

OVER TÜMÖRLERİNDE SERUM VEGF DÜZEYİNİN DİAGNOSTİK VE PROGNOSTİK DEĞERİ

Dr. Mesut Mısırlıoğlu¹, Dr. Özlem Altınkaya², Dr. Ebru Zülfikaroğlu³, Dr. Ağan Han⁴,
Dr. Aylin Sağlam³, Dr. Tayfun Güngör³

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada over tümörü tanısı alan hastalarda serum VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) düzeyinin serum fibrinojen, D-dimer ve tümör markerları düzeyleri ile korelasyonu ve bu hastalarda diagnostik ve prognostik değerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Materyal-Metod: Over tümörü ön tanısıyla opere olan 68 hastanın preoperatif serum VEGF, fibrinojen, D-dimer ve tümör markerları (Ca-125, Ca 19-9, Ca 15-3, CEA) düzeyleri belirlendi. 30 hasta epitelyal over kanseri, 38 hasta benign over tümörü tanısı aldı. Serum VEGF düzeylerinin tümör markerları, fibrinojen ve D-dimer düzeyleriyle ilişkisi analiz edildi.

Sonuçlar: Epitelyal over kanseri grubunda benign over tümörü grubuna göre serum VEGF düzeyleri anlamlı olarak daha yüksekti. Serum VEGF düzeyinin 167 pg/ml cut-off değerinde over kanseri tanısında sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değeri sırasıyla %70, %68.4, %63.6 ve %72.4 olarak belirlendi. Epitelyal over kanseri grubunda preoperatif serum VEGF değeri ile Ca-125, Ca 19-9, Ca 15-3, CEA, D-dimer, ve fibrinojen değerleri arasında ilişki saptanmadı ($p>0.05$). Cox regresyon analizi sonuçları cut-off değeri üzerindeki serum VEGF düzeylerinin daha kısa survi ile korele olduğunu gösterdi.

Tartışma: Bu verilere göre malign over tümörlerini ayırt etmede serum VEGF düzeyleri yararlı bir serolojik biomarker olarak kullanılabilir. 167 pg/ml üzerindeki VEGF düzeyleri kanser sebebi ölümler için bağımsız risk faktörü olarak değerlendirilebilir.

Anahtar Kelimeler: Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü; Fibrinojen; D-dimer; Epitelyal Over Kanseri.

ABSTRACT

Background: The present study aimed to analyze the correlation of serum vascular endothelial growth factor (VEGF) with fibrinogen, D-dimer and tumor markers in patients with ovarian mass and to evaluate its diagnostic and prognostic value in these patients.

Materials and Methods: Preoperative serum VEGF, fibrinogen, D-dimer levels and tumor markers (Ca 125, Ca19-9, Ca 15-3, CEA) were assessed in 30 women with epithelial ovarian cancer (EOC) and 38 women with benign ovarian tumors. VEGF concentration was determined by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The correlations of serum VEGF with Ca 125, Ca19-9, Ca 15-3, CEA, D-dimer and fibrinogen were also analyzed.

Results: Serum VEGF levels in patients with EOC were significantly higher than those with benign ovarian mass. At a cut-off of 167 pg/ml; the sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive values of serum VEGF levels for diagnosing ovarian carcinoma were 70%, 68.4%, 63.6% and 72.4%, respectively. No significant correlation was found between preoperative serum VEGF and Ca 125, Ca19-9, Ca 15-3, CEA, D-dimer and fibrinogen levels in the EOC group ($p>0.05$). Cox regression analysis showed that serum VEGF level over the cut-off value was correlated with shorter survival ($p<0.001$).

Conclusion: These data suggest that VEGF may be a useful serological biomarker in differentiating benign adnexal masses from EOC. Preoperative VEGF levels >167 pg/ml are an independent risk factor for cancer related death.

Key Words: Vascular Endothelial Growth Factor; Fibrinogen; D-dimer; Epithelial Ovarian Cancer.

