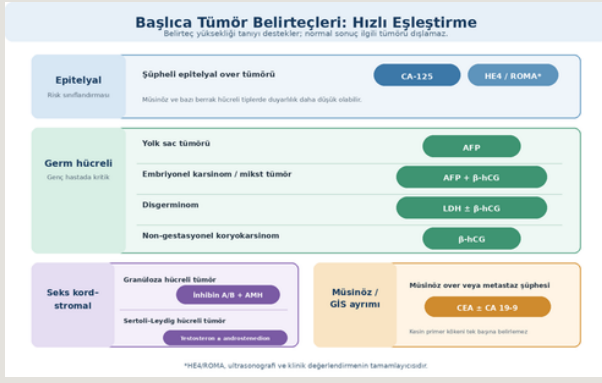
Malign germ hücreli over tümörleri özellikle adolesanlarda ve genç erişkinlerde önemlidir. Bu yaş grubunda kompleks, solid veya hızlı büyüyen bir kitle saptandığında CA-125 ile sınırlı değerlendirme yetersizdir; AFP, β-hCG ve LDH birlikte istenmelidir. Belirteçlerin normal olması germ hücreli tümörü dışlamaz. Tanı öncesinde yüksek bulunan belirteçler tedavi yanıtı ve nüks izlemi için de yararlıdır (35,36). Alfa-fetoprotein (AFP)

AFP özellikle yolk sac tümöründe ve yolk sac komponenti içeren mikst germ hücreli tümörlerde belirgin yükselebilir. Embriyonel karsinomda ve bazı immatür teratomlarda da artış görülebilir. Saf disgerminomda ve saf koryokarsinomda AFP genellikle normaldir. Gebelik ve karaciğer hastalıkları sonuç yorumlanırken dikkate alınmalıdır (35,36).

Beta-insan koryonik gonadotropini (β-hCG) β-hCG; gestasyonel trofoblastik hastalık ve gebeliğin yanı sıra non-gestasyonel koryokarsinom, embriyonel karsinom ve sinsityotrofoblastik hücre içeren bazı disgerminomlarda yükselebilir. Üreme çağındaki hastada bir tümör belirteci olarak yorumlanmadan önce intrauterin ve ektopik gebelik mutlaka dışlanmalıdır (35,36).

Laktat dehidrogenaz (LDH)

LDH özellikle disgerminomda tümör yüküyle ilişkili olarak yükselebilir; ancak hemoliz, karaciğer hastalığı, enfeksiyon ve çok sayıda malignitede artabildiği için özgüllüğü düşüktür. AFP ve β-hCG ile birlikte ve ultrasonografik bulgular bağlamında değerlendirilmelidir (35,36).



Şekil 2. Başlıca tümör belirteçleri ile ilişkili tümör gruplarının klinik eşleştirmesi (7,35,36).

Seks Kord–Stromal Tümörlerde Belirteçler

İnhibinler ve anti-Müllerian hormon (AMH) Granüloza hücreli tümörlerde inhibin B, inhibin A ve AMH yükselebilir. İnhibin B ve AMH, tanıyı tek başına koydurmamakla birlikte preoperatif değerlendirmeye katkı sağlayabilir; başlangıçta yüksekse tedavi sonrası izlemde de kullanılabilir. Estradiol yüksekliği ve endometriyal kalınlaşma eşlik edebilir. Normal değerler granüloza hücreli tümörü kesin olarak dışlamaz (35,36).

Androjenler

Hızlı başlayan hirsutizm veya virilizasyonda total testosteron, androstenedion ve DHEAS değerlendirilmelidir. Belirgin testosteron yüksekliği ovaryan androjen üreten tümörü, orantısız DHEAS yüksekliği ise adrenal kaynağı düşündürülebilir. Bu hormonlar klasik tümör belirteçleri değildir; klinik ve görüntüleme bulgularını tamamlayan hedefe yönelik testlerdir (35,36).

Gebelikte Yorum

Gebelikte β -hCG ve AFP fizyolojik olarak değiştiğinden germ hücreli tümör belirteci olarak yorumları sınırlıdır. CA-125 özellikle erken gebelikte ve doğum çevresinde yükselebilir; HE4 değerleri ise gebe olmayan kadınlardan daha düşük olabilir. Gebelikte adneksiyal kitle yönetiminde belirteçlerden çok ultrasonografik morfoloji, persistans, büyüme, semptomlar ve gestasyon haftası belirleyicidir (3).

