

**T.C.**

**YILDIRIM BEYAZIT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ**  
**ANKARA ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ADNEKSİYEL KİTLELERİN PREOPERATİF MALİGNİTE**  
**RİSKİNİ BELİRLEMEDE FARKLI KLİNİK,**  
**ULTRASONOGRAFİK VE KAN PARAMETRELERİN ÖNGÖRÜ**  
**DEĞERİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ülviyye İSMAYILOVA

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Hüseyin Levent KESKİN

Ankara, 2017

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimimde çok önemli yeri olan, eğitimim süresince beni her zaman güler yüzle karşılayıp ilgiyle dinleyen, her konuda bilgi, tecrübe ve desteğini esirgemeyen, öğrencisi olmaktan onur duyduğum değerli hocam Prof. Dr. Ayşe Filiz YAVUZ'a;

Desteğini ve samimiyetini hiç esirgemeyen, özgüvenini, kararlılığını, işindeki titizliğini hayranlıkla izlediğim, yardım ve desteğine her zaman ihtiyaç duyacağım, tez çalışmamın her aşamasında yanımda olan ve sorduğum tüm soruları bilgi ve donanımıyla sabırla cevaplayan, bana akademik bakış açısı kazandıran Doç. Dr Hüseyin Levent Keskin'e;

Uzmanlık eğitimim boyunca yetişmemde büyük emeği olan, her zaman yanımda olan abim Yrd. Doç. Dr. Emre Erdem TAŞ'a, destek ve yardımını sadece eğitim hayatımda değil her zaman hissettiğim ablam Op. Dr. Emine ÇELEN'e, asistanlık süresince eğitimime katkıda bulunan Op. Dr. Ulaş ÇALI, Yrd. Doç. Dr. Raziye DESDİCİOĞLU, Op. Dr. Gülin YEĞİN AKÇAY, Op. Dr. Ayşegül ÇİNKAYA, Op. Dr. Hilal AĞIŞ, Op. Dr. Esengül TÜRKYILMAZ, Op. Dr. Gamze YILMAZ, Doç. Dr. Özlem ŞENGÜL ve Yrd. Doç. Dr. Melahat YILDIRIM'a;

Eğitimim ilk gününden bugüne kadar iyi günde kötü günde hep beraber omuz omuza çalıştığım arkadaşlarım Op. Dr. Emin HAQVERİYEVE ve Op. Dr. Volkan EGE'ye, yardım ve destekleri ile yanımda olan tüm asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize derinden sonsuz teşekkürler sunarım.

Bugünlere gelmemde çok büyük emek ve fedakarlıkları olan, her zaman sevgi ve desteği ile arkamda olan babam Deyanet ABDULLAYEV ve annem Elmira ABDULLAYEVA'ya, hayatıma girdiği günden beri tüm sıkıntılı anlarımda yanımda olan, kahrımı çeken, sevgisini ve desteğini her zaman hissettiğim sevgili eşim Orhan İSMAYILOV'a, bazı günlerde nöbetlerim nedeniyle yalnız bırakmak zorunda kaldığım, yaşama sevincim oğlum Mustafa Aras'a sonsuz teşekkür ediyorum.

Dr. Ülviyye İSMAYILOVA

Ankara, 2017

## İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
KISALTMALAR.....	iv
TABLolar.....	vii
ŞEKİLLER.....	ix
ÖZET.....	x
ABSTRACT.....	xii
1.GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Malign Over Tümörleri.....	5
2.1.1. İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	5
2.1.2. Risk Faktörleri.....	6
2.1.3. Herediter Over Kanserleri.....	7
2.1.4 Semptom ve Bulgular.....	8
2.2. Histopatolojik Sınıflama.....	8
2.2.1. Epitelyal Over Tümörleri.....	8
2.2.2. Germ Hücreli Over Tümörleri.....	9
2.2.3. Overin Seks Kord-Stromal Tümörleri.....	10
2.3. Over Kanseri Evreleme.....	12
2.4. Prognostik Faktörler.....	14

2.5. Over Kanserlerinde Tanı ve Tarama.....	14
2.5.1. Transvajinal Ultrasonografi.....	14
2.5.2. Tümör Belirteçleri.....	15
2.6. Adneksiyel Kitlelerin Operasyon Öncesi Malignite Riskinin Belirlenmesi Yöntemleri.....	19
2.6.1. Sadece Serum Tümör Belirteçlerine Dayalı Yöntemler.....	19
2.6.2. Paraneoplastik Bulgular.....	22
2.6.3. Sadece Ultrason Parametrelerine Dayalı Yöntemler.....	25
2.6.4. Kombine İndeksler ve Modeller.....	29
<b>3. MATERYAL METOD.....</b>	<b>40</b>
<b>4. BULGULAR.....</b>	<b>42</b>
<b>5. TARTIŞMA.....</b>	<b>55</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>61</b>
<b>7. KAYNAKLAR.....</b>	<b>62</b>
<b>8. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>74</b>

## **KISALTMALAR**

ACOG:	American Collage of Obstetricians and Gynecologists
ADNEX:	Assessment of Different NEoplasias in the adneXa
AFP:	Alfa-Feto Protein
ANN:	Artificial neural networks
AUC:	Area Under the Curve
BI-RADS:	Breast Imaging – Report and Data System
BRCA1:	Breast Cancer Type 1
BRCA2:	Breast Cancer Type 2
BSO:	Bilateral Salpingooferektomi
CA 125:	Kanser Antijen 125
CA 15-3:	Kanser Antijen 15-3
CA 19-9:	Kanser Antijen 19-9
CA 72-4	Kanser Antijen 72-4
CEA:	Karsino-Embriyonik Antijen
CPH-I:	Copenhagen Index
CRP:	C-reaktif Protein
Epo:	Erythropoietin
Epo-R:	Erythropoietin Receptor
FIGO:	International Federation of Gynecologists and Obstetricians
GA:	Güven Aralığı

GI-RADS:	Gynecologic Imaging – Report and Data System
GmCSF:	Granulocyte-macrophage Colony Stimulating Factor
Hb:	Hemoglobin
hCG:	Human Chorionic Gonadotropin
Hct:	Hematocrit
HE4:	Human Epididymis Protein 4
HNPCC:	Hereditary Nonpolyposis Colorectal Cancer
IL-1:	Interleukin-1
IL-6:	Interleukin-6
IOTA:	International Ovarian Tumor Analysis
IQR:	Interquartile Range
L+:	Positive Likelihood ratio
L-:	Negative Likelihood ratio
LR:	Logistic regression
MCH:	Mean Corpuscular Hemoglobin
MCV:	Mean Corpuscular Volume
MPV:	Mean Platelet Volume
NLO:	Nötrofil-Lenfosit Oranı
NPD:	Negatif Prediktif Değer
OMPS:	Ovarian Malignancy Probability Score
OVA1:	Ovarian Cancer Indicator
PCT:	Plateletcrit

PDGF:	Platelet-Derived Growth Factor
PDW:	Platelet Distribution Width
PI:	Prediktif Indeks
PLO:	Platelet-Lenfosit Oranı
PMI:	Pelvic Mass Index
PP:	Predicted Probability
PPD:	Pozitif Prediktif Değer
RCOG:	Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RMI:	Risk of Malignancy Index
ROC:	Receiver Operating Characteristic
ROCA:	Risk of Ovarian Cancer Algorithm
ROMA:	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
SD:	Standard Deviation
SR:	Simple Rules
TGF $\beta$ :	Transforming Growth Factor beta
TNF $\alpha$ :	Tumor Necrosis Factor alpha
TV-USG:	Transvajinal Ultrasonografi
UKCTOCS:	UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening
USG:	Ultrasonografi
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor

## TABLolar DİZİNİ

Tablo		Sayfa
Tablo 1:	Adneksiyel kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması	3
Tablo 2:	Adneksiyel kitlelerin yaşlara göre sınıflanması	5
Tablo 3:	Epitelyal over tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	9
Tablo 4:	Overin germ hücreli tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	10
Tablo 5:	Overin seks kord-stromal tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması	11
Tablo 6:	Over kanserinin FIGO evrelemesi	13
Tablo 7:	Over kanseri için prognostik faktörler	14
Tablo 8:	CA 125 seviyesini yükselten nedenler	16
Tablo 9:	Epitelyal over kanserlerini benign ovaryan kitlelerden ayırt etmede tümör markerlarının değerlendirilmesi	22
Tablo 10:	PMI puan komponentleri ve malignite riski olasılığı	28
Tablo 11:	RMI'nın USG skoru hesaplanmasında kullanılan USG bulguları	29
Tablo 12:	Dört farklı RMI sisteminin tanımlanması	31
Tablo 13:	Dört farklı RMI sistemi için sensitivite, spesifite, PPD ve NPD	31
Tablo 14:	Dört farklı RMI sisteminin karşılaştırılması	32
Tablo 15:	RMI kullanılarak olguların gruplara ayrılması ve kanser riski	32
Tablo 16:	ROMA'nın sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'si	34

Tablo 17:	CPH-I ve ROMA için sensitivite ve spesifite oranları	36
Tablo 18:	LR2 ve ROMA için sensitivite ve spesifite oranları	37
Tablo 19:	Gruplara göre olguların demografik, klinik verileri ve karşılaştırmaları	42
Tablo 20:	Olguların geçirilmiş intraabdominal cerrahi hikayesi	43
Tablo 21:	Beş patolojik USG bulgusunun gruplara göre dağılımı	44
Tablo 22:	İki grup arasında preoperatif serum tümör belirteçlerinin karşılaştırılması	45
Tablo 23:	İki grup arasında tam kan sayımındaki parametrelerin karşılaştırılması	46
Tablo 24:	Postoperatif histopatolojik tanıları	48
Tablo 25:	İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren parametrelerin ROC eğri analizine göre AUC, p ve eşik değerleri	50
Tablo 26:	Malignite varlığının öngörüsü için multivaryan lojistik regresyon modeli	52
Tablo 27:	RMI-1 ve ATATÜRK indekslerinin preoperatif malignite öngörü güçlerinin karşılaştırılması	54
Tablo 28:	Dört farklı RMI skorum sistemi ile ATATÜRK puanlamasının sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'lerinin karşılaştırılması	59

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil		Sayfa
Şekil 1.	Hematolojik parametrelerin ROC eğri analizi	51
Şekil 2.	ATATÜRK puanlamasının malignite öngörüsündeki ROC eğrisi	52



## ÖZET

**Amaç:** Adneksiyel kitle tanısı alan olgularda klinik özellik, görüntüleme ve laboratuvar parametrelerinin kombine edilmesi ile preoperatif malignite riskini öngörmede yüksek güce sahip bir model oluşturmak.

**Yöntemler:** 2010-2016 yılları arasında adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen 636 olgunun preoperatif klinik, ultrason bulguları, tümör belirteçleri (CA 125, CA 19-9, CEA, AFP), tam kan parametreleri ile nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranları parametreleri incelenmiştir. Olgular postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre benign (n=509) ve borderline/malign (n=127) over tümörü olarak iki gruba ayrıldı. İncelenen parametreler iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren veriler saptanan eşik değerlerine göre kategorilere ayrıldıktan sonra lojistik regresyon analizi yapıldı ve malign kitlelerin preoperatif öngörüsünde etkili olan parametreler bulundu. Bu faktörlerin etki katsayılarına göre her bir parametreye puan verilerek bir risk olasılığı puanlaması yapıldı (ATATÜRK puanlama modeli). Bu puanlamaya göre olguların herbiri en az 1 en çok 7 puan aldılar. Bu modelin preoperatif maligniteyi öngörü performansı için sensitivite, spesifite, pozitif öngörü (prediktif) değeri (PPD), negatif öngörü (prediktif) değeri (NPD), pozitif olabilirlik oranı (Positive Likelihood Ratio, L+) ve negatif olabilirlik oranı (Negative Likelihood Ratio, L-) hesaplandı. İstatistiksel analizler SPSS ver. 17.0 istatistik programı kullanılarak yapıldı ve  $p < 0.05$  değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

**Bulgular:** İki grup (benign ve malign histopatoloji) arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren parametreler yaş, gravida, parite, menopoz süresi, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, hematolojik parametrelerden eritrosit sayısı, hematokrit oranı, nötrofil sayısı ve oranı, lenfosit oranı, monosit oranı, platelet sayısı, PCT düzeyi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranları idi ( $p < 0.05$ ). Multivaryan lojistik regresyon analiz sonucunda olgunun postmenopozal olması, ultrasonografide patolojik bulgu sayısının  $\geq 2$  olması, CA 125 değerinin  $\geq 45$  U/ml olması, CA 15-3 değerinin  $\geq 20$  U/ml olması ve platelet-lenfosit oranının  $\geq 155$  olmasının kitlenin malignite riskini öngörmede anlamlı etkili faktörler olduğu görüldü. Puanlama sistemine göre alınan toplam puan  $\geq 4$  olduğunda %83.1 sensitive, %78.5 spesifite, %51.3 PPD, %94.4 NPD,  $L+ = 3.86$ ,  $L- = 0.22$  ve %79.5 doğruluk oranı ile malign kitlelerin preoperatif olarak saptanabildiği hesaplandı.

**Sonuç:** Adneksiyel kitlesi olan olgularda yeni oluşturulan ATATÜRK puanlama sistemi ile yüksek sensitivite ile malignite öngörülebilmektedir. Bu sistem malignite olasılığı yüksek olan hastaların tersiyer jinekolojik merkezlere sevk edilerek yeterli cerrahi tedavi almasına olanak sağlayacaktır.

**Anahtar kelimeler:** Adneksiyel kitle, pelvik kitle, ovaryan kitle, malignite, preoperatif öngörü



## ABSTRACT

**Purpose:** Purpose of this study is to create a reliable model for predicting pre operative malignity risk of patients with adnexal mass diagnosis combining clinical symptoms, radiologic appearance and laboratory findings.

**Methods:** Preoperative clinical symptoms, ultrasound findings, tumor markers (CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP), CBC parameters with neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio was analyzed in 636 patients undergoing surgery with a diagnosis of adnexal mass between the dates 2010-2016. Symptoms were divided into two groups (benign (n=509) and borderline/malign (n=127) ovary tumor) according to postoperative histopathologic examination. Examined parameters were divided into categorical values which showed a significant difference between the two groups and parameters affecting the preoperative prognosis of malignant masses were found according to logistic regression analysis. A risk likelihood score (ATATÜRK score model) was performed by giving scores to each parameter of the effectors of these factors, and cases were scored (minimum 1, maximum 7) according to this model. In order to evaluate the prediction performance of preoperative malignity of this model, positive predictive value, negative predictive value, positive likelihood ratio (L+) and negative likelihood ratio (L-) were calculated. Statistical analyses were performed using SPSS (version 17.0) and p value <0,05 was considered statistically significant.

**Results:** Statistically significant parameters between two groups (benign and malign histopathology) were; age, gravida, parity, duration of menopause, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, and erythrocyte count, hematocrit ratio, neutrophil count, neutrophil ratio, lymphocyte ratio, monocyte ratio, platelet count, PCT, neutrophil/lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio from hematologic parameters (p<0,05). According to the results of multivariant logistic regression analyze; postmenopausal period,  $\geq 2$  pathologic findings in ultrasonography, CA 125 value  $\geq 45$  U/ml, CA 15-3 value  $\geq 20$  U/ml and platelet-lymphocyte ratio  $\geq 155$  were significant factors in predicting malignancy risk of the mass. Prediction of malign masses pre operatively was calculated according to the scoring model with an accuracy rate of 79,5%, when total score  $\geq 4$ , the sensitivity of 83,1%, specificity of 78,5%, the positive predictive value of 51,3%, the negative predictive value of 94,4%, L+=3,86, l-=0,22.

**Conclusion:** Malignity of adnexal mass could be predicted by using recently constituted ATATÜRK scoring model with high sensitivity. This scoring model enables patients with high malignity risk could be dispatched to specialized gynecologic centers for attaining adequate surgical treatments by using this scoring model.

**Keywords:** Adnexal mass, pelvic mass, ovarian mass, malignity, preoperative prediction



## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Adneksiyel kitlelerin en önemli kısmını oluşturan over kanseri, kadınlarda görülen tüm malignitelerin % 4'ünü, jinekolojik malignitelerin % 20-25'ini oluşturur (1). Jinekolojik maligniteler arasında ikinci sıklıkta görülmesine rağmen, erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için tanı genellikle geç konulabilmektedir. Olguların yaklaşık % 60-70'i ileri evrede tanı almakta ve 5 yıllık sağkalım erken evrede % 80-90 iken, ileri evrelerde % 20-30'lara kadar düşmektedir (2).

Erken dönemde tanı konulabilirse, malign kitlesi olan olguların yaşam süresinin uzamasının yanında, yaşam kalitesi artacak ve tedavi maliyetleri azalacaktır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur. Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyel kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bu testlerden en sık kullanılan ultrasonografi (USG) ve serum kanser antijen 125'tir (CA 125). Ancak bu tanı yöntemlerinin tek başına yetersizliğinden dolayı multimodal tarama olarak adlandırılan, bu metodların birlikte kullanımları devreye girmiştir (3).

Jacobs ve ark.'ı, 1990 yılında, adneksiyel kitlelerin malign benign ayırımında serum CA 125, menopoz durumu ve USG bulgularından hesaplanan Risk of Malignancy Index (RMI) adlı bir hesaplama sisteminin kullanılmasını önermişlerdir. USG ve CA 125'in sırasıyla %89 ve 81 olan sensitivitesi (duyarlılığı), %73 ve 75 olan spesifitesi (özelliliği) RMI ile %85 ve %97'lere yükselmiştir (4)

Adneksiyel kitlelerin malign olabileceği düşünüldüğünde, uygun cerrahi girişim için deneyimli jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi ve tam evreleme cerrahisi yapılabilmesi açısından önem taşır. Over malignitelerinde rezidüel tümör dokusu sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biridir ve tedavide en önemli hedeftir (5,6).

