

# Over Kanseri Taraması

OVARIAN CANCER SCREENING

Alli ERGÜN, Saffet DİLEK, Vedat ATAY

GATA Kadın Hast. ve Doğum ABD., ANKARA

Över kanserleri kadın genital kanserleri içinde, görülme sıklığı bakımından endometrium ve serviks kanserlerinden sonra üçüncü sırayı almasına rağmen en kötü prognoza sahiptir. Hastaların çoğunluğu ileri evrede teşhis edilmekte, sonuç hekim ve hasta için tam bir hayal kırıklığı olmaktadır, ileri evre över kanserlerinin tedavisi ile uğraşan hekim çaresizlik içinde iken hasta bezdirici tedavi yöntemleri ve semptomlarla kaybedilmektedir. Bu kompleks malignitenin tanı konulduğunda %75'i ileri evre olduğundan prognozu oldukça kötüdür. Bu nedenle bir tarama yönteminin olup olmadığı zihinleri işgal eden bir soru olarak karşımızda durmaktadır (1,2). Bu makalede modern ilmin geliştirdiği tarama testlerinin değeri ve epitelial över kanserlerinin epidemiyolojik olarak taranabilirlik kriterleri tartışılacaktır.

Bu konu iki ana başlık altında incelenebilir. Birincisi belli yaş grubu üzerinde kadınların periyodik olarak taranması; ikincisi ise över kanserleri açısından yüksek riskli kabul edilen daha küçük bir grubun taranmasıdır.

Herhangi bir kanser için periyodik kitle taraması uygulanabilmesi için gerekli olan kriterler Tablo 1'de görülmektedir (3,4).

Bu kriterler açısından över kanserleri incelendiğinde şu sonuçlar çıkmaktadır; Postmenopozal kadınlarda över kanseri prevalansı yaklaşık yüzde 50 olup yıllık insidansı, yüzde 113.8 ile oldukça düşüktür. Otuzbeş-yetmişdört yaşları arası kadınlarda kanserden olan ölümlerin 1/17'si aynı yaş grubundaki kadın ölümlerinin %2'si över kanserleri ile ilişkilidir (5).

Erken evre över kanserlerinde (Evre Ia), beş yıllık survey %90'ın üzerinde iken tedavideki tüm ilerlemelere rağmen ileri evre kanserlerde (Evre II ve III) %36-39'dur. Normal büyüklükte överlerde difüz peritoneal hastalık bir arada olabilmekte, hangi oranda kanserin Evre II ve IV olarak başladığı bilinmemektedir (6,7).

Geliş Tarihi: 15.05.1995

Yazışma Adresi: Dr.AliERGÜN  
GATA Kadın Hast. ve Doğum ABD.,  
ANKARA

Hastalığın prelinik fazının varlığı konusunda görüş birliği yoktur. Diğer genital kanserlerin aksine over kanserlerinin natural hikayesi ve prekürsörleri konusunda az bilgi vardır. Yine kadınlarda daha erken evre ve low grade kanserlerin görülmesi prelinik faz konseptini desteklemektedir. Benign seröz ve müsinöz kistaenmadan malign forma geçiş olduğuna dair bilgiler vardır (8,12).

Tarama testleri taranan popülasyonda hastalığın prevalansının yüksek olduğu durumlarda yapılmalıdır. Hayat boyunca kadın popülasyonda over kanseri gelişme riski 1/70 veya %1.4 olup, oldukça düşüktür, meme kanserleri için bu oran 1/8'dir.

Kanser tarama testleri ucuz, emniyetli ve basit olmalıdır. Malign olmayan dokuda bulunmayan, malignite ile spesifik bir tümör belirleyici henüz yoktur. Transvaginal sonografi ve renkli akım Doppler pahalı ekipman olup, tecrübeli ve yetenekli uygulamacıya ihtiyaç olmasına rağmen CA-125 ucuz ve kolay uygulanabilir bir testtir.