Geliş tarihi: 23/01/2013

Kabul tarihi: 12/02/2013

¹Gaziantep Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi GAZİANTEP

²Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN

³Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Jinekolojik Onkoloji Kliniği ANKARA

⁴Kanuni Sultan Süleyman Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği İSTANBUL

İletişim: Dr. Özlem Altınkaya

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı AYDIN

Tel: 0505 390 45 29

E-Posta: altinkayaozlem@yahoo.com

Giriş

Epitelyal over tümörlerinin büyük kısmı benign olmakla birlikte malign epitelyal over tümörleri jinekolojik kanserler içinde prognozu en kötü tümörlerdir. Malign ve benign epitelyal over tümörlerini ayırt etmek için klinik muayene, ultrasonografi ve tümör markerları gibi bir çok tanısal metod önerilmiştir. Over kanserinde Ca 125 en iyi çalışılan ve onaylanmış başlıca tümör markerıdır (1).

Anjiogenez, solid tümörlerin büyümesinde ve metastazlarında gerekli bir komponenttir. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), damarsal gelişimi indükleyen, direkt endotelial hücreleri etkileyerek kapiller geçirgenliği artıran, endotel hücre mitozunu uyaran, yeni vasküler sistem oluşumunda ve malign neoplastik gelişimde kritik rol oynayan çok fonksiyonlu hücrel faktördür (2). Dolayısıyla, VEGF anjiogenezin başlıca göstergesidir ve serum VEGF düzeyleri epitelyal over kanseri için tümör markerı olma potansiyeline sahiptir.

Fibrinojen aktive trombin tarafından fibrine dönüştürülen hemostaz için gerekli bir hemostatik faktördür. Jinekolojik kanserlerde hiperkoagulabilite durumunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (3). Epitelyal over kanserini de içeren çeşitli malign hastalıklarda tümör hücreleri, D-dimer fragmanları olarak da bilinen fibrin yıkım ürünleri oluşumuyla sonuçlanan prokoagulan ve fibrinolitik faktörler salgılar (4). Over kanserinde yüksek fibrinojen ve D-dimer düzeylerinin de kötü prognoz ile ilişkisi gösterilmiştir (5).

Bu çalışmada over tümörü olan hastalarda serum VEGF düzeyleri ile fibrinojen, D-dimer ve tümör markerları düzeylerinin prognostik ve tanısal değerlerinin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmanın dizaynı Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Plan Koordinasyon Kurulu tarafından onaylanmıştır. Çalışmada şüpheli adneksiyel kitle tanısıyla Jinekolojik Onkoloji kliniğinde laparotomi yapılan 30 epitelyal over kanseri hastası ve 38 benign over tümörü olgusu değerlendirilmeye alınmıştır. Kanser tanısı alan 30 hastaya total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi, appendektomi, omentektomi ve bilateral pelvik para-aortik lenfadenektomi uygulan-

mış, over kanserinin FIGO evrelemesi yapılmıştır. Evre 1C, 2 ve 3 olan hastalar platin bazlı kemoterapi de almıştır.

Serum VEGF düzeyleri ELISA yöntemiyle çalışılmış olup, 165 aminoasit residü içeren VEGF₁₆₅ isoformu ölçülmüştür. Yine tümör markerları (Ca-125, Ca 19-9, Ca 15-3, CEA), fibrinojen ve D-dimer düzeyleri de çalışma merkezinin belirlenmiş protokolleri doğrultusunda çalışılmıştır.

İstatistiksel analiz Statistical Package For Social Sciences (SPSS) 11.5 software (SPSS Inc. Chicago, IL, United States) ile yapılmıştır. Sürekli değişkenler ortalama±standart sapma (minimum-maksimum) şeklinde, nominal veriler ise sayı ve yüzdelik olarak gösterilmiştir. Gruplar arası fark Mann-Whitney U ve Ki-kare testleri ile değerlendirilmiştir. Serum VEGF düzeyi cut-off değerleri receiver-operator characteristic (ROC) eğrileri ile, sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerler de cut-off değerlerine göre belirlenmiştir. Korelasyon analizleri için lojistik regresyon modeli ve Spearman testleri kullanılmıştır.