Çalışmamızın amacı, adneksiyel kitle tanısı alan hastalarda preoperatif benign malign ayırımında yüksek öngörü gücüne sahip puanlama sistemi oluşturmaktır. Çalışmamıza 2010-2016 tarihleri arasında hastanemizin Kadın Hastalıkları ve Doğum Servisinde adneksiyel kitle tanısı ile opere edilen hastalar dahil edilmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

Anatomik olarak adneksler, bilateral overlerden, tubalardan ve uterin ligamentlerden oluşmaktadır. Adneksiyel kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilse de over dokusunun neoplaziye eğilimi nedeniyle, sıklıkla over kaynaklıdır (7). Adneksiyel kitlelerin kaynaklandıkları dokulara ve neoplastik özelliklerine göre sınıflanması Tablo 1’de özetlenmiştir (8).



**Tablo 1.** Adneksiyel kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması

<b>Adneksiyel kitle</b>	<b>Jinekolojik organ kaynaklı</b>	<b>Jinekolojik organlardan kaynaklanmayan</b>
<b>Neoplastik olmayan</b>	<b>Ovaryan</b> Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka-Lutein kisti Gebelik Luteoması Polikistik over Endometrioma <b>Ovaryan kaynaklı olmayan</b> Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı Tubal kaynaklı Pyosalpenks Hidrosalpenks	Apendiks absesi Divertiküloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral meningosel
<b>Neoplastik</b>	<b>Ovaryan</b> Epitelyal tümörler Germ hücreli tümörler Seks kord-stromal tümörler Mikst tümör <b>Ovaryan kaynaklı olmayan</b> Leiomyoma Paraovaryan kist Endometrial karsinom Tubal karsinom	<b>Karsinom</b> Sigmoid kolon kaynaklı Cekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı <b>Retroperitoneal neoplazm</b> <b>Presakral teratom</b>

Adneksiyel kitlelerin farklı yaş gruplarında görülme sıklıkları değişmektedir (Tablo 2). Prepubertal jinekolojik kitlelerin çoğu overle ilgilidir, çoğu fonksiyonel kistlerdir. Neoplastik lezyonlar, genellikle benign germ hücre tümörleridir ve matür kistik teratomlar (dermoid kistler) en sıkıdır (9). Çocuklarda ve adölesanlarda over kanseri % 2'den daha az görülmektedir (10). Dokuz yaşın altındaki grupta görülen over neoplazmalarının yaklaşık %80'i maligndir ve bu nedenle, premenarşal kızlarda solid tüm kitleler potansiyel olarak malign kabul edilmelidir (3). Adölesanlardaki over patolojilerinin tipi prepubertal dönemle benzerdir, malign neoplazi riski prepubertal döneme göre daha düşüktür (3). Adölesanların seksüel aktif kadınlar arasında en yüksek pelvik inflamatuvar hastalık oranına sahip olduklarına da dikkat edilmeli, tuboovaryan abse ihtimali atlanmamalıdır (11). Reprodüktif dönemde çoğu over tümörü (%80-85) benignidir ve üçte ikisi 20-44 yaş arası kadınlarda saptanır (12). Yaş malignite olasılığı için önemli bir belirleyicidir ve tipik olarak malignite sıklığı yaşla birlikte artar (1). Postmenopozal kadınlar ciddi malignite riskine sahiptir ancak önemli oranda (%40-60) kitleler benignidir. Benign lezyonlar arasında da en sık fibrom veya Brenner tümörü görülür (13). Postmenopozal kadınlarda görülen ovaryan neoplazmaların %30'u maligndir. Epitelyal over kanserlerinin genellikle ileri yaşlarda menapozdan sonra sıklığı artar. Postmenopozal bir hastada solid veya solid-kistik alanlar içeren kitleler aksi ispatlanana kadar malign olarak kabul edilmelidir (1).

**Tablo 2.** Adneksiyel kitlelerin yaşlara göre sınıflanması (12).

<i>Yenidoğan</i>	<i>Prepubertal</i>	<i>Adölesan</i>	<i>Reprodüktif</i>	<i>Perimenopozal</i>	<i>Postmenopozal</i>
Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Uterin leiomyom	Over tümörü (malign / benign)
Germ hücreli tümör	Germ hücreli tümör	Gebelik	Gebelik	Epitelyal over tümörü	Fonksiyonel kist
		Benign kistik teratom / diğer germ hücreli tümörler	Uterin leiomyom	Fonksiyonel kist	Kolon, intestinal tümörü veya enflamatuvar hastalığı
		Obstrüktif vajinal veya uterin anomaliler	Epitelyal over tümörü		Metastazlar
		Epitelyal over tümörü			

## 2.1 Malign Over Tümörleri

### 2.1.1 İnsidansı ve Epidemiyolojisi

Globocan 2012 verilerine göre Dünya’da 238 719 kadın over kanseri tanısı almış, 151 917’si yaşamını kaybetmiştir. Türkiye’de ise 2400 over kanserli hasta tespit edilmiş, 1588’si yaşamını kaybetmiştir. Over kanseri Türkiye’de kadınlarda kansere bağlı ölümler arasında 5. sırada, jinekolojik kanserlere bağlı ölümler arasında birinci sıradadır (14).

20 yaş altındaki kadınlarda görülen over malign tümörlerin %59’unu germ hücreli tümörler oluştururken, 50 yaş üzerinde görülen over malign tümörlerin %81’ini epitelyal

over kanseri oluşturmaktadır. Overin malign tümörleri her yaşta görülebilmesine rağmen epitelyal over tümörleri daha çok ileri yaşlarda görülmektedir (15).

### **2.1.2 Risk Faktörleri**

Over kanserini artıran faktörler ileri yaş, erken menarş, geç menopoz, nulliparite, infertilite, genetik, beyaz ırk ve meme kanseri öyküsüdür. Over kanserini azaltan faktörler ise bir veya daha fazla doğum yapmak, kombine oral kontraseptif kullanımı ve emzirmedir. Risk faktörlerinin çoğu üreme çağında aralıksız ovulatuvar siklus ile ilişkilidir. Over yüzey epitelinin tekrarlayan stimülasyonunun malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır (3).

Nullipar kadınlarda uzun süre tekrarlayan ovulasyona bağlı over kanseri gelişme riski iki kat daha fazladır (16). İnfertilite öyküsü olan kadınlar daha fazla risk altındadır. Ancak infertilite tedavisi olup, canlı doğum yapan kadınlarda over kanseri riski artmamıştır (17). Her canlı doğumla risk azalır, beş doğum yapan kadınlarda risk plato çizer (18).

Emzirme olasılıkla amenoreyi uzatarak koruyucu etki oluşturur (19). Uzun süreli kullanılan oral kontraseptifler de ovulasyonu önleyerek over kanseri riskini %50 azaltır. Koruma, son kullanımdan itibaren 25 sene kadar sürer (20).

Over kanseri sıklığı, 70'li yaşların ortalarına doğru ilerleyen yaşla birlikte artar. Yaşlanma over yüzey epitelinde rastgele oluşan genetik değişikliklerin toplanması için uzamış bir süre sağlar (21).

Beyaz ırktan kadınlar tüm ırk ve etnik gruplar arasında, en yüksek over kanseri sıklığına sahiptir. Bunun nedenini doğum sayısı ve jinekolojik operasyon açısından ırksal farklılıklara bağlıyorlar (22).

Talk kullanımı, asbestoz, fertilite ilaçları, postmenopozal östrojen kullanımı, hayvansal yağlı dietler, kahve ve alkol tüketimi, kabakulak, rubella, influenza enfeksiyonlarının over kanserini arttırdığı, tüp ligasyonu ve histerektominin azalttığına dair tartışmalar sürmektedir. Bazı kanserojenlerin assendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı öne sürülmektedir. Tüp ligasyonu ve histerektominin de over

kanserinde koruyucu olmasının nedeni de aynı sebeptir. Düzenli olarak perine bölgesine talk pudrası uygulayan kadınlar artmış bir riske sahiptir (23,24).

### 2.1.3 Herediter Over Kanseri

Over kanserlerinin %3-10'u genetik kökenli olup, geri kalanı sporadiktir. Genetik kökenli olanlar 3 başlıkta incelenir (15).

**1. Site Spesifik (özgül) Over Kanseri:** Epitelyal over kanseri riski en fazladır. Oran 1. ve 2. derece akrabalarındaki over kanseri sayısına bağlı olarak artmaktadır. Ailede iki tane 1. derecede akrabada over kanseri varsa %50 kanser riski vardır, ailede tek bir 1. derece akrabada over kanseri varsa risk 2-4 kat artmıştır. Bu tür kanserler sporadik olgulardan 10 yaş daha erken görülürler (25).

**2. Herediter Kolorektal Kanseri Ailesi (Lynch II Sendromu):** Bu sendromda multipl adenokarsinomlar gözlenir. Bunlar kolon, over, endometrial, meme, diğer gastrointestinal ve genitoüriner kanserlerdir. Herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu (HNPCC) olan kadınların yaşamları boyunca endometrium kanserine yakalanma riski %40-60, over kanserine yakalanma riski %10-12'dir. Bu aile üyeleri normal popülasyondan 3 kat daha fazla kanser geliştirirler (26).

**3. Meme-Over Kanseri Ailesi:** Ailede meme ve over kanserli bireyler vardır. Bu sendromla ilgili olarak BRCA1 ve BRCA2 genleri saptanmıştır. Bu genler apoptozis, hücre siklus regülasyonu, DNA tamirinde rol oynamaktadır. BRCA1 geni 17. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (17q21). Kanıtlanmış BRCA 1 mutasyonu olan kadınlarda over kanseri riski dramatik olarak artmıştır (%39-46). BRCA2 geni 13. kromozomun kısa kolunda lokalizedir (13q12). Genelde BRCA 2 mutasyonunun over kanserine yol açma olasılığı daha azdır (%12-20). BRCA1 ve BRCA 2 gen mutasyonu olanlarda ömür boyu meme kanserine yakalanma riski %65-74'tür (27).

#### **2.1.4 Semptom ve Bulgular**

Over kanserleri erken evrede genellikle belirti vermezler, ileri evrelerde ise metastazlara bağlı belirtiler ortaya çıkar. Over kanserleri hızlı büyümeleri ve intraperitoneal yayılım göstermeleri nedeniyle yakalandıklarında sıklıkla ileri evrededirler. Hastalarda en sık görülen semptomlar dolgunluk hissi, karında sürekli basınç hissi, gaz gerginliği, abdominal ağrı, bel ağrısı, bulantı, bağırsak alışkanlıklarında değişiklikler, iştahsızlık, üriner değişiklikler ve halsizliktir. İleri evre hastalarda asit, abdominal distansiyon ve abdominal sıvının plevral kaviteye transde olması nedeniyle respiratuar semptomlar ve nefes darlığı artar. Tümörün torsiyon, enfeksiyon veya rüptürüne bağlı akut batın da hastanın ilk başvuru nedeni olabilir (3).

#### **2.2 Histopatolojik Sınıflama**

Tüm malign over tümörleri, tümörlerin köken aldığı anatomik yapılaraya göre 3 ana gruba ayrılır: yüzeyel epitelyal-stromal, seks-kord stromal ve germ hücreli tümörler.

##### **2.2.1 Epitelyal Over Tümörleri**

Epitelyal over kanserleri, tüm malign over tümörlerinin %90-95'ini oluşturur (28). Epitelyal over kanserlerinin görülme sıklığı yaşla birlikte artar. Tanı alma yaşı, genellikle altmışlı yaşların başıdır (15). Epitelyal over tümörlerinin farklı histolojik tipleri Tablo 3'te verilmiştir (29). Her histolojik tipin tümörleri, kendi içinde benign, borderline, malign olarak sınıflandırılırlar. Epitelyal over kanserinin tüm evrelerinde genel 5 yıllık sağkalım oranı %45'tir. Epitelyal over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım, lokalize (primer yerleşimi ile sınırlı) olgularda %92, bölgesel (bölgesel lenf nodlarına dağılmış) olgularda %72, uzak (kanseri metastaz yapmış) olgularda %27, bilinmeyen (evrenlenmemiş) olgularda %22'dir (2).

Epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %10 ile 15'inin belirgin benign kistler ve belirgin invaziv karsinomlar arasında yer alan histolojik ve biyolojik özellikleri vardır. Bunları, borderline yada düşük malign potansiyelli tümörler olarak da adlandırılırlar. Borderline tümörler her hangi bir yaşta gelişebildikleri halde, hastalar ortalama 40'lı yaşların ortasındadır. İnvaziv over kanseri olan kadınlardan 15 yaş daha gençtirler (3).

Histolojik olarak borderline tümörler, benign tümörlerden aşağıdaki özelliklerden en az iki tanesine sahip olmasıyla ayrılır: nukleus atipisi, epitel tabakalanması, mikroskopik papiller çıkıntılarının oluşumu, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktivite. İnvaziv tümörlerden farklı olarak stromal invazyonun yokluğu ile karakterizedir. Seröz tümörlerin yaklaşık %15'i, müsinöz tümörlerin %10'u, endometrioid tümörlerin %20'si borderline'dır (3).

**Tablo 3.** Epitelyal over tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

Seröz tümörler
Müsinöz tümörler
Endometrioid tümörler
Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) tümörler
Transizyonel (değişici) hücreli tümörler
Malign Brenner tümörü
Transizyonel hücreli tümör
Skuamoz hücreli tümörler
Mikst epitelyal tümörler
İndiferansiye tümörler

### 2.2.2 Germ Hücreli Over Tümörleri

Malign germ hücreli tümörler, malign over tümörlerinin %5'inden azını oluşturur. Malign germ hücreli tümörleri epitelyal kanserlerden ayıran üç özellik vardır. Birincisi, hastalar genellikle onlu yaşlar yada erken yirmili yaşlar gibi erken yaşdadırlar. İkincisi, çoğu tanı sırasında evre I hastalığa sahiptir. Üçüncüsü, belirgin tümör kemosenitivitesi nedeniyle ilerlemiş hastalığı olanlarda bile prognoz çok iyidir (30).

Germ hücreli tümörler, embriyonik gonadların primordial germ hücrelerinden köken alan, histolojik olarak birçok farklı tümör tipinden oluşmaktadır. Overin germ hücreli tümörlerinin sınıflaması Tablo 4'te gösterilmiştir (29).

**Tablo 4.** Overin germ hücreli tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

<b>Primitif germ hücreli tümörler</b>
Disgerminom
Yolk sak tümörü
Embriyonel karsinom
Poliembriyoma
Non-gestasyonel koryokarsinom
Mikst germ hücreli tümör
<b>Bifazik veya trifazik teratom</b>
İmmatür teratom
Matür teratom
Solid
Kistik (dermoid kist)
<b>Monodermal teratomlar ve matür kistik teratom ile birlikte olan somatik tip tümörler</b>
Tiroid tümör grubu (struma ovarii)
Karsinoid grup
Nöroektodermal tümör grubu
Karsinom grubu
Melanositik grup
Sarkom grubu
Sebase tümör grubu
Diğerleri
<b>Germ hücreli seks kord-stromal tümörler</b>
Gonadoblastom
Mikst germ hücre-seks kord-stromal tümör

### 2.2.3 Overin Seks Kord-Stromal Tümörleri

Seks kord-stromal tümörler, over matriksinden köken alan nadir bir neoplazi grubudur. Tüm yaş gruplarındaki kadınlarda görülebilir. Bu matriks içindeki hücreler hormon üretme potansiyeline sahiptir ve hormon üreten over tümörlerinin yaklaşık %90'ı seks kord-stromal tümörlerdir. Bu tümörü olan hastalar genellikle östrojen veya androjen fazlalığı bulguları ile başvururlar. Seks kord-stromal tümörler, tanı sırasında genellikle

tek overde sınırlıdır. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler. Tanı sırasında erken evre hastalık ve küratif cerrahi nedeniyle prognozları mükemmeldir (30).

Overin seks kord-stromal tümörleri seks kord ve embriyonik gonadın mezenkimal hücrelerinden kaynaklanır. Overin seks kord-stromal tümörlerinin sınıflaması Tablo 5’te gösterilmiştir (29).

**Tablo 5.** Overin seks kord-stromal tümörlerinin Dünya Sağlık Örgütü sınıflaması

<b>Granüloza-stromal hücreli tümörler</b>
Granüloza hücreli tümörler
Erişkin tip granüloza hücreli tümör
Jüvenil granüloza hücreli tümör
Tekoma-fibroma grubu
Tekoma
Fibroma
Selüler fibrom
Fibrosarkom
Minör seks kord elemanlar içeren stromal tümör
Sklerozan stromal tümör
Taşlı yüzük hücreli stromal tümör
Sınıflandırılmayan (fibrotekom)
<b>Sertoli-stromal hücreli tümörler</b>
Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastomlar)
Sertoli hücreli tümör
Stromal-Leydig hücreli tümör
<b>Sınıflandırılmayan veya mikst hücreli tip seks kord-stromal tümörler</b>
Anüler tübüllü seks kord tümör
Gynandroblastom
Seks kord-stromal tümör, sınıflandırılmayan tip
<b>Steroid hücreli tümörler</b>
Stromal luteoma
Leydig hücreli tümör grubu
Steroid hücreli tümör

### 2.3 Over Kanseri Evreleme

Over kanseri, cerrahi olarak evrenir. Over kanserinin International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) tarafından yenilenen evrelemesi Tablo 6'da gösterilmiştir (31). Cerrahi evreleme ile hastalığın overlere veya pelvise sınırlı olup olmadığı belirlenmektedir. Malign epitelyal over tümörlerine tanı konulduğunda hastaların % 28'i Evre I, % 8'i Evre II, % 50'si Evre III, % 13'ü Evre IV'dür (32).