Başarılı bir tarama programının diğer bir özelliği ise kitle tarafından kolay benimsenebilir ve fiyat ve uygulanabilirliği açısından kabul edilebilir olmasıdır. Mevcut tarama testlerinin yalancı pozitifliği nedeni ile maliyeti yüksek olup hastada sıkıntının artmasına ve daha fazla invaziv girişimlere neden olmaktadır.

Diğer önemli bir konu tarama testlerinin sensitivite ve spesifitesidir. testin spesifitesi arttırılırsa sensitivitesi azalır, bunu tersi de doğrudur. Sensitivitesi %80 olan bir testle kitle taraması yapılırsa, 45-74 yaş arası 6000 kadından 1 tanesinde kanser saptanabilir. Sensitivite %90'a çıkarılırsa bu oran 1/5300 olur (13).

## TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Tümör belirteçleri bir tümörün tanımlanmasına, yaygınlığının ve tedaviye cevabın belirlenmesine yardımcı olan serumda ölçülen maddelerdir. Günümüzde over tümörüne %100 spesifik olup, her over tümöründe kullanılabilecek bir tümör belirteci yoktur.

ideal olarak tümör belirteçleri maligniteye spesifik olmalı, çok az yanlış negatif ve yanlış pozitif sonuçlar

Tablo 1. Periyodik kitle taraması kriterleri  
Table 1. The criteria of the periodically mass screening

Hastalıkönemli bir halk sağlığı problemi olmalı  
Erken tanı ve tedavi hastalığın prognozunu iyileştirmeli  
Hastalığın preklınlık ve latent fazı uzun olmalı  
Taranan popülasyonda prevalansı yüksek olmalı  
Tarama yöntemi ucuz, basit ve emniyetli olmalı  
Yöntem uygulanabilir ve hasta tarafından kabul edilebilir olmalı  
Testlerin spesifitesel yüksek olmalı  
Testlerin sonuçları güvenilir ve tekrarlanabilir olmalı  
Geniş kitlelerin taraması pahalı olmamalı

vermeli, hastalığın yaygınlığını ve tedavinin etkinliğini yansıtmalıdır CA-125 her malign över tümörü olgusunda yükselmekte ve benign kiteli bir çok olguda da artmaktadır, meme kanseri, akciğer kanseri, GIS kanseri, endometriozis, pelvik enflamatuvar hastalık ve normalde menstrüasyon sırasında da serum CA-125 seviyeleri yüksek bulunabilmektedir (14).

Postmenopozal dönemde CA-125 över tümörlerinin değerlendirilemesinde daha güvenilir niteliktedir (15). CA-125 cerrahi tedaviyi takiben ve kemoterapi sırasında rezidüel tümör varlığını ve tedavinin etkinliğini göstermede ve prognozu tayinde bir parametre olarak da kullanılabilir. Ancak CA-125 düzeylerinin normalde inmesi her zaman rezidüel tümör olmadığını kanıtı olarak kabul edilmemelidir (16).

Bir tarama testi olarak CA-125 'nin erken evre över kanseri saptamadaki sensitivitesi %60'dan azdır (17). Över kanseri gelişen kadınların %33'ünde yüksek CA-125 düzeyi bulunmakta ve ortalama yükselme süresi 18 hafta olarak kabul edilmektedir (18). Birden fazla tümör belirteci kullanımı ile tarama sensitiviteyi azaltmakta spesifiteyi arttırmaktadır (19,20).

## ULTRASONOGRAFİK TARAMA

Ultrasonografik tarama yöntemi de anormal olarak kabul edilebilecek sınır premenopozal ve postmenopozal grupta farklılıklar göstermektedir. Çoğu kez premenopozal olgularda 18 cm ve postmenopozal olgularda 8 cm den fazla över volümü ile morfolojik olarak solid veya kompleks olanların anormal olduğu kabul edilmektedir (21). Transvaginal ultrasonografinin sensitivitesi oldukça yüksektir. Özellikle renkli akım doppler ile kombine edilirse %80-100'lere ulaşmaktadır. Ancak tecrübeli uygulayıcıya ihtiyaç vardır (22). Transvaginal renkli doppler ultrasound görüntüleme yöntemi malign tümörlerin karakteristiği olan düşük rezistanslı intratümör kan damarlarını saptayabilmektedir (23). Malign över tümörlerinin büyümesi ve yayılımında yeni kan damarlarının formasyonu önemli yer tutmaktadır ve vaskülaritedeki artışın görülmesi malign tümörlerin taraması ve tanısında önem taşımaktadır (24).