SONUÇLAR

Çalışmada 30 epitelyal over kanseri ve 38 benign over tümörü olan olgu değerlendirilmiştir. Hastaların demografik özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. VEGF için cut-off değeri 167 pg/ml olarak değerlendirilmiştir (p<0.01). Bu anlamda istatistiki ilişkilerin hesaplanmasında 167 pg/ml değerinin altındaki değerler normal, 167 pg/ml değerinin üstündeki değerler ise anormal olarak kabul edilmiştir. Bu cut-off değerinde over kanseri tanısında serum VEGF'in sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri sırasıyla %70, %68.4, %63.6 ve %72.4 olarak hesaplanmıştır. Fibrinojen D-dimer ve tümör markerları da her iki hasta grubunda değerlendirilmiştir. Normal ve anormal değerlere göre hastaların dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. VEGF, D-dimer, fibrinojen, Ca-125, Ca 15-3 değerleri epitelyal over kanseri grubunda benign over tümörü grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. İki grup arasında Ca 19-9 ve CEA değerleri açısından fark bulunmamıştır. Tablo 3'de çalışılan parametrelerin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri gösterilmektedir.

Çalışmamızda serum VEGF düzeylerinin tümör markerları, fibrinojen ve D-dimer düzeyleriyle korelasyonu da ayrıca analiz edilmiştir. Benign over tümörü olan hastalarda serum VEGF düzeyleri D-di-

Tablo 1—Hastaların Demografik Özellikleri

	Epitelyal Over Kanseri (n=30)	Benign Over Tümörü (n=38)
Yaş (ortalama±SD)	58±11	47±10
Patoloji		
Malign (n=30)		
Seröz kistadenokarsinom	22 (%73.3)	
Müsinöz kistadenokarsinom	3 (%10.0)	
Endometrioid karsinom	5 (%16.7)	
Benign (n=38)		
Seröz kistadenom		14 (36.9)
Müsinöz kistadenom		8 (21.0)
Endometrioma		16 (42.1)
Evre		
1a	2 (%7)	
3b	2 (%7)	
3c	26 (%86)	

mer, fibrinojen ve Ca 15-3 düzeyleri ile ilişkili ($p<0.05$) iken; Ca 125, Ca 19-9 ve CEA düzeyleri ile korelasyon saptanmamıştır. Bununla beraber epitelyal over kanseri hastalarında serum VEGF düzeyleri çalışılan parametrelerin hiç biriyle korelasyon göstermemiştir ($p>0.05$).

Tüm hastalar için ortalama izlem süresi 32.6 ay idi. Epitelyal over kanseri tanısı almış 30 hastadan 15'inde (%50) bu izlem süresi içerisinde hastalık nede-

niyle ölüm gerçekleşti. Kanser hastalarında ortalama sağ kalım 27.8 ay, median 37.7 ay idi. Cut-off değerinde serum VEGF düzeyleri ile daha kısa sağ kalım arasında ilişki olduğu gösterildi ($p<0.001$). 167 pg/ml'nin üzerinde serum VEGF düzeyinde kanser sebepli ölüm riski 10.7 kat artmıştı. İzlem süresi sonunda benign over tümörü olan hastalar hepsi sağ ve sağlıklıydı.