**Tablo 6.** Over kanserinin FIGO evrelemesi

<b>Evre I</b>	<b>Over veya overlerde sınırlı tümör</b>
IA	Tümör bir overde sınırlı, kapsül intakt, dış yüzeyde tümör yok, yıkama sıvısı negatif
IB	Tümör her iki overde sınırlı, kapsül intakt, dış yüzeyde tümör yok, yıkama sıvısı negatif
IC1	Tümör bir veya her iki overde sınırlı, cerrahi sırasında dökülme mevcut
IC2	Tümör bir veya her iki overde sınırlı, kapsül cerrahiden önce yırtılmış veya over yüzeyinde tümör mevcut
IC3	Tümör bir veya her iki overde sınırlı, asit veya yıkama sıvısında malign hücreler mevcut
<b>Evre II</b>	<b>Pelvik yayılımla birlikte (pelvik girimin altında), bir veya her iki overleri tutan tümör</b>
IIA	Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya implantlar
IIB	Diğer pelvik dokulara yayılım
<b>Evre III</b>	<b>Tümör bir veya her iki overde, beraberinde histolojik olarak doğrulanmış pelvis dışı peritona yayılmış tümör ve/veya retroperitoneal lenf nodlarında metastaz mevcut</b>
III A1	Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodları
(i)	Metastaz $\leq 10$ mm
(ii)	Metastaz $> 10$ mm
III A2	Mikroskopik pelvis dışı (pelvik girimin üstünde) peritoneal tutulum $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodu
III B	Makroskopik pelvis dışı $\leq 2$ cm peritoneal metastaz $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer/dalak kapsülüne invazyon mevcut
III C	Makroskopik pelvis dışı $>2$ cm peritoneal metastaz $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer/dalak kapsülüne invazyon mevcut
<b>Evre IV</b>	<b>Peritoneal metastazlar hariç uzak metastazlar</b>
IV A	Pozitif sitolojili plevral efüzyon
IV B	Karaciğer ve/veya dalak parankim metastazı, ekstra abdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodları dahil)

## 2.4 Prognostik Faktörler

Over kanseri için prognostik faktörler Tablo 7’de gösterilmiştir (2).

**Tablo 7.** Over kanseri için prognostik faktörler

Genç yaş
İyi performans durumu
İyi diferansiye tümör
Herhangi bir cerrahi debulking’den önce küçük tümör hacmi
Asit yokluğu
Primer sitoredüktif cerrahiden sonra küçük rezidü tümör

## 2.5 Over Kanserinde Tanı ve Tarama

Kadın genital organ kanserleri arasında erken tanısı en zor olan over kanseridir. Over kanseri taramasında iyi, güvenli, non-invaziv altın standart bir test mevcut değildir. Günümüzde over kanserindeki tarama yöntemleri esas olarak transvajinal ultrasonografi (TV-USG) ve tümör belirteçleridir.

American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) rutin tarama önermemektedir. Çünkü yüksek yanlış pozitif oranlar belirgin hastalığı olmayan kadınları kabul edilemez miktarda invaziv işlemlere maruz bırakmaktadır. Hereditör over kanseri sendromu tanısı almış kadınlarda, ACOG 30 ile 35 yaşları arasında veya ailesinde en erken ilk over kanseri tanısı alınan yaştan 5-10 yıl önce CA 125 ve TV-USG ile taramayı önermektedir (33).

### 2.5.1 Transvajinal Ultrasonografi (TV-USG)

TV-USG, adneksiyel kitlelerin varlığının tespitinde önemlidir. TV-USG’de boyut ve overlerdeki görünüm farklılıkları saptanmaya çalışılır. TV-USG ovaryan doku ve boyut değerlendirilmesinde transabdominal ultrasonografiye göre üstündür. Premenopozal kadınlarda maksimum over hacmi 20 cc, postmenopozal ise 10 cc’dir. USG’de over boyut artışı, kist duvar kalınlığının artması, septaların olması, papiller

projeksiyonlar, solid nodül varlığı, multilokularite, asit varlığı malignite lehine bulgulardır (34). Sadece USG ile malign over lezyonlarını saptabilmenin sensitivitesi %48-92 arasında değişmektedir. Sadece TV-USG ile yapılan bir tarama çalışmasında 51 550 olgu taranmış, 324 olgu opere edilmiş, 22 hastaya over kanseri tanısı konmuştur, pozitif prediktif değer (PPD) %6,8'dir (35). Genel popülasyonda sadece tarama amaçlı kullanıldığında PPD düşüktür. PPD'ni arttırmak için ek testler geliştirmek gerekir. Doppler USG'de artmış kanlanmanın olması, düşük pulsatilite indeksi de malignite lehine bir bulgu olarak saptanabilir (36).

### 2.5.2 Tümör Belirteçleri

Serum tümör belirteçleri over kanserinin erken tanısında kullanılabilir. Minimal invaziv bir yöntemdir ve ucuzdur.

**Kanser Antijen 125 (CA 125):** İlk kez Bast ve ark.'ı tarafından 1981'de murine monoklonal antikor OC 125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinant olarak tanınmıştır. Adneksiyel kitleli hastalarda en sık kullanılan tümör belirteçidir. CA 125 fetal amniyotik, çöломik epitelden (perikardium, plevra, peritonun mezotel hücreleri) ve müllerian (tubal, endometrial, endoservikal) epitelden salınır. CA 125 hücre içinde sentezlenir, lüminal yüzeye akümüle olur ve aktif olarak lümene sekrete edilir. Peritoneal ve mezotelyal değişiklikler serum CA 125 düzeyinde yükselmelere neden olur. Birçok benign ve başka malign nedenlerden dolayı da yükselebilir. CA 125 düzeyini yükselten nedenler Tablo 8'de gösterilmiştir (37).

**Tablo 8.** CA 125 seviyesini yükselten nedenler

<b>Benign nedenler</b>	<b>Malign nedenler</b>
Endometriozis	Serviks kanseri
Adenomyozis	Endometrium kanseri
Leiomyoma	Meme kanseri
Seröz kistadenom	Pankreas kanseri
Fonksiyonel ovaryan kistler	Kolon kanseri
Pelvik inflamatuvar hastalıklar	Akciğer kanseri
Hepatit	
Gebelik	
Menstruasyon	
Peritonit	
Abdominal cerrahi	
Trofoblastik hastalık	
Pankreatit	
Böbrek yetmezliği	
Pnömoni	
Siroz	

CA 125'in sınır değeri 35 U/ml'dir. Postmenopozal ve histerektomili olgularda CA 125 düzeylerinin azaldığı gösterilmiştir ve bu olgularda 20-26 U/ml CA 125 eşik düzeyleri önerilmiştir. Epiteyal over kanserlerinin %80'inde pozitifdir. Erken evre olguların sadece %50'inde, ileri evre olguların %90'ında serumda artış gösterir. Ovaryan neoplaziyi saptama açısından sadece sensitivite %80-90, PPD ise kabul edilemez ölçüdedir (%2-3) (38). CA 125, postmenopozal kadınlarda ovaryan papiller adenokarsinomu saptamada en iyi marker olarak belirlenmiştir. Premenopozal kadınlarda, seröz olmayan histolojilerde ve erken evre kanserde iyi bir belirteç değildir. Yeni yapılan meta-analiz sonucunda CA 125'in efektif bir tarama metodu olmadığı sonucuna varılmış olması ile birlikte tedavi öncesi yüksek CA 125 varlığında tanı konan hastaların takibinde CA 125 kullanmak daha anlamlıdır (15).

Tarama yöntemlerinden hiçbiri tek başına yeterli olmadığı için günümüzde bu yöntemleri kombine eden taramalar yapılmaktadır. Birden fazla tanı testinin bir arada

kullanımı over kanserinin erken tanısında sensitiviteyi ve spesifiteyi arttırabilir. CA 125 değeri ile TV-USG'nin birleştirilmesi yada seri CA 125 düzeyi ölçümleri pozitif ve negatif prediktif değerleri arttıracaktır (3).

CA 125 düzeyleri tümörün volümü ve erken dönemde tümörün katlanarak büyümesi ile paralellik gösterir. Asemptomatik over kanserli hastalarda belirteç düzeyi zamanla katlanarak artacaktır. Tümör belirtecinin yüksek olduğu benign ve fizyolojik durumlarda ise CA 125 sabit kalacaktır. Sonuç olarak seri yapılan ölçümler kanser ön tanısında tek ölçümden daha yararlı olacaktır. Buna istinaden CA 125 seri ölçümlerini kullanarak daha duyarlı bir over kanseri risk algoritması olan Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) geliştirilmiştir (39). Bu algorithmada orta ve yüksek ROCA risk seviyeleri tanımlanmaktadır. Orta riskli kadınlarda yılda bir kez bakılan CA 125 seviyelerinde orta ROCA riskinin saptanması durumunda 3 ay sonra CA 125 tekrarlanır ve risk yeniden hesaplanır. Yüksek ROCA riski olanlar ise TV-USG'ye yönlendirilir. Yüksek riskli kadınlarda ise orta ROCA riski olanlar TV-USG'ye yönlendirilirken, yüksek ROCA riskinin saptanması durumunda hem TV-USG hemde jinekolog onkoloğa yönlendirilmelidirler. Bu model, çeşitli multimodal screening stratejilerine uygulandı. UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS), ROCA uygulanan ilk tarama olup dünyadaki en büyük over kanseri tarama çalışmasıdır. Bu çalışmada toplam 202 638 kadın, kontrol grubu, multimodal grup (pelvik muayene, CA 125 ve ultrason bakılan hasta grubu) ve ultrason grubu olmak üzere üç gruba randomize edilmiştir. Multimodal grupta PPD %35, sadece ultrason ile yapılan taramada ise PPD 10 kat daha düşük (%3) bulunmuştur. Multimodal tarama ile belirgin bir mortalite azalması gözlenmiştir. Sonuç olarak, bu çalışma, ilk kez, multimodal tarama ile over kanserini erken bir FIGO evresinde saptanabileceğini gösteriyor. Yazarlar, kadınlar multimodal taramaya dahil edilirse, over kanserinden ölümlerin % 20'sinin önlenmesinin mümkün olabileceği sonucuna varmışlardır (40).

**Human Epididymis Protein 4 (HE4):** İlk olarak distal epididim epitelinde gösterilmiş, epididim salgı proteini E4'ün öncüsü olan bir proteindir ve sperm maturasyonunda görevli bir proteaz inhibitörü olarak düşünülmüştür (41). Sağlıklı kadınlarda serum HE4 seviyeleri 60 pmol/L ile 150 pmol/L arasında değişmektedir. Bu geniş aralığın sebebi artan yaş ile HE4 seviyeleri arasındaki ilişki olabilir. 49 yaşın

üzerindeki kadınlarda 40 yaşın altındaki kadınlara göre daha yüksek konsantrasyondadır (42,43). Food and Drug Administration (FDA) tarafından bu testin over kanseri hikayesi olan kadınların moniterizasyonunda kullanımı 2008 yılında onaylanmıştır. HE4'ün sensitivitesi ileri evre over kanserlerinde CA 125 ile benzerdir ancak spesifitesi benign hastalıklardan over kanserini ayırmada yüksektir (44). HE4 sekresyonu sadece erken evre over kanserlerinde değil, aynı zamanda rekürren hastalığın erken bulgusu olarak da kullanılır (45). HE4 serum seviyesi ile kanserin histolojik tipi arasında da ilişki mevcut ve seröz ovaryan kanserlerde daha yüksek, müsinöz kanserlerde ise daha düşük seviyelerdedir (46). Drapkin ve ark.'nın çalışmalarında HE 4 %93 seröz, %100 endometrioid over kanserlerinde yükselirken, berrak hücreli tipte %50 artmakta, müsinöz tipte ise artmamaktadır (47).

**Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3):** Glikoprotein yapısında büyük molekül ağırlıklı bir proteindir. Asıl kullanım sahası meme kanseri olduğu halde, over kanseri olgularının %57-71'inde CA 15-3 yüksek bulunmuştur. Evre I ve evre II'de CA 15-3 pozitifliği %20'yi aşmazken evre III'te %79 ve evre IV'de %85 pozitif bulunmuştur. Benign over patolojilerinde ise %20 olguda yükseldiği tespit edilmiştir (48).

**Kanser Antijen 19-9 (CA 19-9):** Lewis kan grubu antijeninin bir parçasıdır. Asıl kaynağı gastrointestinal kökenli kanserlerdir. Ancak over kanserinin müsinöz tiplerinde %80, müsinöz olmayan tiplerinde ise %25 civarında yüksek bulunmuştur. CA 125 ile birlikte kullanıldığında borderline ovaryan tümörlerin tanısında faydalıdır (37).

**Karsino-Embriyonik Antijen (CEA):** Yetişkin kolonunda düşük miktarda bulunan bir onkofetal antijendir. Kaynağı gastrointestinal sistemdir. Hangi dokudan kaynak aldığı önemli olmadan müsinöz karakterdeki karsinomlarda yükselmeye eğilimlidir. Yükselmiş seviyeleri kolon ve pankreatik kanserler ile bağlantılıdır. Ayrıca, karaciğer, gastrointestinal sistem, ve akciğer gibi benign hastalıklarda ve sigara içenlerde CEA seviyeleri yükselebilir. Over kanserleri arasında çoğunlukla endometrioid ve Brenner tümörlerinde CEA ekspresyonu görülürken, müsinöz tümörlerde intestinal diferansiyasyon bölgelerinde eksprese edilmektedir. CA 125'in aksine adnektiki normal ve inflamatuvar olaylarda bu belirteç eksprese edilmez. %25-50 arasında over kanserli hastalarda CEA seviyeleri yükselmektedir ancak diğer belirteçler gibi over kanseri ile kesin ilişkilendirilmemiştir (37).

**Alfa-Feto Protein (AFP):** Fetal yol sac, karaciğer ve üst gastrointestinal sistemde üretilen bir onkofetal proteindir. AFP seviyeleri hamilelikte, benign karaciğer hastalıklarında, çoğu karaciğer tümörlü hastalarda, gastrointestinal sistem, pankreas, akciğer kanserlerinde de artabilir. Adneksiyel kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'ından fazlasında yüksek saptanmaktadır (37). AFP seviyeleri araştırılan 135 germ hücre tümörlü hastada, endodermal sinüs tümörlü bütün hastalarda, immatür teratomlu hastaların %62'sinde ve disgerminomlu hastaların %12'sinde, AFP seviyeleri yüksek olarak bulunmuştur (49). Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP, tedaviye cevabı değerlendirmek ve rekürrensi saptamada güvenilir bir beliteçtir (37).

## **2.6 Adneksiyel Kitlelerin Operasyon Öncesi Malignite Riskinin Belirlenmesi Yöntemleri**

Bugüne kadar malign ve malign olmayan adneksiyel kitleleri ayırt etmek için klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar testleri ve onların kombinasyonu kullanılmaktadır.

**Yaş:** Malignite riskini belirlemedeki öngörü değeri dikkat çekmektedir. Watrowski ve ark.'ı yaşın over kanserini öngörmeye anlamlı malignite belirleyicisi olduğunu sonucuna varmışlar ( $p<0.001$ ) (50). Benzer bir çalışmada, benign ovaryan kitleli hastalar malign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede gençti ( $p<0.001$ ). Bu çalışmada, yaş için eşik değeri 53 belirlenmiş olup yaşın malign kitleleri belirlemede sensitivitesi %81.8, spesifitesi %82.2 olarak belirlenmiştir (51). Literatürdeki başka bir çalışmada, ileri yaş (eşik değeri >53 yaş), over kanserli hastalarda daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur ( $p<0.05$ ) (52).

### **2.6.1 Sadece Serum Tümör Belirteçlerine Dayalı Yöntemler**

**CA 125:** Özellikle postmenopozal kadınlarda benign ve malign adneksiyel kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılabilir. Palpabl adneksiyel kitlesi olan hastalarda

malignensi için CA 125'in eşik değeri 35 U/mL olarak belirlendiğinde, sensitivitesi %78, spesifitesi %82 olarak rapor edilmiştir (53).

Literatürde, serum CA 125 seviyesi malign tümörlerde benign tümörlere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (329 U/mL'ye karşı 28 U/mL  $p<0.05$ ). Bu çalışmada, CA 125'in (35 U/mL eşik değerinde) sensitivitesi %75, spesifitesi %75, PPD %92.3, NPD'si %42.9 idi (54). Benzer bir çalışmada CA 125 düzeyleri malign ovaryan kitleli hasta grubunda benign ovaryan kitleli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Bu çalışmada, CA 125 için eşik değer  $>40$  U/mL olarak bulunmuş olup, sensitivitesi %78.8, spesifitesi %77.8 olarak belirlenmiştir (51).

**HE4:** Malign adneksiyel kitleleri benign kitlelerden ayırmada, Moore ve ark.'ı tek başına %95'lik spesifitede %72.9 gibi yüksek sensitiviteye ulaştığını göstermişler. %95'lik spesifitede CA 125'in sensitivitesi ise sadece %43.3'e ulaşmıştır. HE4, CA 125 ile kombine edildiğinde ise %95'lik spesifitede sensitivite %76.4'e yükselmiştir. İlâveten Moore ve ark.'ına göre tek başına belirteç olarak kullanıldığında, HE4, özellikle evre I over kanserlerinin tespitinde yüksek sensitiviteye sahiptir (55).