Tarama testlerinin spesifitesel diğer önemli bir kriter olup, eğer bir yöntemin spesifitesi %98'den az ise tanı konan bir kansere karşılık 50 yalancı pozitif sonuç

elde edilir. Dokuz yalancı pozitif sonuca karşılık 1 kanser saptamak için spesifite en az %99.6 olmalıdır. CA-125'in spesifitesi yaşla birlikte artmakla, 50 yaşın üzerindeki kadınlarda %98.5'e ulaşmaktadır (25). Transvaginal ultrasonografinin spesifitesi %83-95 arasında olup, ilaveten renkli akım doppler yapılması ile %100'e çıkabilmektedir (26-29). Renkli doppler görüntülemenin, tekrarlanabilirliği ve güvenilirliği konusu diğer önemli bir kriterdir. CA-125 tekrarlanması kolay ve interobserver varyasyonu %15 olan bir testtir. Seri ultrasonografi ile over volümü ölçümde, interobserver varyasyon %30 civarındadır (18).

Belli yaş üzerindeki asemptomatik kadınların taramasının maliyet-yarar ilişkisi üzerinde de durmak gerekir. Bir tedavi edilebilir over kanseri teşhis edebilmek için yapılan taramanın maliyeti 500.000-1.000.000 dolar arasında değişmektedir. Tüm bu grubun taraması ise dolar bazında milyarlarla ifade edilebilir (30).

Sonuç olarak, bu hastalığın epidemiyolojik özellikleri ve uygulanan testlerin fiyatı, sensitivitesi ve spesifitesi dikkate alındığında over kanserleri için kitle taraması uygulamasının pratik olmadığı görülmektedir.

Modern bilim ve teknolojinin bu kanseri yayılmadan önce keşis edebilecek ucuz ve spesifik testleri geliştireceğine olan inancımızı korumak istiyoruz. Şimdilik, yıllık pelvik muayene ve muayene sonucu şüpheli veya tatminkar olmayan kadınlara daha ileri yöntemlerle tümör belirteçleri, transvaginal ultrasonogram, transvaginal renkli akım doppler görüntüleme ile tarama yapmak erken tanıda en uygun yaklaşım olacaktır.

Over kanseri gelişimi açısından yüksek riskli kabul edilen diğer küçük bir grubun taramasını epidemiyolojik veya ekonomik bazda ele almak güçtür. Familial veya herediter over kanserleri olarak adlandırılan bu over kanserleri epitelyal over kanserlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır (31).

1. Familial over kanseri
2. Familial meme-over kanseri sendromu
3. Lynch Tip II kanser ailesi sendromu: over, endometrium ve kolorektal kanser (32,33).

Bu grup over kanserinin otozomal dominant geçişi belirlenmiştir. Familial over kanseri tanısı koyabilmek için üç nesil pedigrı analizi gerekmekte ve hastalıklı akrabaların yakınlık derecesine göre risk artmaktadır (32-34). Ailelerinde over kanserli kişiler olan kadınlarda gerçek kanser riskini ortaya koymak güçtür. Son zamanlarda spesifik gen mutasyonlarını ortaya koyacak testler tanımlanmıştır. Buna göre taşıyıcı oranı 1/200-1/400 arasında değişmektedir (35).

Familial over kanseri hikayesi olan kadınlarda yaklaşımlar konusunda ortak bir görüş yoktur. Bu kişilerde over kanseri gelişme riskini tam olarak belirleyecek pratik ve ucuz genetik testler geliştirilinceye kadar hastanın yaşı, çocuk isteği olup olmadığı, riskin büyüklüğü dikkate alınarak periyodik tarama programları veya profilaktik oofektomi uygulanmalıdır (36).