Tablo 2—Çalışılan Serum Parametrelerine Göre Hastaların Dağılımı

		Malign (n=30)	Benign (n=38)	p
VEGF (pg/ml)	≤167	9 (30%)	26 (68.4%)	<0.001
	>167	21 (70%)	12 (31.6%)	
D-dimer (0-500 µg/L)	Normal sınırlar	2 (6.7%)	22 (57.9%)	<0.001
	Cut-off üzeri	28 (93.3%)	16 (42.1%)	
Fibrinojen (140-450 mg/dl)	Normal sınırlar	4 (13.3%)	21 (55.3%)	<0.001
	Cut-off üzeri	26 (86.7%)	17 (44.7%)	
Ca-125 (0-35 U/ml)	Normal sınırlar	1 (3.3%)	22 (57.9%)	<0.001
	Cut-off üzeri	29 (96.7%)	16 (42.1%)	
Ca 15-3 (0-38.6 U/ml)	Normal sınırlar	4 (13.3%)	32 (84.2%)	<0.001
	Cut-off üzeri	26 (86.7%)	6 (15.8%)	
Ca 19-9 (0-31 U/ml)	Normal sınırlar	24 (80%)	35 (92.1%)	>0.05
	Cut-off üzeri	6 (20%)	3 (7.9%)	
CEA (0-10 ng/ml)	Normal sınırlar	24 (80%)	36 (94.7%)	>0.05
	Cut-off üzeri	6 (20%)	2 (5.3%)	

Tablo 3—Çalışılan Serum Parametreleri İçin Sensitivite, Spesifite, Pozitif ve Negatif Prediktivite Değerleri

	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
VEGF	70	68.4	72.4	69.1
D-dimer	93.3	57.6	63.1	91.6
Fibrinojen	86.7	55.3	63.3	84
Ca-125	96.7	57.9	64.4	87.9
Ca 15-3	86.7	84.2	76.4	88.8
Ca 19-9	20	92.1	66.6	59.3
CEA	20	94.7	75	60

PPD, pozitif prediktif değer; NPD, negatif prediktif değer.

TARTIŞMA

Kanser gelişimi ve ilerlemesi birbiriyle ilişkili ve süregelen bir çok faktörün bir araya gelmesine dayalı bir süreçtir. Diğer kanserlerde olduğu gibi over kanserinde ve yayılımında anjiogenez bu faktörler arasında en temel unsurlardan birini oluşturur. Tümör anjiogenezinde VEGF en önemli büyüme faktörlerinden biridir. Bu çalışmada epitelyal over kanseri tanısı almış 30 hasta ve benign over tümörü tanısı almış 38 hastada serum VEGF düzeylerinin kantitatif verileri sunulmuştur. Over kanseri tanısı almış hastalarda serum VEGF düzeyleri benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Serum VEGF cut-off değeri 167 pg/ml düzeyinde over kanseri ve benign tümör ayrımı tanusal değerinde sensitivite %70, spesifite %68.4 tespit edilmiştir. Ayrıca serum VEGF düzeyi 167 pg/ml'den yüksek olan hasta grubunda kanser sebepli ölüm riski 10.7 kat artmış olarak bulunmuştur. Cut-off değeri üzerindeki serum VEGF düzeyleri daha kısa sağ kalım ile ilişkili bulunmuştur.

Oehler ve Caffier (6) 41 over kanseri, 20 benign over kistadenomu ve 20 sağlıklı kadında yaptıkları çalışmada VEGF'ün over neoplazmı tanısında tanusal potansiyeli olduğunu, benign over tümörü grubunda bile sağlıklı kadınlara göre daha yüksek düzeylere ulaşıldığını bildirmişlerdir. Gadducci ve ark. (7) 53 epitelyal over kanseri olan hasta ve 25 benign over tümörü olan kontrol grubuyla yaptıkları çalışmada preoperatif serum VEGF düzeylerinin kanser grubunda anlamlı olarak daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. İlâveten, bu çalışmanın sonuçlarıyla da benzer şekilde preoperatif serum VEGF ve Ca-125 düzeyleri arasında ilişki saptanmamıştır. Fasciani ve ark. (8) da over kanserinde serum VEGF düzeylerini foliküler ve seröz kistlere göre anlamlı olarak daha yüksek bul-