Pelvik kitleler arasında HE4'ün performansını değerlendiren 9 çalışmanın meta-analizi rapor edilmiştir. Kontrol grubu sağlıklı kadınlardan oluştuğunda, over kanserini teşhis etmek için HE4'ün sensitivitesi % 83 ve spesifitesi % 90; kontrol grubu, malign olmayan hastalığı olan kadınlardan oluştuğunda, HE4'ün sensitivitesi % 74 ve spesifitesi % 90 bulunmuştur (56). HE4'ün benign jinekolojik hastalıklarda yükselmemesi, endometrioma gibi benign durumların malign over tümörlerinden ayırımında kullanılabileceği bildirilmiştir (57).

USG ile tanısı zor ve şüpheli olan adneksiyel kitleli hastalarda HE4'ün yararlığı araştırılmış ve HE4'ün spesifitesi (% 91.7), doğruluk (accuracy) (% 86.9) ve PPD'si (% 87.3) CA 125'e göre daha yüksek, sensitivitesi ise (% 80.0) daha düşük bulunmuştur. Bu çalışmada, adneksiyel kitlesi olan kadınlar için ultrason yapan kişi az tecrübeli ise anlamlı bir belirteç olabileceği sonucuna varılmıştır (58). Başka bir çalışmada, HE4 (eşik değer 70 pmol/L), özellikle premenopozal hasta grubunda CA 125'e (eşik değer U/mL) kıyasla daha yüksek spesifiteye (sırasıyla %93'e karşı %60); fakat daha düşük sensitiviteye

(sırasıyla %57'e karşı %67) sahip bulunmuştur. Postmenopozal hasta grubunda ise sensitivite ve spesifite oranları benzer bulunmuştur. Total gruba bakıldığında ise HE4'ün spesifitesi (%93), CA 125'in ise sensitivitesi (%79) yüksek bulunmuştur. İlaveten bu çalışmaya göre HE4'ün eşik değeri 140 pmol/L'ye yükseltildiğinde, postmenopozal hasta grubunda spesifitenin yükseldiğini göstermişler (59).

**Diğer tümör belirteçleri:** Over kanseri taramasında kullanılan CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP ve hCG'nin adneksiyel kitlelerin malign-benign ayırımındaki yeri, patolojik tanısı ve tümör evresi ile korelasyonunu değerlendiren bir çalışmada, benign-malign ayırımı için yapılan istatistiksel değerlendirmede, CA 125 en değerli marker olarak bulunmuş ( $p<0.05$ ). CA 15-3'ün ayırt ediciliğinin anlamlı düzeyde olduğu ( $p<0.05$ ), diğer testlerin ise anlamsız olduğu görülmüştür. Tümör evresine göre tüm markerların düzeyleri ve dağılımları incelenmiş ve sadece CA 125 düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p=0.003$ ). Diğer markerlarda tümör evresine göre istatistiksel fark saptanmamıştır. (60).

Pelvik kitlesi olan hastalarda CA 125, CA 15-3 ve CA 72-4'ün over kanseri için ayırıcı tanı potansiyeli değerlendirilmiş ve CA 125 en sensitiv marker olarak bulunmuştur (%81). En yüksek spesifite ve PPD ise CA 15-3'te bulunmuştur (sırasıyla %95 ve %92) (61).

Epiyelyal over kanserlerinden benign ovaryan kitleleri ayırt etmede farklı tümör belirteçleri incelenmiş (Tablo 9) ve non-müsinöz kanserlerde CA 125 en sensitiv marker olarak bulunmuştur. CA 19-9 ise daha çok müsinöz kanserlerde yükselmiştir. Serum CA 125 ve CA 19-9'un kombinasyonu, 50 yaş üzeri hastalarda over kitlelerinin ayırıcı tanısında tek başına CA 125'e göre belirgin olarak daha yüksek bir sensitiviteye (%93.2'ye karşı %81.1;  $p = 0.03$ ) ve biraz düşük spesifiteye (%78.9'a karşı %86.0;  $p = 0.46$ ) sahipti (62).

**Tablo 9.** Epitelyal over kanserlerini benign ovaryan kitlelerden ayırt etmede tümör markerlarının değerlendirilmesi

<b>Tümör belirteçleri</b>	<b>Sensitivite (%)</b>	<b>Spesifite (%)</b>	<b>Doğruluk (%)</b>
CA 125 (eşik değeri 65 U/ml)	75.6	86.6	83.7
CA 19-9 (eşik değeri 40 U/ml)	35.6	81.1	69.2
CA 15-3 (eşik değeri 32 U/ml)	57.1	93.9	84.6

Over kanseri olan olgular ile benign ovaryan kitlesi olan hastalarda CA 15-3'ün yüksekliği kıyaslanmış ve serum CA 15-3 düzeyleri over kanseri olan olgularında anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p = 0.007$ ) (63).

İzole pelvik kitlesi olan kadınlarda CEA ölçümü yapılarak bu testin klinik yararlılığı araştırılmış, sonuç olarak CEA'nın izole pelvik kitlelerin ayırımında faydalı olmadığı sonucuna varılmıştır. CEA için sensitivite %16, spesifite %93, PPD %37 ve NPD %87 belirlenmiştir (64).

### **2.6.2 Paraneoplastik Bulgular**

Genel olarak tümörler, belirgin tümör kanamaları ile ya da kemik iliğini infiltrate ederek ya da hematopoetik progenitor hücrelere zarar veren proinflamatuvar sitokin ve serbest radikaller üretmek suretiyle hematopoezi etkileyebilir ve bu etki çoğu zaman "paraneoplastik sendromlar" olarak kabul edilir. (65,66).

Kanser hastalarında kan parametrelerinde görülen değişikliklerden biri de anemidir. Anemi görülmesinin muhtemel nedenleri demir metabolizması bozuklukları, ekstrakorpüsküler hemolizdir (67,68). İlâveten, anemi, pro-inflamatuvar sitokinler, interleukin-1 (IL-1) ve tümör nekrozis faktör alfa (TNF  $\alpha$ ) gibi eritropoezi etkileyen parakrin sinyal faktörleri ile de ilişkili olabilir (69). Son zamanlarda, kanser hücrelerinde, eritropoetin (Epo) ve eritropoetin reseptörü (Epo-R) ekspresyonunun rolü üzerinde de durulmaktadır. Çalışmalar, hem Epo hem de Epo-R'nin jinekolojik kanserlerde büyüme ve anjiyogenezi etkilediğini ve tümörlerde artmış Epo-R ekspresyonunun ileri evre hastalık ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu göstermiştir (70,71).

Bugüne kadar, malign hastalıkların prognozu ile lökosit arasındaki ilişki hakkında az şey bilinmektedir. Chen ve ark.'ı, lökositozun kanser hastalarında kötü sağkalım ve olumsuz klinikopatolojik bulgularla ilişkili olduğunu göstermişler ve bu, kanser hücrelerinin sistemik etkisi sonucu ortaya çıkan inflamatuvar olaylara bağlı olabilir (52). Tümörün oluşturduğu inflamatuvar yanıt zamanı, inflamatuvar sitokinler, lökositik ve diğer fagositik mediatörler, DNA hasarını indükleyerek, apoptozisi inhibe ederek, anjiogenezi teşvik ederek, tümörün büyümesi, progresyonu ve metastazı ile sonuçlanır (72,73).

Malign hastalıkların trombositozla sonuçlanması iyi biliniyor (olguların % 20-25'inde trombositoz görülür) ve trombositoz over kanserinin bağımsız prognostik faktörüdür (eşik değer  $>400 \times 10^3/uL$ ). Trombositler, trombosit türevi büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktörü 4, transforme edici büyüme faktörü beta (TGF $\beta$ ), vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve trombospodin gibi bazı büyüme faktörlerini serbest bırakabilir ve bu büyüme faktörleri over yüzey epiteli de dahil olmak üzere farklı hücre tipleri için güçlü bir mitojen veya adheziv glikoprotein işlevi görür (74,75,76). Bu büyüme faktörleri, over tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve diğer hücrelere adezyonunu uyararak tümörün büyümesine ve metastazlara yol açabilir. Ayrıca, malign hastalıklarda yükselen interlökin-6 (IL-6) ve granülosit-makrofaj koloni stimule edici faktör (GmCSF) muhtemelen trombopoezi stimüle ederek trombositozu provoke edebilir (77). Bununla birlikte, akut faz reaktanı özelliği taşıdığı için travma, enfeksiyon, cerrahi girişim gibi etkenlerde ve vaskülitlerde de trombosit yüksekliği izlenebilir (3).

Nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranı (PLO), sistemik inflamatuvar cevap belirteçleri olarak dikkat çekmektedir. Preoperatif dönemde benign over kitlelerinden malignleri daha iyi ayırt etmek ve cost etkinliğini öğrenmek için NLO ve PLO'nun preoperatif inflamatuvar belirteçler olarak faydalı olduğunu değerlendirilen birçok çalışmalar mevcut.

Literatürde, NLO'nun, CA 125 negatif vakaların belirteçleri olarak ve sağkalımı öngörmede CA 125'e kıyasla daha duyarlı olduğu tespit etmişler. Over kanseri olan hastalarda NLO'nun benign jinekolojik kitleler veya sağlıklı kişilere kıyasla daha yüksek olduğunu bulmuşlar. NLO için eşik değer 2.60 kabul edilirse sensitivitesini % 66.1, spesifitesini % 82.7 belirlemişler (78).

NLO'nun prognostik değerinin altında yatan potansiyel mekanizma, yüksek NLO ile inflamasyon arasındaki korelasyon olabilir. Nötrofili, hem tümör hücreleri hem de lökositler ve tümöral büyüme faktörleri gibi ilgili konak hücrelerini salarak malign progresyona katkıda bulunur ve böylece inflamatuvar sitokin ve kemokinlerin üretimini arttırır (79).

NLO, güvenilir bir markeri olmayan kanserler için faydalı bir prognostik marker olabilir (80). Alternatif belirteçleri belirlemek için yapılan çalışmalarda, PLO ve CA 125 arasında yapılan bir karşılaştırmada, PLO'da anlamlı bir artışın CA 125 düzeyleri ile korele olduğunu ortaya koymuştur (81). Benzer bir çalışmada, erken evre over kanserlerini ayırt etmede PLO'nun CA 125'e göre daha duyarlı olduğu bulunmuştur (82).

Epitelyal over kanseri olan hastalarda preoperatif anemi, lökositoz ve trombositozun prognostik önemini araştıran çalışmada, anemi (hemoglobin < 12 g/dL), lökositoz (lökosit > 10x10<sup>9</sup> hücre/L), trombositoz (platelet > 400x10<sup>9</sup> plt/L) rastgelme sıklığı sırasıyla %13.4, %16.7 ve %22.8 tespit edilmiş, istatistiksel anlamlı olarak ileri evre, düşük diferansiyasyon, lenf nodu metastazı, >1cm üzerinde rezidü tümör varlığı, >1000 ml üzeri asit hacmi, rekürens ve daha kısa sağkalım ile ilişkili bulunmuştur (p<0.05) (72).

Pelvik kitlesi olan hastalarda farklı tam kan parametrelerini değerlendiren çalışmada, NLO (eşik değer 3.4732, p = 0.024) ve PLO (eşik değer 161,13, p <0.001) değerleri malign ovaryan kitleli hasta grubunda, benign ovaryan kitleli hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, lenfosit sayısı (eşik değer 1500 hücre/ µL, p <0.001) ise düşük bulunmuştur. Lökosit, platelet değerlerinde, hematocrit (Hct), hemoglobin (Hb), platelet dağılım genişliği (platelet distribution width=PDW) ve ortalama platelet hacmi (mean platelet volume=MPV) düzeylerinde ise malign ve benign grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. NLO'nun sensitivitesi % 68.8, spesifitesi % 54.1, PLO'nun ise sensitivitesi % 81.8, spesifitesi % 50.0 belirlenmiştir (51). Benzer bir çalışmada, araştırmacılar, benign ovaryan kitleler ile over kanserlerinde farklı tam kan parametrelerini kıyaslamış ve NLO (p=0.002), PLO (p<0.001) değerlerini over kanseri grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Hb (p=0.002), Hct (p=0.006), PDW (p=0.004) değerlerini ise düşük, lökosit düzeyini ise anlamsız bulmuşlar. NLO için 3.35 eşik değerinde sensitivite %55, spesifite %81, PPD %31, NPD %92, PLO için 572.9 eşik

değerinde sensitivite %100, spesifite %0.38, PPD %13.46, NPD %100 olarak bulunmuştur (83).

Literatürde, adneksiyel kitleli hastaların preoperatif tanısında CA 125, trombositoz ve onların kombinasyonu kıyaslanmış ve CA 125 için eşik değer 35 U/ml ve platelet için 350/nl kabul ederek sensitivite ve spesifite oranları, CA 125, trombositoz ve CA 125 ile trombositoz kombinasyonu için sırasıyla %88/%78, %45/%91 ve %81/%94 olarak bulunmuştur. PPD ise yine CA 125, trombositoz ve CA 125 ile trombositoz kombinasyonu için sırasıyla %79, %61, %91, NPD ise %88, %85, %88 olarak belirlenmiştir. Bu çalışmanın sonucuna göre CA 125'e ilaveten trombositoz dikkate alınırca adneksiyel maligniteyi saptamada spesifite ve PPD artar ve yalancı pozitif oranlar azalır (50).

### **2.6.3 Sadece Ultrason Parametrelerine Dayalı Yöntemler**

Adneksiyel tümörlerin subjektif ultrasonografik değerlendirilmesi, kullanılan temel yöntemlerden biridir. Bununla birlikte, sonuç yorumu esas olarak incelemecinin deneyimlerine bağlıdır. Bu nedenle, adneksiyel patolojilerin USG ile değerlendirmesi için bazı kriterler ve tanımlar oluşturmasına ihtiyaç vardır. 2000 yılında International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu, adneksiyel kitlelerin ultrason tanımlaması için üniform terim ve tanımlar sundu. IOTA metodolojisi adneksiyel patolojileri USG ile tecrübeden bağımsız olarak aynı şekilde değerlendirmesine olanak sağlar (84).

#### **Basit Kurallar (Simple Rules) Metodu**

2008'de IOTA grubu, preoperatif adneksiyel kitleleri sınıflandırmak için Basit Kurallar (Simple Rules) metodunu tanımladı. Bu kurallara göre beş malign (M - malign) ve beş benign ultrason özelliği (B - benign) vardır. Malign ultrason özellikleri, düzensiz solid tümör, asit, en az dört papiller projeksiyon,  $\geq 100$  mm çaplı düzensiz multiloküler-solid kitle, Doppler USG'de IOTA terimlerine göre 1-4 arası skalada grade 4 olarak değerlendirilen kitlenin yoğun vaskülarizasyonunu içerir. Aşağıdaki ultrason özellikleri ise benign olarak değerlendirilir: uniloküler kist, maksimum çapı  $<7$  mm olan solid alanlar, akustik gölgelenmeler, maksimum çapı  $<100$  mm olan düzenli multiloküler kist ve Doppler USG'de kan akımının olmaması (örneğin IOTA'ya göre grade 1). Benign özelliklerin hiçbiri yoksa ve en az bir malign özellik varsa, kitle malign olarak

sınıflandırılır. Herhangi bir malign özellik yoksa ve en az bir benign özellik varsa, kitle benign olarak sınıflandırılır. Hem benign hem de malign özelliklerin varlığı durumunda veya hiçbiri yoksa, kitle "yetersiz sonuç" olarak değerlendirilir. Yetersiz sonuçlar bir ultrason uzmanı tarafından subjektif değerlendirme ile sınıflandırılabilir veya bu grupta malignite prevalansının yüksek olması nedeniyle over kanseri için duyarlılığı artırmak için hepsi malign olarak da sınıflandırılabilir. IOTA grubunun çalışmasında, malignite tespiti için bu metodun sensitivitesi ve spesifitesi sırasıyla % 95 ve % 91 idi. Bu metod, bu konuda uzman olmayan araştırmacılar tarafından adneksiyel kitleleri sınıflandırmak için kullanılabilir. Bununla birlikte, bu metodun önemli kısıtlaması değerlendirmelerin yaklaşık % 25'nin yetersiz sonuç vermesi ve ultrason uzmanı tarafından değerlendirmeye ihtiyaç olmasıdır (85).

Bu metoda dayalı adneksiyel kitlelerin malignite riskini belirleyen bir çalışmada %23 hastada çok düşük malignite riski ( $<1\%$ ), % 48 hastada ise yüksek risk vardı ( $\geq 30\%$ ). % 1 eşik değerinde sensitivite % 99.7, spesifite % 33.7, PPD % 44.8 ve NPD % 98.9; % 30 eşik değerinde sensitivite % 89.0, spesifite % 84.7, PPD % 75.4 ve NPD % 93.9 idi (86).

### **Regresyon modelleri**

1997'de Prompeler ve ark.'ı ultrasona dayalı regresyon modeli sunmuşlar. Ultrason parametreleri asit, akustik gölgelenmeleri olmayan solid alanlar, en %30 solid alan içeren kitleler, tümör çapı, kist yüzeyi ve multiloküler yapıları içeriyordu. %10 eşik değerinde premenopozal hastalar için sensitivite %86.5, spesifite %92.6, postmenopozal hastalar için ise sensitivite %93 ve spesifite %82.7 idi (87).