Tarama testlerinin sensitivitesi veya spesifitesinin yüksek olmaması ve uzun süren periyodik tarama testlerinin yol açtığı sıkıntı nedeni ile bazı doktorlar her jenerasyonda over kanseri olan ailelerin kadınlarına over kanseri riskinin bunlarda normale göre 3.6 kat fazla olması nedeniyle profilaktik ooforektomi önermektedirler. Histerektomi sırasında överleri çıkarmanın over kanseri insidansını belirgin azaltıcı etkisi yoktur. Devamlı kontrol altında olmayan olgularda oluşturulan menopozun riskleri, bırakılan överin oluşturduğu risklerden daha fazla gibi görülmektedir. Ek olarak ooforektominin ailesel over kanseri hikayesi olan kadınları tam olarak kanserden koruyamadığı, bu kadınların bazılarında koruyucu ooforektomiden yıllarca sonra over kanserini taklit eden yaygın primer peritoneal karsinoma geliştiği gösteren çalışmalar vardır (37,38).

## KAYNAKLAR

- Dembo AJ, Davy M, Stenwig AE, Berle EJ, Bash RS, Kjørsted K. Prognostic Factors in Patient with Stage I Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 263; 73, 1990.
- Droegemuller W. Screening for Ovarian Carcinoma: Hopefull and wishfull thanking. *Am J Obstet Gynecol* 170; 1095, 1994.
- Hulka BS. Cancer Screening. Degrees of Proof and Practical Application. *Cancer* 62; 1176, 1988.
- Schapira M', Machar DB, Young MJ. The Effectiveness of Ovarian Cancer Screening: A Decision Analysis Model. *Ann intern Med* 118; 838, 1993.
- Sparks JM, cVerner RE. Ovarian Cancer Screening. *Obstet Gynecol* 77; 787, 1991.
- Van Mageil JR, De Priest PD. Early Diagnosis of Epithelial Ovarian Cancer. In: Markman M, Haskins WJ (eds) *Cancer of the Ovary*. New York. Rowen Comp. 127, 1993.
- Feuer GA, Shevchuuk M, Calanog A. Normal Sized Ovary Carcinoma Syndrome. *Obstet Gynecol* 73; 786, 1989.
- Plaxe SC, Braly PS, Fredo JL, Mc Clay E, Kirmani S, Howell SB. Profiles of Women Age 30-39 and Age Less than 30 with Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 81; 651, 1993.
- Puis LE, Powel DE, De Priest PD et al. Transition from Benign to Malign Epithelium in Mucinous or Serous Ovarian Epithelial Tumors. *Obstet Gynecol* 82; 181, 1993.
- Powel DE, Puis L, Van Nagell JR Jr. Current Concepts in Epithelial Ovarian Tumors: Does Benign to malignant Transformation Occur. *Hum Pathol* 23; 846, 1993.
- Berchuck A, Kohler Mf, Boente Mp, Rodrigue GC, Whiteaker RS, Bast RC Jr. Growth Regulation and Transformation of Ovarian Epithelium. *Cancer* 71, 545, 1993.
- Westhoff C, Randall MC. Ovarian cancer Screening, Potential Effect on Mortality. *Am J Obstet Gynecol* 165; 502, 1991.
- Malhasran GD, Knapp RC, Levin P. Preoperative Evaluation of Serum CA-125 Levels in Premenopausal and Postmenopausal Patients with Pelvic Masses. Discrimination of Benign from malignant Disease. *Am J Obstet Gynecol* 159; 341, 1988.
- Güner H. Jinekolojik Onkoloji: Jinekolojik Onkolojide Tümör belirteçleri 268, 1995.
- Sevelda P, Schemper M, Spana J. CA-125 as an independent Prognostic Factor for Survival in patient with Epithelial Ovarian Cancer. *Am J Obstet Gynecol* 160(1); 667, 1989.
- Heljisouer KJ, Bush TL, Alberg AJ, Bass KM, Zacur H, Corns-track GW. Prospective Study of Serum CA-125 Levels as a Marker of Ovarian Cancer. *JAMA* 269; 1123, 1993.