muşlardır. Yine Demirkıran ve ark. (9) VEGF düzeyi 410 pg/ml alındığında malign over tümörlerinin ayırıcı tanısında %95 sensitivite ve %78 spesifite bildirmişlerdir. Cooper ve ark. (10) tarafından yapılan çalışmada ise cut-off değeri 246 pg/ml alındığında sensitivite %74, spesifite %71 olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 380 pg/ml üzerindeki değerler de hastalık sebepli ölüm için bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Li ve ark. (2) da benzer şekilde benign over tümörleri ve sağlıklı bireylere göre over kanserinde yüksek VEGF düzeyleri saptamışlar ve cut-off değeri 100 olarak belirlediklerinde %77.1 sensitivite ve %87 spesifite bildirmişler, aynı zamanda yüksek VEGF düzeyleri ile kısa sağ kalım ilişkisini göstermişlerdir. Hefler ve ark. (11) 314 hastayı içeren serilerinde serum VEGF düzeylerinin tüm evrelerde over kanserinde bağımsız prognostik parametre olduğunu ve 389 pg/ml üzerindeki düzeylerde hastalık sebepli ölüm için 8 kat artmış risk olduğunu ortaya koymuşlardır. Bu çalışmada serum VEGF cut-off düzeyi sözü edilen çalışmalara (6, 9-11) göre daha düşük bulunmakla beraber literatür ile uyumlu sonuçlar elde edilmiştir. Bununla beraber kanser ve kontrol grupları arasında VEGF düzeyleri açısından fark bulunmayan bazı yayınlar da mevcuttur (12-13). Bu tür farklılıklar, hesaplanan farklı düzeydeki cut-off değerlerine, çalışma dizayn değişikliklerine ve örneklem büyüklüğü çeşitliliklerine bağlı olabilir.

Epitelyal over kanserini de içeren çeşitli malign hastalıklarda, tümör hücrelerinden salgılanan prokoagulan ve fibrinolitik faktörler nedeniyle, D-dimer olarak da bilinen bir takım fibrin yıkım ürünlerinin serum konsantrasyonları artar (4). Bazı çalışmalarda (5,14) tedavi öncesi D-dimer düzeylerinin kötü survi ile ilişkili olduğu bildirilmesine rağmen, aksini ortaya koyan yayınlar da (15) mevcuttur. D-dimer düzeyleri-

nin prognotik önemi kesinlik kazanmamıştır. Ma ve ark. (3) over kanseri hastalarında kontrol grubuna göre fibrinojen düzeylerinin daha yüksek olduğu sonucuna varmışlardır. Bu çalışmada fibrinojen ve D-dimer düzeylerine ek olarak tümör markerları da değerlendirilmeye alınmıştır. Over kanseri grubunda benign over tümörlerine göre fibrinojen, D-dimer, Ca-125, Ca 15-3 düzeyleri daha yüksek tespit edilmiştir. Ayrıca serum VEGF düzeyleri ile fibrinojen, D-dimer ve tümör markerları arasında korelasyon olup olmadığı araştırılmıştır. Benign over tümörü grubunda serum VEGF düzeyleri ile D-dimer, fibrinojen ve Ca 15-3 düzeyleri arasında korelasyon tespit edilirken, Ca 125, Ca 19-9 ve CEA düzeyleri ile korelasyon bulunmamıştır. Epitelyal over kanseri grubunda ise serum VEGF düzeyleri çalışılan parametrelerin hiç biriyle korelasyon göstermemiştir. Benzer şekilde Rudlowski ve ark. (13) da serum VEGF ve Ca-125 düzeyleri arasında korelasyon olmadığını bildirmişlerdir.