### **Gynecologic Imaging – Report and Data System (GI-RADS)**

2009'da Amor ve ark.'ı, adnekslerin ve patolojilerinin beş grade'li ultrasona dayalı Jinekolojik Görüntüleme - Rapor ve Veri Sistemini (Gynecologic Imaging - Report and Data System GI-RADS) sundu. Bu sistem, Meme Görüntüleme Raporu ve Veri Sistemi (BI-RADS) kavramına dayanır. BI-RADS sınıflandırma sistemi, meme patolojilerinin yönetiminde radyologlar ve klinisyenler arasında iletişim kurmaya yardımcı olur. GI-RADS sınıflama sistemine göre malignite riski olmayan overin normal ultrason görüntüsü grade 1 olarak kabul edilir. Çok büyük ihtimalle benign olan, malign olasılığı

<% 1 olan, fonksiyonel değişikliklerin varlığı grade 2 olarak kabul edilir. Bu değişiklikler arasında foliküler kistler, korpus luteum ve hemorajik kistler bulunur. Büyük ihtimalle benign olan, malign olasılığı % 1-4 olan adneksiyel kitleler grade 3 olarak kabul edilir. Grade 3 olarak kabul edilen patolojiler aşağıdakilerdir: endometriomalar, basit kistler, matür teratomlar, hidrosalpenks, paratubal kistler, peritoneal psedokistler, pedinküllü myomlar ve inflamatuvar kitleler. Malign olasılığı % 5-20 olan muhtemelen malign adneksiyel tümörler, 4. grade'i oluşturur. Grade 4, grade 1-3 olarak düşünülmeyen, aşağıdaki malign ultrason özelliklerinden bir veya ikisine sahip olan tümörleri içerir: papiller projeksiyonlar, septa, solid alanlar, asit ve Doppler incelemesinde solid alanların, papiller projeksiyonların ve solid tümörlerin santralinde vaskülarizasyonun olması. Büyük olasılıkla malign olan adneksiyel kitleler, grade 5'i temsil eder. Bu kitlelerin en az üç malign özelliği vardır ve malign olasılığı % 20'yi aşmıştır. GI-RADS'ın sensitivitesi % 92 ve spesifitesi % 97 olarak belirlenmiştir (88,89).

GI-RADS sistemi, doktorların adneksiyel kitlelere yaklaşımda en uygun yönetim şeklini seçmesine yardımcı olabilir. Grade 2 adneksiyel kitleler için bekleme yöntemi tercih edilir. Grade 3 adneksiyel kitleler jinekologlar tarafından cerrahi müdahale gerektirirken, grade 4-5 hastalar jinekolog onkologa sevk edilmelidir (88).

### **Morfolojik skorlar**

Bu modellerde morfolojik ultrason özellikleri kullanılır. Her ultrason özelliği için 0-5 arası puan verilir. Bu puanlar toplanır ve belirli eşik değerin üzerinde malign ve malign olmayan adneksiyel kitleler olarak sınıflandırılan toplam morfolojik modelin sonucunu verir. Sassone ve ark.'ı internal duvar yapısı, duvar kalınlığı, septa, ekojenite gibi ultrason özelliklerini kullanarak eşik değeri 9 olarak belirlemişler ve bu eşik değerde sensitivite % 100, spesifite % 83 idi (90).

### **Pelvic Mass Index (PMI)**

Pelvic Mass Index (PMI) skora sistemi Sinha ve ark.'ı tarafından (91) geliştirilmiştir. Bu sistemde gri skala ultrason özellikleri ile Doppler ultrason özellikleri kombine edilir. Gri skala ultrason komponentlerinin seçimi, morfolojik skora sistemlerine dayanmaktadır. Doppler ultrasonun temelini malign hastalıkta merkezi, benign hastalıkta periferik neovaskülarizasyonun olması oluşturur.

Gri skala morfolojik incelemede 5 komponent ayırtedilir ve her birine 1 puan verilir. Doppler incelemesinde, septalarda, papiller projeksiyonlarda, solid alanların merkezinde ve kitlenin kenarlarında kan akımı kaydedilir. Doppler ultrasonda pozitif kan akışının varlığı veya yokluğuna +/- 2 puan verilir. Böylece, PMI siseminin puanı ve malignite olasılığı komponentlere verilen puanların toplanması ile hesaplanır. En yüksek puanı +7 ve minimum puanı -2'dir. 0 veya daha düşük puanlar düşük risk, 1-2 puan orta risk ve 2'den büyük puanlar malignite riski yüksek olarak kabul edilir (Tablo 10).

**Tablo 10.** PMI puan komponentleri ve malignite riski olasılığı

<b>PMI özellikleri</b>	<b>PMI puanı (maksimum: 7, minimum: -2)</b>
<b>Gri skala ultrason özellikleri</b>	
Boyut > 5 cm	+1
Bilateral kistler	+1
Solid komponent	+1
Septa varlığı	+1
Asit	+1
<b>Doppler ultrason sonucu</b>	
Pozitif	+2
Negatif	- 2
<b>Malignite olasılığı</b>	
Düşük	0 veya daha az
Orta	1-2
Yüksek	3 veya daha fazla

PMI skorum sisteminin sensitivitesi %90.4, spesifitesi % 60.4, NPD % 96.9, PPD ise % 31.4 bulunmuştur. Bu değerler PMI'de sensitivite ve NPD'nin yüksek olduğunu gösterir. PMI puanlama sistemi, kompleks kitleleri olan kadınların yönetimini optimize etmeye yardımcı olmak için tasarlandığından, asemptomatik popülasyon için tarama aracı olarak kullanılamaz (91).

## 2.6.4 Kombine İndeksler ve Modeller

### Risk of Malignancy Index (RMI)

Jacobs ve ark.'ı 1990 yılında "RMI-1" olarak adlandırdığımız Risk of Malignancy Index'ni (RMI) ilk kez adneksiyel kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılmak üzere geliştirdiler. Değerlendirmede menopozal durum, USG skoru ve CA 125 değeri kullanılmaktadır. Jacobs ve ark.'ına göre bu parametreler birbirinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde, benign malign ayrımı yapabilme olasılıkları, istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisindedir. Yaş için aynı anlamlı ilişki saptanmamıştır. RMI'nin, bu üç ayrı parametrenin her biri ile karşılaştırıldığında ise daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu belirlenmiştir (4).

RMI, ultrason skoru (U), menopoz skoru (M) ve serum CA 125 değerleri kullanılarak  $(U) \times (M) \times (CA\ 125)$  formülü ile hesaplanır.

USG skoru (U) için, 5 karakteristik bulgunun varlığı değerlendirilmektedir ve her biri 1 puan değerindedir (Tablo 11).

**Tablo 11.** RMI'nin USG skoru hesaplanmasında kullanılan USG bulguları

Ultrasonografi bulgusu	Puan
Multiloküler kist varlığı	1
Kist içinde solid alan varlığı	1
Metastaz varlığı	1
Batında asit varlığı	1
Bilateral lezyon varlığı	1

RMI hesaplanırken, USG ile değerlendirilen 5 karakteristik bulgudan hiç biri yoksa, USG skoru 0, sadece biri varsa 1, iki yada daha fazla bulgu varsa 3 değerini alır. Menopoz skoru (M) belirlenirken, olgu eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 puan verilmektedir. Postmenopozal durum, 1 yıldan fazla amenore veya histerektomi uygulanmış kadınlarda 50 yaşın üzerindeki yaş olarak tanımlandı. Diğer tüm kadınlar

premenopozal olarak kabul edildi. CA 125 ise, formüle doğrudan değer olarak katılmaktadır.

Jacobs ve ark.'ı tarafından RMI eşik değeri 200 olarak önerilmiştir. RMI ile benign malign ayrımının % 90 doğrulukla yapabileceğini savunmuşlardır. Eşik değer 200 alınan olgularda % 85 sensitivite ve % 97 spesifite ile benign malign ayrımı operasyon öncesi yapılmıştır. RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0,15 katı kadar olmaktadır.

Tingulstad ve ark.'ı 1996'da yeni RMI modelini geliştirdiler ve bu model "RMI-2" olarak biliniyor. Ultrason skoruna USG'de hiç kriter bulunmamasına 1 puan, iki veya daha fazla kriter bulunmasına 4 puan, menopoz skoruna ise premenopozal hasta grubuna 1 puan, postmenopozal hasta grubuna 4 puan verdiler. 200 alınan eşik değerinde % 71 sensitivite ve % 96 spesifite, %89 PPD ve %88 NPD elde edilmiştir (92).

Tingulstad ve ark.'ı 1999'da ise RMI modelini yeniden modifiye ederek "RMI-3" olarak adlandırdığımız RMI'yi geliştirdiler. USG'de hiç kriter bulunmaması durumuna 1 puan, bir veya daha fazla kriter bulunmasına 3 puan, menopoz skoruna ise premenopozal hasta grubuna 1 puan, postmenopozal hasta grubuna 3 puan vererek daha iyi sonuçlar elde etmeyi amaçladılar. 200 alınan eşik değerinde % 71 sensitivite ve % 92 spesifite, %69 PPD ve %92 NPD elde edilmiştir (93).

Yamamoto ve ark.'ı ise 2009 yılında RMI'ye tümör boyut skoru (S) parametresini ekledi ve "RMI-4" olarak adlandırdılar. USG'de hiç kriter bulunmamasına 1 puan, iki veya daha fazla kriter bulunmasına 4 puan, premenopozal hasta grubuna 1 puan, postmenopozal hasta grubuna ise 4 puan vermişlerdir. Kitlenin çapı (S) 7 cm altına 1 puan, 7 cm üstüne 2 puan verilerek skorlama sistemine dahil edilmiştir.  $(U) \times (M) \times (CA\ 125) \times (S)$  formülü ile hesaplanır. Eşik değer 450 olarak kabul edilen bu yöntemde, sensitivite % 86.8, spesifite % 91, PPD %63.5 ve NPD %97.5 idi (94).

Dört farklı RMI sisteminin tanımlanması Tablo 12'de gösterilmiştir (95).

**Tablo 12.** Dört farklı RMI sisteminin tanımlanması

<b>Kriter</b>	<b>RMI-1</b> (Jacobs ve ark 1990)	<b>RMI-2</b> (Tingulstad ve ark 1996)	<b>RMI-3</b> (Tingulstad ve ark 1999)	<b>RMI-4</b> (Yamamoto ve ark 2010)
Menopozal durum (M) - Premenopoz - Postmenopoz	1 3	1 4	1 3	1 4
Ultrason skoru (U) - Multiloküler - Bilateralite - Solid - Asit - Metastaz	Kriter yok = 0 1 kriter = 1 > 1 kriter = 3	≤ 1 kriter = 1 > 1 kriter = 4	≤ 1 kriter = 1 > 1 kriter = 3	≤ 1 kriter = 1 > 1 kriter = 4
Serum CA 125	Serum CA 125 seviyesi (U/mL)			
RMI-1, RMI-2, RMI-3 hesaplanması = M x U x CA 125 RMI-4 hesaplanması = M x U x CA 125 x S (S = tümörün en büyük çapı (cm). Çap <7 cm ise S = 1, çap ≥7 cm ise S = 2)				

Yamamoto ve ark.'ı daha sonra (2015) dört farklı RMI sisteminin hangisinin daha efektif olduğu araştırmışlar. Yamamoto ve ark.'nın çalışmasında dört indeksin doğrudan karşılaştırması, RMI-2'nin malignite tahmininde RMI-1 ve RMI-3'ten anlamlı olarak daha iyi olduğunu göstermiştir (p=0.04). Bununla birlikte, RMI-2 ve RMI-4'ün performansında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (96) (Tablo 13).

**Tablo 13.** Dört farklı RMI sistemi için sensitivite, spesifite, PPD ve NPD

<b>RMI</b>	<b>Sensitivite (%)</b>	<b>Spesifite (%)</b>	<b>PPD (%)</b>	<b>NPD (%)</b>
RMI-1	73.0	93.7	79.4	91.2
RMI-2	81.1	89.6	72.3	93.4
RMI-3	73.0	93.7	79.4	91.2
RMI-4	77.0	92.3	77.0	92.3

Literatürde dört RMI sistemini karşılaştıran benzer bir çalışmada, RMI sistemleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulmamışlar (Tablo 14) (97).

**Tablo 14.** Dört farklı RMI sisteminin karşılaştırılması

RMI	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)	Doğruluk (%)
RMI-1	75	89	62	93	86
RMI-2	75	85	55	93	83
RMI-3	75	87	57	93	84
RMI-4	84	87	60	95	86

Başka bir çalışmada, yine dört RMI sistemi karşılaştırılmış ve dört RMI'da menopoz durumundan bağımsız benzer sonuçlar vermiştir. Önerilen eşik değerlerde dört RMI sistemi için sensitivite %68-78, spesifite %82-87 arasında değişmektedir. Ancak alt grup analizlerinde, tüm RMI varyanları için sensitivite evre I malign tümörlerde ve non-epitelyal tümörlerde daha düşük bulunmuştur (98).

RMI sistemi, jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi gereken olguları yüksek spesifite ile belirler. Klinikte uygulanması kolaydır ve özel deneyim ya da eğitim gerektirmez.

Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), postmenopozal kadınlardaki adneksiyel kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde RMI'nin kullanılmasını önermektedir. Bu yöntemi kullanarak adneksiyel kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılarak hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (99) (Tablo 15).

**Tablo 15.** RMI kullanılarak olguların gruplara ayrılması ve kanser riski

RMI	Risk grubu	Olgular (%)	Kanser Riski (%)
0 - 25	Düşük	40	<3
25 - 250	Orta	30	20
> 250	Yüksek	30	75

Düşük riskli grup, jinekoloji kliniklerinde takip edilebilir. Orta ve yüksek riskli grup ise jinekolojik onkoloji merkezlerinde takip edilmelidir.

### **Ovarian Cancer Indicator (OVA 1)**

2009 yılında FDA tarafından pelvik kitlesi olan kadınların over kanserini predikte etmede yeni bir kalitatif serum testi onaylanmıştır. Multivaryan analizine dayanan bir indeks testi olan OVA1, 5 belirteci ölçer: transtiretin (prealbümin), apolipoprotein A1, beta-2 mikroglobulin, transferrin ve CA 125. OVA1 testinde, multivaryan indeks ölçüm algoritması ile malignensi için yüksek ve düşük ihtimaller belirlenir. Premenopozda skorun  $\geq 5.0$  ve postmenopozda  $\geq 4.4$  olması yüksek risk ihtimalini düşündürür (100).

OVA1 kullanımı için gerekli kriterler:  $> 18$  yaş, cerrahinin planlandığı overde adneksiyel kitle varlığı ve henüz onkoloğa yönlendirilmemiş olmasıdır. Eğer klinik/radyolojik olarak herhangi bir bulgu tespit edilememiş ise test kullanılmaz veya tarama testi olarak tercih edilmez (101).

OVA1 testi, tek başına CA 125'e nazaran çok sayıda tümör belirteçlerinin kullanılmasının over kanserini tayin etmede diagnostik performansı arttırdığını gösterir. Literatürde, diğer klinik bilgilere veya tek başına CA 125'e nazaran over kanserini tayin etmede OVA1'in sensitivitesinin daha yüksek, fakat spesifitesinin daha düşük olduğu rapor edilmiştir. OVA1 testinin sensitivitesi % 93 ve spesifitesi ise % 43'e ulaşmıştır. OVA1'in klinisyenin değerlendirmesine eklenmesi ile jinekologlar tarafından kaçırılan kanser vakalarının % 70'i ve jinekolog onkolog tarafından da kaçırılan vakaların % 95'ini doğru tespit etmek mümkün olmaktadır. (102).

### **Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)**

2009'da Moore ve ark.'ı (45), pelvik kitlesi olan hastalarda malignite riskinin değerlendirilmesi için Risk of Ovarian Malignancy Algorithm'ni (ROMA) geliştirdiler. Bu algorithmda serum CA 125, HE4 düzeyleri ve hastanın menopozal durumu birlikte değerlendirilir. Premenopozal kadınlarda ROMA skoru  $> \%13.1$  ise ve postmenopozal kadınlarda ROMA skoru  $> \%27.7$  ise over kanseri riski yüksektir. ROMA, prediktif indeks (PI) adı verilen iki formülden biri ile hesaplanır:

Premenopozal hastalar için (PI):  $- 12.0 + 2.38 \times \text{Ln}(\text{HE4}) + 0.0626 \times \text{Ln}(\text{CA 125})$

Postmenopozal hastalar için (PI):  $- 8.09 + 1.04 \times \ln(\text{HE4}) + 0.732 \times \ln(\text{CA 125})$

ROMA değeri (%) =  $e^{\text{PI}} \times 100 / (1 + e^{\text{PI}})$

ROMA'nın sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'leri Tablo 16'da verilmiştir (45). Çalışmada, menopoz, en az bir yıl boyunca amenore, çift taraflı ooferektomi öyküsü veya son adet tarihini hatırlamayan hastalar için 55 yaşın üzeri olarak tanımlandı. Ultrason parametrelerini dikkate almadan tümör belirteçlerinin kullanılması, ultrason muayenelerinin subjektif değerlendirilmesi problemi ve değerlendirme süreci sırasında uzman radyologlara danışılması ihtiyacını ortadan kaldırdı (45).

**Tablo 16.** ROMA'nın sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'si

Menopozal status	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Kombine	88.7	74.7	60.1	93.9
Premenopozal	76.5	74.8	33.8	95.0
Postmenopozal	92.3	74.7	74.0	92.6

OVA1'in ROMA'ya göre düşük spesifitesi problem olabilir, çünkü büyük sayıda vakanın cerrahi için jinekolog onkoloğa gitmesine neden olacaktır. Maliyet de ciddi bir sorundur. OVA1 testi, sadece bir tek lisanslı laboratuarda yapılırken CA 125 ve HE4 ölçümü her laboratuarda ve çok düşük maliyetlerle yapılabilir (101).

Literatürdeki başka bir çalışmaya göre, ROMA'nın premenopozal ve postmenopozal kadınlardaki sensitivitesi sırasıyla % 96 ve % 92 ve spesifitesi % 88 ve % 96'dır. PPD ise yine sırasıyla % 78 ve % 97, NPD % 98 ve % 91'dir (103).