- Zurowski VR Jr, Orgaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated Serum CA-125 Levels Prior to Diagnosis of Ovarian Neoplasia; Relevance for Early Detection of Ovarian Cancer. *Cancer* 42; 677, 1988.
- Inooue M, Fusita M, Nakajawa A, Ogawa H, Tonijawa O. Sialyl Tn, Sialyl Lewis IX, CA 19-9, CA-125, Carcinoembryogenic Antigen and Tissue Polypeptide Antigen in Differentiating Ovarian Cancer from Benign Tumors. *Obstet Gynecol* 79; 434, 1992.
- Jacobs IJ, Oram DH, bast RC Tr. 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* 81; 396, 1992.
- Higgins RV, Van Nagell JR, Donaldson ES. Transvaginal Sonography as a Screening Methods of Ovarian Cancer. *Cancer* 65; 573, 1990.
- Kurjak A, Preddanie M. New Scoring System for Prediction of Ovarian Malignancy Based of Transvaginal Color Doppler Sonography. *J Ultrasound Med* 11; 631, 1992.
- Kowai M, Kana T, Kikkawa F, Maeda O, Oguchi H, Tomada Y, Transvaginal doppler Ultrasound with Color Flow Imaging in the Diagnosis of Ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 79; 163, 1992.
- Dock W, Grobenweger F, Metz V. Tumor Vascularisation: Assessmentwith Duplex Sonography. *Tadiology* 181; 242, 1991.
- Eitorn N, Sejoval K, Knapp RJ. Prospective Evaluation of Serum CA-125 Levels for Early Detection of Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 80; 14, 1992.
- Sassone AM, Timor Tritseh IE, Artner A, Weatholf C, Worren WB. Transvaginal Sonographic Characterization of Ovarian Disease: Evaluation of New Scoring System to Predict ovarian Malignancy. *Obstet Gynecol* 78; 70, 1991.
- Van Nagel JR, De Priest PD, Puis LE. Ovarian Cancer Screening in Asymptomatic Postmenopausal Women by Transvaginal Sonography. *Cancer* 68; 458, 1991.
- Kowal M, Kana T, Maeda O, Oguchi H, Tomada Y. Transvaginal Doppler Ultrasound with Color Flow imaging in the Diagnosis of Ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 79; 163, 1992.
- Kurjak A, Predanic M, Kubescic Urek S, Jukic S. Transvaginal Color and Pulsed Doppler Assessment of Adnexial Tumor Vascularity. *Gynecol Oncol* 50; 3, 1993.
- Creasman WT, Di Saia DJ. Screening in Ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 165; 7, 1991.
- Pondor BAS, Easton DF, Peto S. Risk of Ovarian Cancer Associated with a Family History; Preliminary Report of the OPCS. In Sharp F, Mason WP, Leake RE (eds), *Ovarian Cancer: biological and Therapeutic Challenges*. London Capman and Hall. 3-6, 1990.
- Lynch HT, Bewtra C, Lynch JF. Familial Ovarian Cancer. *Am S Med* 81; 1073, 1986.
- Trimble EL, Korlan BY, Lagasse LD, Haskins WJ. Diagnosing the Correct Ovarian Cancer Syndrome. *Obstet Gynecol* 78; 1023, 1991.
- Bisecker BB, Bohnke M, Calyone K. Genetic Counselling for Families with inherited Susceptibility to Breast and Ovarian Cancer. *JAMA* 269; 1970, 1993.
- Committe on Gynecology Practice. Genetic Risk and Screening Techniques for Epithelial Ovarian Cancer, ACOG Comm Opin 117; 1, 1992.
- Tobacman JK, Tucker MA, Kase R, Greene MH, Casta J, Freumeni JF Jr. Intra Abdominal Carcinomatosis After Prophylactic Oophorectomy in Ovarian Cancer Prone Families. *Lancet* 2; 795, 1982.
- Piver MS, Jishi MF, Tsukada Y et al. Primary Peritoneal Carcinoma After Prophylactic Oophorectomy in Womenwith Family History of Ovarian Cancer. *Cancer* 71; 2751, 1993.