Sonuç olarak, vaka sayısı az olmasına rağmen bu çalışmanın verileri benign epitelyal over tümörlerini epitelyal over kanserinden ayırt etmede serum VEGF düzeylerinin faydalı bir serolojik marker olduğunu ortaya koymuştur. 167 pg/ml üzerindeki VEGF düzeyleri kanser sebebi ölüm için bağımsız risk faktörü olarak tespit edilmiştir. Bununla beraber gerek VEGF gerekse fibrinojen ve D-dimer over kanseri tanısı ve taramasında kullanılamazlar ve Ca-125 ile kıyaslandıklarında daha iyi tanusal değere sahip değillerdir.

KAYNAKLAR

1. Candido Dos Reis FJ, Moreira de Andrade J, Bighetti S. CA 125 and vascular endothelial growth factor in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest.* 2002;54(3):132-6.
2. Li L, Wang L, Zhang W, Tang B, Zhang J, Song H et al. Correlation of serum VEGF levels with clinical stage, therapy efficacy, tumor metastasis and patient survival in ovarian cancer. *Anticancer Res.* 2004;24(3b):1973-9.
3. Ma Y, Qian Y, Lv W. The correlation between plasma fibrinogen levels and the clinical features of patients with ovarian carcinoma. *J Int Med Res.* 2007;35(5):678-84.
4. Gadducci A, Cosio S, Tana R, Genazzani AR. Serum and tissue biomarkers as predictive and prognostic variables in epithelial ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2009;69(1):12-27.
5. Koh SC, Khalil R, Lim FK, Ilancheran A, Choolani M. The association between fibrinogen, von Willebrand Factor, antithrombin III, and D-dimer levels and survival outcome by 36 months from ovarian cancer. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12(1):3-8.
6. Oehler MK, Caffier H. Diagnostic value of serum VEGF in women with ovarian tumors. *Anticancer Res.* 1999;19(4A):2519-22.
7. Gadducci A, Ferdeghini M, Fanucchi A, Annicchiarico C, Ciampi B, Prontera C et al. Serum preoperative vascular endothelial growth factor (VEGF) in epithelial ovarian cancer: relationship with prognostic variables and clinical outcome. *Anticancer Res.* 1999;19(2B):1401-5.
8. Fasciani A, D'Ambrogio G, Bocci G, Luisi S, Artini PG, Genazzani AR. Vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in ovarian cystic pathology. *Fertil Steril.* 2001;75(6):1218-21.
9. Demirkiran F, Kumbak B, Bese T, Arvas M, Benian A, Aydin S et al. Vascular endothelial growth factor in adnexal masses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2003;83(1):53-8.
10. Cooper BC, Ritchie JM, Broghammer CL, Coffin J, Sorosky JI, Buller RE et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor levels: significance in ovarian cancer. *Clin Cancer Res.* 2002;8(10):3193-7.
11. Hefler LA, Zeillinger R, Grimm C, Sood AK, Cheng WF, Gadducci A et al. Preoperative serum vascular endothelial growth factor as a prognostic parameter in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2006;103(2):512-7.
12. Dehaven K, Taylor DD, Gercel-Taylor C. Comparison of serum vascular endothelial growth levels between patients with and without ovarian malignancies. *Int J Gynecol Cancer.* 2002;12(6):715-9.
13. Rudlowski C, Pickart AK, Fuhljohn C, Friepoertner T, Schlehe B, Biesterfeld S et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor expression in ovarian cancer patients: a long-term follow-up. *Int J Gynecol Cancer.* 2006;16 Suppl 1:183-9.
14. von Tempelhoff GF, Dietrich M, Niemann F, Schneider D, Hommel G, Heilmann L. Blood coagulation and thrombosis in patients with ovarian malignancy. *Thromb Haemost.* 1997;77(3):456-61
15. Gadducci A, Marrai R, Baicchi U, Ferdeghini M, Fanucchi A, Weiss C et al. Preoperative D-dimer plasma assay is not a predictor of clinical outcome for patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;66(1):85-8.