Beş çalışmanı karşılaştıran meta-analizde, pelvik kitlesi olan hastalarda ROMA'nın tanı performansı, HE4 ve CA 125'ten yüksek bulunmuştur. Bu meta-analizin sonucuna göre özellikle erken evre epitelyal over kanserlerinde ROMA'nın kullanılması klinik sonuçları iyileştirecektir (104).

Pelvik kitlelerden over kanserini ayırt etmede %94.4 sensitivitede RMI'nın spesivitesi (%81.5), ROMA (%76.5), HE4 (%63.2) ve CA 125'ten (62.2) üstün bulunmuştur (105).

ROMA ve RMI'nın over kanserinin farklı histolojik tipleri ve evrelerinde performansı incelenmiştir. RMI ve ROMA'nın sensitivitesi, yüksek grade seröz kanserlerde, clear cell ve endometrioid kanserlere göre daha yüksekti. Evre I kanserler için RMI ve ROMA'nın sensitivitesi sırasıyla %68 ve %54, evre III, IV kanserler için ise sırasıyla %94 ve %93 idi. ROMA ve RMI, ileri evre over kanserleri ve yüksek grade seröz kanserleri saptamada daha yüksek performans sergilemiştir. Clear cell, endometrioid kanserlerin üstün olduğu evre I kanserleri saptamada ise performansı iyi değil (106).

### **Copenhagen Index (CPH-I)**

Yeni biomarker bazlı indeks, Copenhagen Index'i (CPH-I), Karlsen ve ark.'ı tarafından tanımlanmıştır. CPH-I, serum HE4 ve CA 125 seviyesi ve hastanın yaşı kullanılarak hesaplanıyor. CPH-I hesaplama formülü aşağıdaki gibidir:

$$\text{CPH-I} = - 14.0647 + 1.0649 \times \log_2(\text{HE4}) + 0.6050 \times \log_2(\text{CA 125}) + 0.2672 \times \text{yaş}/10$$

Tahmin olasılığı (Predicted Probability=PP):

$$\text{PP} = e^{(\text{CPH-I})} / (1 - e^{(\text{CPH-I})})$$

Bu indeks, uluslararası çok merkezli bir çalışmada doğrulanmış ve benign over tümörlerinden epitelyal over kanserlerini ayırt etmede umut verici sonuçlar vermiştir. Bununla birlikte, CPH-I doğrulama çalışmasına, borderline over tümörleri, over metastazları ve non-epitelyal over kanseri olgularının dahil edilmediğini vurgulamak önemlidir. CPH-I için belirlenmiş 0.070 eşik değerinde sensitivite ve spesifitesi çalışma kohortunda (training cohort) sırasıyla %95.0 ve %78.4; doğrulama kohortunda (validation cohort) sırasıyla %82.0 ve %88.4 idi. CPH-I, ROMA ve RMI'nın karşılaştırılmasında % 95.0'lik sensitivitede, spesifiteleri çalışma kohortunda (training cohort) sırasıyla % 78.4, % 71.7 ve % 81.5 ve doğrulama kohortunda (validation cohort) sırasıyla % 67.3, % 70.7 ve % 69.5 idi. Genel olarak, CPH-I'nin, RMI ve ROMA ile eşit derecede iyi performans sergilediği gösterilmiştir (107).

CPH-I, günlük kullanımda kolaylıkla uygulanabilir ve hastaların menopoz durumunu dikkate almadan sadece kan örneği ve hastanın yaşını gerektirir. İlaveten, CPH-I ultrason gerektiren RMI kadar iyi olabilir. Aile hekimleri ultrason

gerçekleştiremediğinden, hem ROMA hem de CPH-I, over kanseri olan hastaların tersiyer merkeze ulaşmasından önce harcanabilecek zamanı potansiyel olarak kısaltabilir (108).

Literatürde, CPH-I ve ROMA'nın performans göstergeleri karşılaştırılmıştır. Epitelyal over kanserli olgular için, CPH-I'nin performansı ROMA'dan çok az üstün olmakla birlikte her iki test de % 89 sensitivite ve % 85 spesifiteye yaklaşmış; tüm ovaryan malign tümörler dahil edildiğinde ise (borderline over tümörleri, non-epitelyal over kanserleri ve metastazlar) spesifite % 85'e yakın olmasına rağmen, her iki testin sensitivitesi yaklaşık % 72'ye gerilemiştir (Tablo 17) (109).

**Tablo 17.** CPH-I ve ROMA için sensitivite ve spesifite oranları

Performans göstergeleri	Tüm kohort		Epitelyal over kanseri sınırlı kohort	
	CPH-I	ROMA	CPH-I	ROMA
Sensitivite (%)	73.1	71.2	89.7	88.5
Spesifite (%)	84.4	83.5	85.3	83.5

### Lojistik regresyon modelleri

IOTA grubu, 2005 yılında iki lojistik regresyon modelini oluşturdu (110). Lojistik regresyon modeli 1'de (LR1) toplam 12 klinik ve ultrason parametreleri kullanılıyor. LR1'de kullanılan 12 parametre şunlardır: (1) over kanseri kişisel geçmişi, (2) mevcut hormonal terapi, (3) hastanın yaşı, (4) lezyonun maksimum çapı, (5) muayene sırasında ağrı, (6) asit, (7) kan akımı olan solid papiller projeksiyonlar, (8) tamamen solid tümör, (9) solid komponentin maksimum çapı, (10) irregüler internal kist duvarı, (11) akustik gölgelenmeler ve (12) renk skoru. Bu modelin %10 eşik değerinde sensitivitesi % 93 ve spesifitesi % 77 idi. Bu model, çok merkezli prospektif çalışmaların sonucudur. Malign olasılığı hesaplama formülü aşağıda verilmiştir:

$$y = 1/(1 + e^{-z}), \text{ burada } z = -6.7468 + 1.5985 (1) - 0.9983 (2) + 0.0326 (3) + 0.00841 (4) - 0.8577 (5) + 1.5513 (6) + 1.1737 (7) + 0.9281 (8) + 0.0496 (9) + 1.1421 (10) - 2.3550 (11) + 0.4916 (12).$$

IOTA grubu, ilk lojistik regresyon modelini modifiye ederek yalnızca 6 parametreye dayanan lojistik regresyon modeli 2'yi (LR2) oluşturdu (110). Klinik veriler yalnızca (1) hasta yaşını içeriyordu. Ultrason parametrelerine (2) asit, (3) kan akımı olan solid papiller projeksiyonlar, (4) solid alanın maksimum çapı, (5) irregüler internal kist duvarı ve (6) akustik gölgelenmeler aittir. Bu modelin hesaplama formülü aşağıdaki gibidir:

$$y = 1/(1 + e^{-z}), \text{ burada } z = -5.3718 + 0.0354 (1) + 1.6159 (2) + 1.1768 (3) + 0.0697 (4) + 0.9586 (5) - 2.9486 (6).$$

Bu modelin %10 eşik değerinde sensitivitesi % 92 ve spesifitesi % 75 idi (110).

LR2 modelinde daha az parametre kullanılması ve tanı performansının LR1 ile benzer olması klinisyenlerin LR2 modelini daha fazla tercih etmesine neden olabilir (110).

Adneksiyel kitle nedeniyle cerrahi planlanan hastalarda LR2 modeli ROMA ile karşılaştırılmıştır. LR2'nin (eşik değer %10) tanı doğruluğu ROMA'ya göre (eşik değer premenopoz için  $\geq 12.5$ , postmenopoz için  $\geq 14.4$ ) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Özellikle premenopozal kadınlarda sensitivite oranları ROMA'ya kıyasla çok daha yüksek sonuçlar vermiştir. Sensitivite ve spesifite oranları Tablo 18'de verilmiştir (111).

**Tablo 18.** LR2 ve ROMA için sensitivite ve spesifite oranları

Tahmin modeli	Sensitivite (%)	Spesifite (%)
LR2 tümü	93.8	81.9
Premenopozal	94.7	88.9
Postmenopozal	93.4	70.4
ROMA tümü	84.0	80.0
Premenopozal	65.8	88.1
Postmenopozal	90.6	66.7

Farklı modellerin karşılaştırıldığı meta-analizde, LR2 ve Simple Rules (SR) modelinin performansı diğer tüm modellerden daha üstün bulunmuştur. LR2 modelinin sensitivitesi %92, spesifitesi %83, SR modelinin ise sırasıyla %93 ve %81 idi. Bu

modeller RMI ile kıyaslandığında ise premenopozal hastalarda RMI'nin sensitivitesi düşük bulunmuştur. Bu meta-analizin sonucuna göre üreme çağındaki adneksiyel kitlesi olan kadınların tanımlanmasında LR2 veya SR modeli kullanılmalıdır (112).

### **Artificial neural networks (ANN)**

Artificial neural networks (ANN) analitik modelini, 1999 yılında Timmerman ve ark.'ı sunmuştur. ANN, bilgiyi, sinapslar yoluyla sayısal değerler şeklinde değiştiren sistemler olarak tanımlanabilir. ANN'nin ilk varyantında (ANN1) aşağıdaki parametreler kullanılmıştır: papiller projeksiyonlar, kan akımı, CA 125 seviyesi ve menopoiz durumu. ANN'nin ikinci varyantı (ANN2) ise aşağıdaki parametreleri içeriyor: papiller projeksiyonlar, pürüzsüz yüzey, uniloküler kist, asit, bilateral lezyonlar, CA 125 seviyesi ve menopoiz durumu. Malignite olasılığı, çalışmanın yazarları tarafından yapılandırılan sofistike matematiksel modeller kullanılarak hesaplanır. ANN1'de, >% 45 malignite olasılığında sensitivite % 87.5 ve spesifite % 92.7, ANN2'de >% 60 malignite olasılığında sensitivite % 93.8 ve spesifite % 95.1 tespit edilmiştir (113).

### **Tahmin modeli (Prediction model)**

2014 yılında IOTA grubu, adnekslerdeki farklı neoplazilerin değerlendirilmesi için yeni bir model (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa=ADNEX) sundu. Bu model, beş ana kategoride (benign, borderline, evre I malign hastalık, evre II-IV malign hastalık ve metastaz) malignite olasılığını öngörebilir. Bu modelde, CA 125 seviyesi, 2 klinik ve 6 ultrason bulgusu kullanılır. Klinik verilere, hasta yaşı ve ultrasonun uygulandığı tıbbi tesisin tipi (onkolojik ya da değil) aittir. Ultrason özelliklerine, lezyonun maksimum çapı, solid alanın maksimum çapı, 10'dan fazla lokülü olan multiloküler kistin varlığı, papiller projeksiyonların sayısı, akustik gölgelenmeler ve asit aittir. % 10 eşik değerinde sensitivite % 96.5 ve spesifite % 71.3 idi. Adneksiyel tümör tipinin kesin tahmini, en uygun tedavi yöntemini seçmemize yardımcı olur. Bu modelde, eğer CA 125 seviyesi bakılmamışsa atlanabilir, ancak CA 125 modeldeki en önemli tahmini faktörlerden biri olduğu için sonuç üzerinde etkili olabilir (114).

## Ovarian Malignancy Probability Score (OMPS)

Arab ve ark.'ı 2010 yılında over malignitelerini öngörmede Ovarian Malignancy Probability Score (OMPS) isimli yeni bir sistem geliştirdiler (115). OMPS'de yaş ve 4 ultrason bulgusu kullanılır. Ultrason bulgularına solid alan varlığı, asit, tümör çapı ve bilateralite aittir. OMPS basit ve her yerde kullanılabilir yöntemdir. OMPS hesaplama formülü aşağıdaki gibidir:

Yaş  $\times$  0.062 + tümör boyutu (cm)  $\times$  0.012 + 1.172 (tümörde solid alan varsa) + 1.289 (asit varsa) + 0.758 (tümör bilateralse)

OMPS için eşik değer 3.65 olarak hesaplanmış olup sensitivitesi %77.9, spesifitesi %72.9'dur (115).

Daha sonra Arab ve ark.'ı OMPS'ye CA 125'i ekleyerek OMPS-2'yi geliştirdiler (116). OMPS-2 aşağıdaki gibi hesaplanır:

OMPS1 + 1.444 (eğer CA 125=36-200) veya 3.842 (eğer CA 125>200)

OMPS-1 skoru 2.3'ün altında olduğunda sensitivitesi %100 tespit edilmiş olup hasta lokal hastanede jinekolog tarafından opere olabilir. Aksine, OMPS-1 skoru 3.65'in üzerinde ise %72.9 spesifite ile yüksek malignite riski vardır ve hasta jinekolog onkoloğun olduğu tersiyer merkeze sevk edilmelidir. OMPS-1 skoru 2.3-3.65 arasında olan orta grup hastalar için OMPS-2 hesaplanır. Bu orta grup hastalar için hesaplanan OMPS-2 skoru 3.82 eşik değer üzerinde ise OMPS-1'deki yüksek malignite riski olan grup gibi tersiyer merkeze sevk edilir, eğer OMPS-2 skoru 3.82'nin altında ise iki alternatif yönetim usulü vardır: ya hastalar yüksek riskli grup gibi tersiyer merkeze yönlendirilir, ya da operasyon frozen incelemenin olduğu ve malign sonuçlarda jinekolog onkoloğun çağrılabilirdiği bir merkezde jinekolog tarafından gerçekleştirilir. OMPS-2 skoru 3.82 eşik değer üzerinde olduğunda sensitivitesi %64, spesifitesi %96.9 hesaplanmıştır (116).

### 3. MATERYAL METOD

Bu retrospektif çalışmaya 2007-2016 yılları arasında Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde pelvik/ovaryan/adneksiyel kitle saptanan ve bu endikasyonla opere edilip histopatolojik inceleme raporları mevcut olan toplam 636 olgu dahil edildi. Olguların medikal kayıtları incelendi. Demografik (yaş, gebelik ve doğum sayıları) ve klinik (semptomları, geçirilmiş abdominal cerrahi hikayesi ve menopoz durumları) verileri ile preoperatif dönemde yapılan tetkik (ultrasonografi, serum tümör belirteçleri, kan sayımı parametreleri, C-reaktif protein ve ferritin) sonuçları kaydedildi.

Olguların ultrasonografik görüntüleme raporları malignite riskinin değerlendirilebilmesi amacıyla 5 patolojik olma olasılığı yüksek bulgu yönünden incelenmiştir. USG raporlarına göre kitlenin uni-/bilateral olduğu, kitlenin boyutu (uzunluk ve genişliği), kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı içerip içermediği, septasyon içerip içermediği/multiloküler olup olmadığı, asit varlığı ve pelvis veya abdominal metastatik lezyon olup olmadığı kaydedilmiştir.

Serum tümör belirteçleri olarak preoperatif olarak CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP değerleri kaydedildi. Tam kan sayımı tüm parametreleri (eritrosit, hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), lökosit, nötrofil sayısı ve yüzde oranı, lenfosit sayısı ve yüzde oranı, bazofil, eozinofil yüzde oranları, ortalama eritrosit hacmi (mean corpuscular volume=MCV), ortalama eritrosit Hb düzeyi (mean corpuscular hemoglobin=MCH), platelet düzeyi, ortalama platelet hacmi (mean platelet volume (MPV), plateletcrit (PCT) düzeyi kaydedildi ve nötrofil-lenfosit ve platelet-lenfosit oranları hesaplandı. Ayrıca akut faz reaktanı olarak C-reaktif protein (CRP) ve ferritin değerleri mevcut olanlar kaydedildi.

Olguların preoperatif RMI-1 değerleri hesaplandı. Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre olgular benign lezyonlar, borderline over tümörleri ve malign over tümörleri şeklinde sınıflandırıldı. Ancak analizler sırasında borderline over tümörleri ve malign tümörler birlikte gruplandırıldı.

Olguların demografik, ultrasonografik, hematolojik ve akut faz reaktan parametreleri kullanılarak farklı skorlama sistemleri ve indeksler elde edildi ve RMI-1 skorları ile karşılaştırılarak yeni skorların öngörü (predictive) performansları değerlendirildi.

İstatistiksel analizler SPSS ver. 17.0 istatistik programı kullanılarak gerçekleştirildi. İki grubun (benign ve malign histopatoloji) tanımlayıcı verileri normal dağılıma uyanlar ortalama  $\pm$ SD (en az – en çok) şeklinde, normal dağılıma uymayanlar ise ortanca (IQR) (en az – en çok) şeklinde ifade edildi. İki grubun ortalama değerleri independent sample T-test, kategorik veriler ise Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. Ardından Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi kullanılarak parametrelerin malignite lehine optimal eşik (cut-off) değerleri bulundu. Süreklilik gösteren veriler bu eşik değerlere göre kategorik veriler haline dönüştürüldü. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren veriler Lojistik regresyon analizine alındı ve modellemeler yapılarak sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer (PPD), negatif prediktif değer (NPD), Pozitif Olabilirlik oranı (Positive Likelihood ratio, L+), Negatif Olabilirlik oranı (Negative Likelihood ratio, L-) ve Doğruluk (Accuracy) değerleri hesaplandı. Yeni ATATÜRK puanlama sistemi ile RMI-1'in maligniteyi preoperatif öngörü gücü McNemar Testi ile analiz edildi. İstatistiksel sonuç değerlendirmede  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 636 olgu postoperatif histopatolojik inceleme sonucuna göre benign (n= 509, %80.0), borderline (n= 20, %3.1) ve malign (n= 107, %16.8) over tümörü olarak 3 gruba ayrıldı, ancak borderline gruptaki olgu sayısının az olması nedeniyle borderline ve malign olgular birleştirilerek tek grup haline getirildi ve karşılaştırmalar 127 (%20.0) borderline/malign olgu sayısı ile yapıldı.