Araştırılmakta olan diğer biyobelirteçler Epitelial over kanserinin erken tanısı, prognozunun belirlenmesi ve tedavi yanıtının izlenmesi amacıyla çok sayıda yeni biyobelirteç araştırılmaktadır. Bu adayların çoğu henüz rutin klinik kullanıma hazır değildir (15,19). Tablo 7. Over kanserinde araştırılan biyobelirteçler ve olası kullanım alanları

Biyobelirteç	Araştırılan olası kullanım alanı
Osteopontin	Tanı, tümör progresyonu ve metastatik potansiyelin değerlendirilmesi
Mezotelin	Seröz over kanseri tanısı ve hedefe yönelik tedaviler
Lizofosfatidik asit (LPA)	Erken tanı ve tümör biyolojisinin değerlendirilmesi
Haptoglobin	Malignite riskinin ve inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi
Transtiretin	Çoklu biyobelirteç panellerinin bir bileşeni
Apolipoprotein A1	Çoklu biyobelirteç panelleri ve risk sınıflandırması
C-reaktif protein	Sistemik inflamasyon, hastalık yükü ve prognozun değerlendirilmesi
OVX1	Epitelial over kanseri tanısı ve hastalık izlemi

Eve Götürülecek Mesajlar

- Hiçbir serum tümör belirteci tek başına malignite tanısı koydurmaz.
- Normal belirteç düzeyleri maligniteyi dışlamaz.
- Yüksek belirteç düzeyleri benign ve fizyolojik durumlarda da görülebilir.
- CA-125, HE4 ve çoklu belirteç testleri genel popülasyonda over kanseri taraması amacıyla kullanılmaz.
- Belirteç seçimi yaş, menopoz durumu, gebelik olasılığı, endokrin bulgular ve ultrasonografik morfolojiye göre yapılır.

KAYNAKÇA

1. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and management of adnexal masses. *Obstet Gynecol.* 2016;128(5):e210-e226. doi:10.1097/AOG.0000000000001768.
2. Wheeler V, Boonstra AM, Brost BC. Adnexal masses: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2023;108(4):e1-e11. PMID: 38215419.
3. Cathcart AM, Nezhat FR, Emerson J, Pejovic T, Nezhat CH. Adnexal masses during pregnancy: diagnosis, treatment, and prognosis. *Am J Obstet Gynecol.* 2023;228(6):601-612. PMID: 36410423.
4. Bottomley C, Bourne T. Diagnosis and management of ovarian cyst accidents. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2009;23(5):711-724. doi:10.1016/j.bpobgyn.2009.02.001.
5. Cong L, Wang S, Yeung SY, Lee JHS, Chung JPW. Mature cystic teratoma: an integrated review. *Int J Mol Sci.* 2023;24(7):6141. doi:10.3390/ijms24076141.
6. Becker CM, Bokor A, Heikinheimo O, Horne A, Jansen F, Kiesel L, et al. ESHRE guideline: endometriosis. *Hum Reprod Open.* 2022;2022(2):hoac009. doi:10.1093/hropen/hoac009.
7. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE consensus statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):148-168. doi:10.1002/uog.23635.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer in women at average risk. Committee Opinion No. 716. *Obstet Gynecol.* 2017;130(3):e146-e149. doi:10.1097/AOG.0000000000002299.
9. National Cancer Institute. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. Surveillance, Epidemiology, and End Results Program. Available from: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Accessed August 28, 2026.
10. American Cancer Society. Key statistics for ovarian cancer. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/types/ovarian-cancer/about/key-statistics.html>. Accessed August 28, 2026.
11. Kurman RJ, Shih IeM. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer—shifting the paradigm. *Hum Pathol.* 2011;42(7):918-931. doi:10.1016/j.humpath.2011.03.003.
12. Henry NL, Hayes DF. Cancer biomarkers. *Mol Oncol.* 2012;6(2):140-146. doi:10.1016/j.molonc.2012.01.010.
13. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2009;112(1):40-46. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.031.
14. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, Taborelli M, Polesel J, Del Pup L, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: an Italian multicenter study. *Gynecol Oncol.* 2016;141(2):303-311. doi:10.1016/j.ygyno.2016.01.016.
15. Frisk NLS, Sørensen AE, Pedersen OBV, Dalgaard LT. Circulating microRNAs for early diagnosis of ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Biomolecules.* 2023;13(5):871. doi:10.3390/biom13050871.
16. Meden H, Fattahi-Meibodi A. CA 125 in benign gynecological conditions. *Int J Biol Markers.* 1998;13(4):231-237. PMID: 10228907.
17. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJS, Soletormos G, Torre GC, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 2005;15(5):679-691. doi:10.1111/j.1525-1438.2005.00130.x.
18. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, et al. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer.* 2014;13:129. doi:10.1186/1476-4598-13-129.
19. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and ovarian cancer: a comprehensive review. *Cancers (Basel).* 2020;12(12):3730. doi:10.3390/cancers12123730.
20. Davelaar EM, van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P. Comparison of seven immunoassays for quantification of CA 125 antigen in serum. *Clin Chem.* 1998;44(7):1417-1422.
21. Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep).* 2006;(130):1-145. PMID: 17854238.
22. Hellström 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):3695-3700.
23. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus and in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;110(2):196-201. doi:10.1016/j.ygyno.2008.04.002.
24. Furrer D, Grégoire J, Turcotte S, Plante M, Bachvarov D, Trudel D, et al. Performance of preoperative plasma tumor markers HE4 and CA125 in predicting ovarian cancer mortality in women with epithelial ovarian cancer. *PLoS One.* 2019;14(6):e0218621. doi:10.1371/journal.pone.0218621.
25. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 2005;65(6):2162-2169. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-3924.

26. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol.* 2012;33(1):141-148. doi:10.1007/s13277-011-0256-4.
27. Lycke M, Ulfenborg B, Malchau Lauesgaard J, Kristjansdottir B, Sundfeldt K. Consideration should be given to smoking, endometriosis, renal function (eGFR) and age when interpreting CA125 and HE4 in ovarian tumor diagnostics. *Clin Chem Lab Med.* 2021;59(12):1954-1962. doi:10.1515/cclm-2021-0510.
28. Duffy MJ. Carcinoembryonic antigen as a marker for colorectal cancer: is it clinically useful? *Clin Chem.* 2001;47(4):624-630. PMID: 11274010.
29. Goldstein MJ, Mitchell EP. Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest.* 2005;23(4):338-351. doi:10.1081/CNV-58878.
30. Okamoto T, Matsumura N, Mandai M, Oura T, Yamanishi Y, Horiuchi A, et al. Distinguishing primary from secondary mucinous ovarian tumors: an algorithm using the novel marker DPEP1. *Mod Pathol.* 2011;24(2):267-276. doi:10.1038/modpathol.2010.204.
31. Bjerner J, Høgetveit A, Wold Akselberg K, Vangsnes K, Paus E, Bjørø T, et al. Reference intervals for carcinoembryonic antigen (CEA), CA125, MUC1, alfa-fetoprotein, neuron-specific enolase and CA19-9 from the NORIP study. *Scand J Clin Lab Invest.* 2008;68(8):703-713. doi:10.1080/00365510802126896.
32. Mayo Clinic Laboratories. Carcinoembryonic antigen, serum: test definition and reference values. Available from: [Mayo Clinic Laboratories CEA test](#). Accessed August 28, 2026.
33. Gentry-Maharaj A, Burnell M, Dilley J, Ryan A, Karpinskyj C, Gunu R, et al. Serum HE4 and diagnosis of ovarian cancer in postmenopausal women with adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol.* 2020;222(1):56.e1-56.e17. doi:10.1016/j.ajog.2019.07.031.
34. Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull.* 2011;58(11):A4331. PMID: 22047929.
35. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018;29(Suppl 4):iv1-iv18. doi:10.1093/annonc/mdy001.
36. Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu EI, Concin N, et al. ESGO-SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):e360-e368. doi:10.1016/S1470-2045(20)30091-7.
37. US Food and Drug Administration. ROMA Calculation Tool Using Elecsys Assays: 510(k) Substantial Equivalence Determination Decision Summary, K153607. Silver Spring (MD): FDA; 2016.