Gruplara göre olguların demografik, klinik verileri ve karşılaştırmaları Tablo 19'da gösterilmiştir.

**Tablo 19.** Gruplara göre olguların demografik, klinik verileri ve karşılaştırmaları

Parametre	Grup	Ortalama $\pm$ SD	Ortanca (IQR)	En az-En çok	p
Yaş (yıl)	Benign (n= 509)	43.7 $\pm$ 15.2	44.0 (21.0)	18 - 93	<0.001
	Borderline / Malign (n= 127)	55.5 $\pm$ 14.4	58.0 (22.0)	26 - 88	
Gravida (n)	Benign (n= 509)	3.3 $\pm$ 3.0	3.0 (4.0)	0 - 16	0.030
	Borderline / Malign (n= 127)	3.9 $\pm$ 2.8	3.0 (4.0)	0 - 12	
Parite (n)	Benign (n= 509)	2.5 $\pm$ 2.4	2.0 (2.0)	0 - 15	0.013
	Borderline / Malign (n= 127)	3.1 $\pm$ 2.2	3.0 (2.0)	0 - 9	
Menopoz süresi (yıl)	Benign (n= 158)	12.9 $\pm$ 9.2	10.0 (15.0)	1 - 40	0.027
	Borderline / Malign (n= 80)	15.7 $\pm$ 8.9	15.0 (12.0)	1 - 38	

Benign olguların 104'ü (%20.4) nulligravid iken borderline/malign olguların ise 19'unun (%15.0) nulligravid olduğu saptandı (p=0.163). Gebelik hikayesi olan olgular içinde ise benign olguların 3 ve üzerinde gebeliğe sahip olma oranı %70.1 (n= 284) iken bu oran borderline/malign olgularda %79.6 (n= 86) (p= 0.050) olarak saptanmıştır.

Parite sayılarında ise benign olguların 112'si (%22.0) nullipar iken borderline/malign olguların 19'unun (%15.0) nullipar olduğu (p= 0.079), parous yani en az doğum yapmış olan kadınlar dikkate alındığında ise benign olguların %84.6'sının (n= 336) multipar ( $\geq 2$  doğum gerçekleştirmiş) iken borderline/malign olguların %94.4'ünün (n= 102) multipar olduğu görülmüştür (p= 0.008).

Benign olguların %31.2'si (n= 159) postmenopozal dönemde iken, borderline/malign olguların %63.8'i (n= 81) postmenopozal dönemde idi (p <0.001). Postmenopozal olgularda menopoz süreleri ise benign olgularda ortalama  $12.9 \pm 9.2$  yıl iken bu sayı borderline/malign olgularda  $15.7 \pm 8.9$  yıl idi (p= 0.027).

Olguların anamnezlerinde daha önceden geçirmiş oldukları en az bir veya daha fazla intraabdominal cerrahi operasyonlar sorgulandığında benign olguların 134'ünün (%26.3'ünün), borderline/malign olguların ise 27'sinin (%21.3)'ünün önceden intraabdominal cerrahi geçirmiş olduğu görüldü (p= 0.281). Geçirilmiş cerrahi işlemlerin overle ilişkili olup olmadığı ve jinekolojik nedenli olup olmadığına göre detaylı şekilde Tablo 20'de gösterilmiştir.

**Tablo 20.** Olguların geçirilmiş intraabdominal cerrahi hikayesi

<b>Cerrahi öykü</b>	<b>Benign (n, %)</b>	<b>Borderline/malign (n, %)</b>
Geçirilmiş intraabdominal cerrahi yok	375 (%73.7)	100 (%78.7)
En az 1 kez sadece overle ilişkili op. (kistektomi, wedge rezeksiyon, unilateral ooforektomi)	30 (%5.9)	3 (%2.4)
En az 1 kez overin de dahil edildiği jinekolojik operasyon (histerektomi + unilateral ooforektomi)	5 (%1.0)	-
En az 1 kez overin dahil edilmediği jinekolojik op. (histerektomi, myomektomi, tüp ligasyonu)	31 (%6.1)	5 (%3.9)
Non-jinekolojik intraabdominal op (sezaryen, diagnostik L/S, appendektomi, kolesistektomi vb)	68 (%13.4)	19 (%15.0)

Olguların pelvik/adneksiyel/ovaryan kitleleri saptandığı dönemde semptomatik olup olmadıkları incelendiğinde borderline/malign olguların ise %81.1'inin (n= 103) semptomatik (karın ağrısı, anormal uterin kanama, karında şişlik, non-spesifik gastrointestinal sistem şikayetleri (şişkinlik, hazımsızlık vb) ve genel durum bozukluğu) olduğu, benign olguların ise %37.7'sinin (n= 180) bu semptomlardan herhangi birini belirtmediği veya asemptomatik olduğu görülmüştür (p< 0.001).

### **Preoperatif ultrasonografik görüntüleme bulguları**

Olguların ultrasonografik görüntüleme raporları incelendiğinde benign olguların %13.2'sinde (n= 67) bilateral ovaryan/adneksiyel kitle saptanırken bu oranın borderline/malign olgularda %16.5 (n= 21) olduğu görülmüştür. USG raporlarında 5 bulgu dikkate alınarak gruplara göre USG bulguları Tablo 21'de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Beş patolojik USG bulgusunun gruplara göre dağılımı

<b>USG bulgusu</b>	<b>Benign (n= 509)</b>	<b>Borderline/malign (n= 127)</b>
Bilateral olması	67 (%13.2)	21 (%16.5)
Solid komponent varlığı	151 (%29.3)	94 (%74.0)
Multiloküle/ septasyon içermesi	183 (%36.0)	52 (%40.9)
Asit varlığı	9 (%1.8)	44 (%34.6)
Metastaz varlığı	3 (%0.6)	41 (%32.3)

Beş patolojik bulgunun incelendiği USG raporlarında benign olguların %35.4'ünde (n= 180) 5 bulgudan hiçbirinin olmadığı, borderline/malign grupta ise sadece 3 olguda (%2.4) 5 bulgudan hiçbirinin preoperatif USG incelemesinde saptanmadığı görülmüştür. Benign olguların %49.1'inde (n= 250) 5 bulgudan sadece 1'i, %14.5'inde (n= 74) 2'si, 5 olguda ise (%1.0) 3 bulgu saptanmıştır. Benign olguların hiçbirinde 4 veya 5 patolojik USG bulgusu yoktur.

Borderline/malign olgularda ise USG incelemesinde 32 olguda (%25.2) 1 patolojik USG bulgusunun, 63 olguda (%49.6) 2 bulgunun, 23 (%18.1) olguda 3

bulgunun, 6 olguda ise (%4.7) 4 bulgunun saptanmış olduğu görülmüştür. Borderline/malign olguların da hiçbirinde 5 bulgunun tümü birden saptanmamıştır.

Benign olguların %15.1'inde (n= 77)  $\geq 2$  sayıda patolojik USG bulgusu mevcut iken bu oran borderline/malign olgularda %71.7 (n=91) olarak saptanmıştır (p <0.001).

Ultrasonografik inceleme sırasında sadece unilateral kitlesi olan olgularda kitlenin kesit alanındaki en büyük boyut ölçüldüğünde benign olgularda ortalama  $8.3 \pm 4.0$  cm iken borderline/malign olgularda en büyük boyut  $12.0 \pm 7.6$  cm (p <0.001), unilateral kitlenin yüzölçüm alanı ise benign olgularda  $65.4 \pm 76.1$  cm<sup>2</sup> iken borderline/malign olgularda  $156.8 \pm 204.2$  cm<sup>2</sup> olarak ölçüldüğü görüldü (p <0.001).

### Serum tümör belirteçleri

İki grup arasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında AFP dışındaki tümör belirteçlerinin preoperatif dönemde borderline/malign olgularda belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı (p<0.05). Serum tümör belirteçlerinin gruplara göre ortalama değerleri ve karşılaştırmaları Tablo 22'de gösterilmiştir.

**Tablo 22.** İki grup arasında preoperatif serum tümör belirteçlerinin karşılaştırılması

Tümör belirteci	Histopatoloji	Ortalama $\pm$ SD	p
CA 125 (U/ml)	Benign (n= 509)	$53.0 \pm 130.4$	<0.001
	Borderline/malign (n= 127)	$925.5 \pm 2054.0$	
CA 19-9 (U/ml)	Benign (n= 490)	$32.5 \pm 140.2$	<0.001
	Borderline/malign (n= 123)	$170.1 \pm 752.2$	
CA 15-3 (U/ml)	Benign (n= 433)	$16.4 \pm 9.4$	<0.001
	Borderline/malign (n= 118)	$96.7 \pm 160.8$	
CEA (ng/ml)	Benign (n= 403)	$1.7 \pm 2.2$	<0.001
	Borderline/malign (n= 102)	$11.9 \pm 57.3$	
AFP (ug/L)	Benign (n= 132)	$2.7 \pm 2.5$	0.120
	Borderline/malign (n= 32)	$4.5 \pm 12.1$	

## Hematolojik parametreler

Preoperatif dönemde en son analiz edilen tam kan sayımı parametreler iki grup arasında karşılaştırıldığında eritrosit sayısı, Hct oranı, nötrofil sayısı ve oranı, lenfosit oranı, monosit oranı, platelet sayısı, PCT düzeyi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranında anlamlı farklı olduğu görülmüştür ( $p<0.05$ ) (Tablo 23).

**Tablo 23.** İki grup arasında tam kan sayımındaki parametrelerin karşılaştırılması (n=636)

<b>Hematolojik parametre</b>	<b>Benign (n=550) Ort. <math>\pm</math>SD</b>	<b>Borderline/malign (n= 164) Ort. <math>\pm</math>SD</b>	<b>p</b>
Eritrosit sayısı /mm <sup>3</sup>	4634460 $\pm$ 442012	4401496 $\pm$ 515238	<0.001
Hemoglobin (g/dl)	13.1 $\pm$ 5.5	12.3 $\pm$ 1.7	0.084
Hematokrit (%)	38.6 $\pm$ 4.2	37.0 $\pm$ 5.0	<0.001
Lökosit sayısı /mm <sup>3</sup>	8102 $\pm$ 2386	8365 $\pm$ 2512	0.271
Nötrofil sayısı /mm <sup>3</sup>	5232 $\pm$ 2491	5846 $\pm$ 2463	0.013
Nötrofil oranı (%)	62.3 $\pm$ 9.9	67.2 $\pm$ 11.8	<0.001
Lenfosit sayısı /mm <sup>3</sup>	2339 $\pm$ 2167	1937 $\pm$ 1648	0.051
Lenfosit oranı (%)	29.6 $\pm$ 24.2	22.6 $\pm$ 9.2	0.001
Monosit oranı (%)	6.9 $\pm$ 2.4	7.7 $\pm$ 2.8	0.001
Eosinofil oranı (%)	1.8 $\pm$ 2.0	1.7 $\pm$ 2.3	0.486
Bazofil oranı (%)	0.4 $\pm$ 0.4	0.4 $\pm$ 0.3	0.172
MCVa	83.4 $\pm$ 7.2	84.4 $\pm$ 7.2	0.166
MCHb	27.9 $\pm$ 2.9	27.9 $\pm$ 2.8	0.891
Platelet /mm <sup>3</sup>	284491 $\pm$ 69911	354588 $\pm$ 134604	<0.001
MPVc	10.3 $\pm$ 1.9	9.9 $\pm$ 1.4	0.082
PCTd	0.3 $\pm$ 0.1	0.4 $\pm$ 0.1	<0.001
Nötrofil-lenfosit oranı	2.71 $\pm$ 2.28	3.72 $\pm$ 2.37	<0.001
Platelet-lenfosit oranı	142.7 $\pm$ 64.2	222.8 $\pm$ 125.5	<0.001

Akut faz reaktanı olarak kabul edilen CRP ve ferritin'in preoperatif düzeyleri iki grup arasında karşılaştırıldığında CRP değeri benign olgularda (n= 69) 6.5  $\pm$ 14.9 iken borderline/malign olgularda (n= 29) 21.2  $\pm$ 36.0 ( $p= 0.005$ ), ferritin düzeyleri ise benign

olgularda (n= 44) 49.8 ±50.0, borderline/malign olgularda (n= 20) 173.3 ±201.6 (p< 0.001) olarak saptanmıştır.

### **Preoperatif malginite riskinin saptanması**

Mevcut klinik ve USG bulgularına göre olguların preoperatif malignite risk değerlendirilmesi RMI-1 kullanarak yapıldı. Bu indekslere göre 636 olgu incelendiğinde RMI-1'e göre %20.3'ünde (n= 129) preoperatif malignite riski yüksek saptanırken, RMI-2'ye göre olguların 158'inde (%24.8), RMI-3'e göre 135'inde (%21.2), RMI-4'e göre ise 137'sinde (%21.5) preoperatif malignite riskinin yüksek olduğu görüldü.

Olgulara uygulanan operasyon tipleri incelendiğinde; Sitoreduktif cerrahi (n= 96), Histerektomi + Bilateral salpingooferektomi (BSO) (n=224), BSO (n=14), Unilateral salpingooferektomi (n= 106) ve Kistektomi (n= 196) uygulanmış olduğu görüldü.

Postoperatif histopatolojik incelemede 509 (%80.0) olgu benign, 20 (%3.1) olgu borderline, 107 (%16.8) olgu ise malign over tümörü tanısı almıştı. Histopatolojik tanıların ayrıntıları Tablo 24'te gösterilmiştir.

**Tablo 24.** Postoperatif histopatolojik tanılar

<b>Histopatolojik tanı</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<b>Benign</b>	<b>509</b>	<b>80.0</b>
Endometrioma	115	18.1
Seröz kistadenom	64	10.1
Basit seröz kist	71	11.2
Fibrom	28	4.4
Matür kistik teratom	88	13.8
Müsinöz kistadenom	39	6.1
Seröz/endometrioid kistadenofibrom	37	5.8
Folikül kisti/Korpus luteum	55	8.6
Monodermal teratom /Struma ovarii	5	0.8
Brenner tm (benign)	4	0.6
Serö-müsinöz kistadenom	1	0.2
Fibrotekoma	2	0.3
<b>Borderline</b>	<b>20</b>	<b>3.1</b>
Seröz	9	1.4
Müsinöz	10	1.6
Sero-müsinöz	1	0.2
<b>Malign</b>	<b>107</b>	<b>16.8</b>
<b>Epitelyal over kanserleri</b>		
Seröz adenokarsinom (over/tuba/primer peritoneal)	62	9.7
Müsinöz adenokarsinom	7	1.1
Endometrioid karsinom	3	0.5
Seröz+endometrioid karsinom	2	0.3
Berrak hücreli (Clear cell) karsinom	3	0.5
Malign Brenner (Transizyonel hc'li) tümör	2	0.3
Undifferansiye karsinom	1	0.2

**Tablo 24'**ün devamı

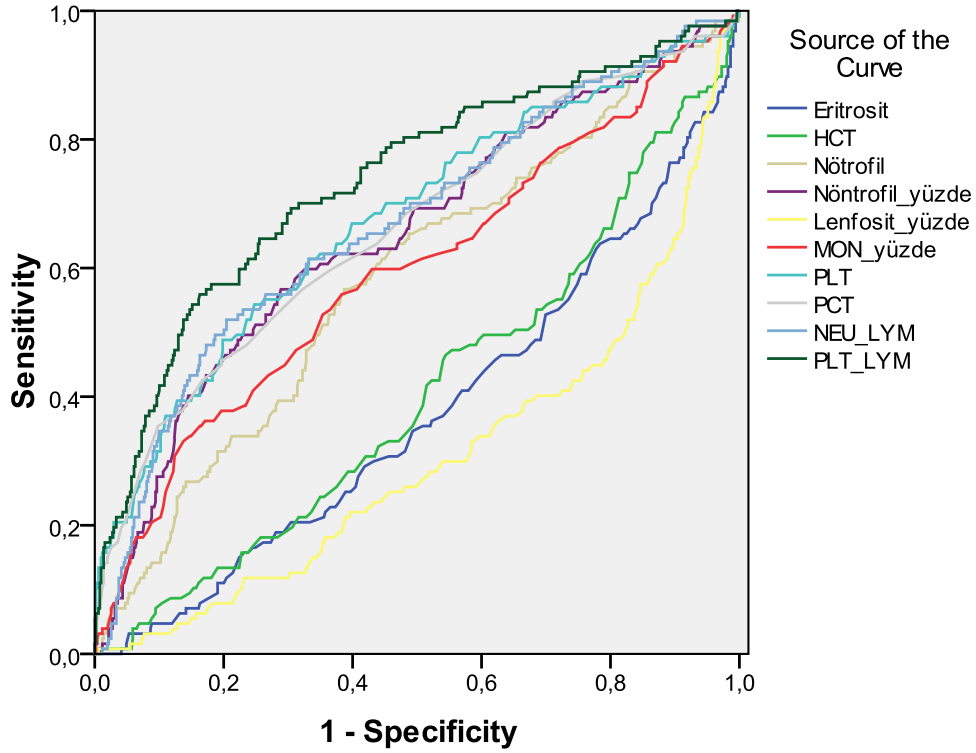
<b>Seks-kord stromal tümörler</b>		
Seks-kord stromal tümör	1	0.2
Granüloza hc'li tümör (erişkin tip)	8	1.3
Sertoli-Leydig hücreli tümör	1	0.2
<b>Germ hücreli malign over tümörleri</b>		
İmmatür teratom	2	0.3
<b>Metastatik over tümörleri</b>		
Kolon tümörü metastazı	3	0.5
Uterin sarkom metastazı	1	0.2
Diğer metastatik tümörler	2	0.3
Malign mezotelyoma	1	0.2
<b>Overin diğer malign tümörleri</b>		
Karsinosarkom	5	0.8
Fibrosarkom	1	0.2
Lenfoma	1	0.2
Malign Nöroendokrin tümör	1	0.2

İki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin malign tümörleri öngörmede kullanılabilecek optimal eşik (cut-off) değerleri (sensitivite + (1-spesifite) değerleri toplamının 1'e en çok yaklaştığı değer) univaryan analizle ROC eğri kullanılarak saptandı ve bu parametreler eşik değerinin altındaki ve üstündeki değerlerine göre iki kategoriye ayrıldı. İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren parametreler yaş, gravida, parite, menopoz süresi, CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, hematolojik parametrelerden eritrosit sayısı, hematokrit oranı, nötrofil sayısı ve oranı, lenfosit oranı, monosit oranı, platelet sayısı, PCT düzeyi, nötrofil-lenfosit oranı ve platelet-lenfosit oranları idi. Bu parametrelerin ROC eğri analizindeki eğri altında kalan alan (Area Under the Curve=AUC) oranı, p değeri ve malignite yönünden optimal öngörüü sağlamak için belirlenen eşik değerleri Tablo 25'te gösterilmiştir (Şekil 1).

**Tablo 25.** İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren parametrelerin ROC eğri analizine göre AUC, p ve eşik değerleri

<b>Parametre</b>	<b>AUC</b>	<b>p</b>	<b>Eşik (cut-off) değeri</b>
Yaş (yıl) (n= 636)	0.712	<0.001	49
Gravida (n) (n= 636)	0.579	0.006	3
Parite (n) (n= 636)	0.594	0.001	2
Menopoz süresi (yıl) (n= 240)	0.600	0.012	13
Unilateral kitlenin en büyük boyutu (cm) (n=548)	0.635	<0.001	8
Unilateral kitlenin en büyük alanı (cm <sup>2</sup> ) (n=548)	0.648	<0.001	50
CA 125 (U/ml) (n= 636)	0.829	<0.001	45
CA 15-3 (U/ml) (n= 551)	0.818	<0.001	20
CA 19-9 (U/ml) (n= 613)	0.541	0.158	12
CEA (ng/ml) (n= 505)	0.564	0.047	1.3
Eritrosit sayısı (/mm <sup>3</sup> ) (n= 636)	0.375	<0.001	4.500.000
Hematokrit (%) (n= 636)	0.407	0.001	38
Nötrofil sayısı (/mm <sup>3</sup> ) (n= 636)	0.585	0.003	5100
Nötrofil oranı (%) (n= 636)	0.651	<0.001	65
Lenfosit oranı (%) (n= 636)	0.308	<0.001	26
Monosit oranı (%) (n= 636)	0.595	0.001	7
Platelet sayısı (/mm <sup>3</sup> ) (n= 636)	0.677	<0.001	300.000
PCT (n= 636)	0.663	<0.001	0.30
Nötrofil-lenfosit oranı (n= 636)	0.670	<0.001	2.5
Platelet-lenfosit oranı (n= 636)	0.736	<0.001	155

## ROC Curve



Şekil 1. Hematolojik parametrelerin ROC eğri analizi

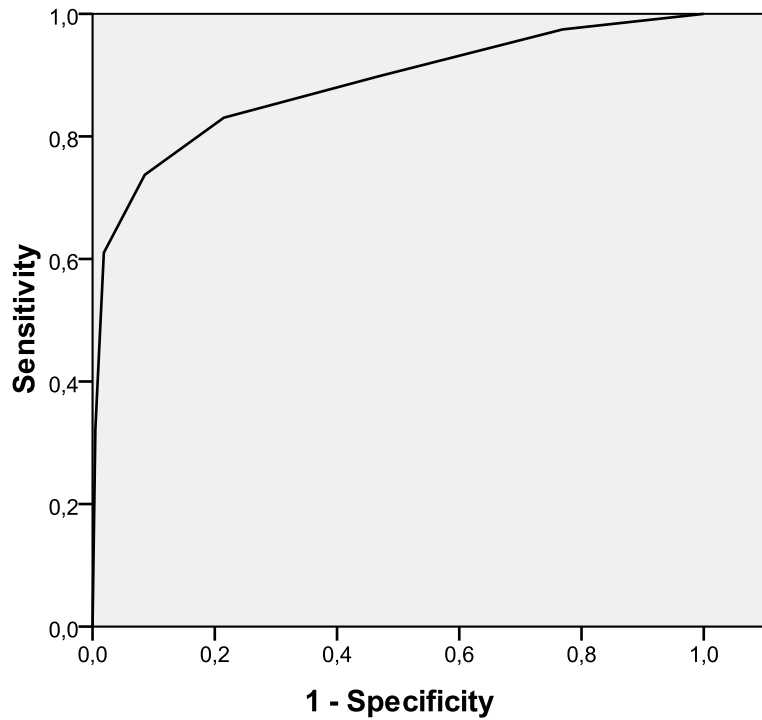
Eşik değerler kullanılarak yapılan multivaryan lojistik regresyon modeli sonucunda olgunun postmenopozal olması, USG'de patolojik bulgu sayısının  $\geq 2$  olması, CA 125 değerinin  $\geq 45$  U/ml olması, CA 15-3 değerinin  $\geq 20$  U/ml olması ve platelet-lenfosit oranının  $\geq 155$  olmasının kitlenin malignite riskini öngörmeye anlamlı etkili faktörler olduğu görüldü. Bu faktörlerin tümünün verilerin olduğu toplam 551 olgu mevcuttu ve bu olgulardan 118'inin (%21.4) nihai histopatolojik sonucu malign olarak raporlanmıştı. Bu 5 faktörün etki katsayılarına ve katsayıların birbirlerine oranlarına göre tarafımızdan her bir parametreye puan verilerek bir risk olasılığı puanlaması yapıldı. Bu puanlama sistemine hastanemizin adına uygun olarak ATATÜRK puanlaması ismi verildi (Tablo 26).

**Tablo 26.** Malignite varlığının öngörüsü için multivaryan lojistik regresyon modeli

Parametre	Regresyon katsayısı (coefficient)	Odds ratio	p	Verilen Puan
Postmenopozal	0.951	2.588	0.003	1
USG bulgu sayısı $\geq 2$	1.888	6.609	<0.001	2
CA 125 $\geq 45$ (U/ml)	1.816	6.147	<0.001	2
CA 15-3 $\geq 20$ (U/ml)	1.031	2.804	0.002	1
Plt/lenf $\geq 155$	0.945	2.601	0.003	1

Bu puanlamaya göre olgular en az 1, en çok 7 puan arasında puan aldılar. Olguların aldıkları toplam puana göre ROC eğrisi kullanılarak yapılan analizde maligniteyi öngöründe en uygun eşik (cut-off) değer 3,5 puan olarak bulundu (AUC (%95 GA): 0.882 (0.842 – 0.923);  $p < 0.001$ ) (Şekil 2).

**ROC Curve**



**Şekil 2.** ATATÜRK puanlamasının malignite öngörüsündeki ROC eğrisi

Yeni puanlama sisteminin maligniteyi öngörüsünün (tahmini) gücünü ölçmek amacıyla olgular eşik değeri  $\geq 3$  ve  $\geq 4$  puan olarak iki şekilde değerlendirildi.

Olguların 3 puan ve üzerinde puana sahip olması durumunda malignitenin öngörüsü için yapılan hesaplamada sensitivite (duyarlılık; puana göre gerçek hastalar içinden hastaları ayırma gücü) %89.8 (106/118), spesifite (özgüllük; gerçek sağlamlar içinden sağlamları ayırma gücü) %53.1 (230/433), Pozitif öngörü (prediktif) değeri (PPD; sonuca göre belirlenen malignler içerisindeki doğru malignlerin oranı) %34.3 (106/309), Negatif öngörü (prediktif) değeri (NPD; sonuca göre belirlenen benignler içerisindeki doğru benignlerin oranı) %95.0 (230/242), Pozitif Olabilirlik Oranı (Positive Likelihood Ratio, L+; maligniteyi tanımanın doğruluk oranı) 1.91, Negatif Olabilirlik Oranı (Negative Likelihood Ratio, L-; benign olguları tanımanın doğruluk oranı) 0.19, Doğruluk (Accuracy) oranı ise (348/551) %63.2 olarak saptandı.

Alınan toplam puan 4 ve üzerinde olarak saptanırsa malign olguların tahmininde bulunan değerler sensitivite %83.1 (98/118), spesifite %78.5 (340/433), PPD %51.3 (98/191), NPD %94.4 (340/360), L+ = 3.86, L- = 0.22, Doğruluk (Accuracy) oranı %79.5 (433/551) olarak hesaplandı (Tablo 27).

Çalışmaya alınan olguların (n= 636) preoperatif değerlerine göre retrospektif olarak RMI-1 değerleri hesaplandı ve bu indeksin malignite risk öngörü gücü hesaplandığında sensitivitesi %69.0 (89/129), spesifitesi %92.5 (469/507), PPD %70.1 (89/127), NPD %92.1 (469/509), L+ = 9.2, L- = 0.34 ve doğruluk oranları %87.7 olarak saptandı (Tablo 27).

ATATÜRK puanlama sistemi ile RMI-1'in maligniteyi preoperatif öngörü gücü McNemar Testi ile analiz edildi. Yapılan analize göre 2 puan/skor sisteminin preoperatif öngörü kararlarının birbiri ile uyumlu olmadığı görüldü ( $p < 0.001$ ).

**Tablo 27.** RMI-1 ve ATATÜRK indekslerinin preoperatif malignite öngörü güçlerinin karşılaştırması

<b>İndex</b>	<b>Sensitivite (Duyarlılık)</b>	<b>Spesifite (Özgüllük)</b>	<b>PPD</b>	<b>NPD</b>	<b>L+</b>	<b>L-</b>	<b>Doğruluk (Accuracy)</b>
RMI-1	%69.0	%92.5	%70.1	%92.1	9.20	0.34	87.7
ATATÜRK	%83.1	%78.5	%51.3	%94.4	3.86	0.22	79.5



## 5. TARTIŞMA

Adneksiyel kitlelerin jinekoloji kliniklerinde sık görülmesi ve malignite riski nedeniyle, bu kitlelerde benign malign ayrımı yapılması ve cerrahi planlanacak olguların iyi ayırt edilmesi önemlidir. Overe ait kitleler tersiyer jinekoloji merkezlerine sevklerin en önemli nedenlerindendir. Sevk nedenlerinin başında gelen sebep kitlenin malign olma olasılığı ve beraberinde deneyime dayalı onkolojik cerrahi gereksinimidir.

Adneksiyel kitlelerde benign malign ayrımını preoperatif dönemde yapabilmek sorunu henüz tam anlamıyla çözülememiştir. Over kanserinde optimal ve deneyimli cerrahi, sağkalımda ve postoperatif yaşam kalitesinde önemlidir. Bu nedenle operasyon öncesinde benign malign ayrımının sağlanmış olması da önem arzeder.

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmamızdaki amacımız adneksiyel kitle tanısı alan hastalarda preoperatif dönemde malignite riskini öngörmeye yüksek güce sahip, ucuz, kolaylıkla uygulanabilir puanlama sistemi oluşturmaktır.

Bugüne kadar literatürde klinik bulguların, ultrason bulgularının, tümör belirteçlerinin ve diğer kan parametrelerinin tek tek ve kombine halde incelendiği görülmüştür.

Biz çalışmamızda klinik bulgulardan yaş, gravida, parite, menopoiz durumu ve postmenopozal dönemde ise menopoiz süresinin adneksiyel kitlenin benign veya borderline/malign öngörüsünde etkilerinin olup olmadıklarını inceledik. İki grup arasında bu parametreler istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte idi. Bu klinik parametreler içinde malignite öngörüsünde eşik değer olarak yaş 49, gravida 3, parite 2, postmenopozal dönemde olma durumu ve menopoiz süresi 13 yıl olarak belirlendi. Tümör belirteçlerinden ise CA 125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP düzeylerini inceledik ve iki grup arasında AFP dışındaki tümör markerlarının borderline/malign olgularda anlamlı yüksek olduğu saptandı ve malignite yönünden eşik değerler CA 125 için 45 U/ml, CA 15-3 için 20 U/ml, CA 19-9 için 12 U/ml ve CEA için 1.3 ng/ml olarak belirlendi. İncelenen tam kan sayımı parametrelerinden ise iki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren parametreler eritrosit sayısı, hematokrit oranı, nötrofil sayısı ve oranı,

lenfosit oranı, monosit oranı, platelet sayısı, PCT düzeyi, nötrofil-lenfosit oranı (NLO) ve platelet-lenfosit oranları (PLO) idi. Akut faz reaktanı olarak incelenen CRP ve ferritin düzeyleri borderline/malign olgularda belirgin oranda yüksek idi. Ultrason bulgularından 5 patolojik bulgu (bilateralite, solid komponent varlığı, multilokülerite, asit ve metastaz varlığı) incelendi. USG'de  $\geq 2$  sayıda patolojik bulgu mevcut olan olgularda malignite riskinin belirgin olarak yükseldiği görüldü.

Literatür incelendiğinde ise tam kan parametrelerinin incelendiği bir çalışmada, adneksiyel kitlesi olan 306 olguda NLO ve PLO değerlerinin over kanseri grubunda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek, Hb, Hct ve PDW değerlerinin düşük, lökosit düzeyinin ise farklı olmadığı görülmüştür (83). Bizim çalışmamızda da NLO, PLO, Hct düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunurken, lökosit düzeylerine ek olarak Hb düzeyleri de iki grup arasında benzer bulunmuştur.

Adneksiyel kitle saptanan 756 olgunun incelendiği bir başka çalışmada ise yaş, CA 125, tam kan parametreleri incelenmiştir. Tek değişkenli analizde benign ve malign gruplar karşılaştırıldığında yaş, lökosit sayısı, eritrosit sayısı, Hb, platelet ve CA 125 düzeylerinin belirgin farklılık gösterdiği saptanmıştır. (50). Bizim çalışmamızda da yaş, eritrosit sayısı ve platelet sayısı ile CA 125 düzeyleri borderline/malign grupta anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Fakat Hb, lökosit düzeyleri arasında fark anlamlı bulunmadı.

221 adneksiyel kitleli hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada ise NLO ve PLO değerleri malign ovaryan kitlesi olan olgularda anlamlı derecede yüksek, lenfosit sayısı ise düşük bulunmuştur. Lökosit, platelet, Hct, Hb, PDW ve MPV değerlerinde ise malign ve benign grup arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Bu sonuçlar bizim çalışmamıza benzer olsa da bizim çalışmamızda farklı olarak platelet ve Hct değerlerinde anlamlı fark saptanmıştır. Bu çalışmada eşik değerler bizim çalışmamızdan farklı olarak CA 125 için  $>40$  U/mL, yaş için ise 53 olarak bulunmuştur (51).

Over kanseri taramasında kullanılan serum tümör belirteçlerinden CA 125, CA 15-3, CA 19-9, CEA, AFP'nin adneksiyel kitlelerin malign-benign ayırımındaki gücünü değerlendiren çalışmada CA 125 ve CA 15-3 dışındaki belirteçler anlamlı bulunmamıştır (60). Biz ise çalışmamızda AFP dışındaki diğer belirteçlerin borderline/malign olgularda

belirgin olarak daha yüksek olduğunu saptadık.

CA 125 ve CA 15-3'ün over kanseri için ayırıcı tanı potansiyelini değerlendiren bir çalışmada, malign hastalarda CA 125 ve CA 15-3'ün yüksekliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (61). Epitelyal over kanserlerinden benign ovaryan kitleleri ayırt etmede farklı tümör belirteçlerini inceleyen çalışmada, bizim çalışmada da incelenen CA 125, CA 19-9 ve CA 15-3'ün malign olgularda anlamlı yüksek olduğu görülmüş, fakat saptanan eşik değerler ise bizim çalışmamızdan farklı saptanmış (62). Bu çalışmada eşik değer CA 125 için 65 U/ml, CA 19-9 için 40 U/ml, CA 15-3 için 32 U/ml olarak, bizim çalışmamızda ise sırasıyla 45 U/ml, 12 U/ml ve 20 U/ml olarak belirlenmiştir.

226 izole pelvik kitlesi olan kadınlarda CEA'nın klinik yararlılığını araştıran bir çalışmada, araştırmacılar CEA'nın over malignitesini öngörmeye faydalı olmadığı sonucuna varmışlar. 17 borderline tümörü olan hastaların sadece ikisinde, 15 epitelyal tümörlerden beşinde CEA yüksekliği saptanırken, malign germ hücreli ve seks kord-stromal tümörlerde ise yükseklik saptanmamıştır (64). Bizim çalışmamızda ise CEA düzeyi malign tümörlerde anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.

Biz çalışmamızda adneksiyel kitlesi olan hastalarda daha önce belirttiğimiz klinik belirtiler, ultrason bulguları, tümör belirteçleri ve kan parametrelerini kullanarak maligniteyi öngörmeye performansı yüksek puanlama sistemi bulabilmek amacıyla multivaryan lojistik regresyon modelini kullandık ve sonuç olarak olgunun postmenopozal dönemde olması, USG'de patolojik bulgu sayısının  $\geq 2$  olması, CA 125 değerinin  $\geq 45$  U/ml olması, CA 15-3 değerinin  $\geq 20$  U/ml olması ve platelet-lenfosit oranının  $\geq 155$  olmasının malignite riskini belirlemede anlamlı katkısının olduğunu gördük. Bu analizin sonucuna göre hastanın postmenopozal olması malignite riskini yaklaşık 2.6 kat, USG'de patolojik bulgu sayısının  $\geq 2$  olması 6.6 kat, CA 125 değerinin  $\geq 45$  U/ml olması 6.1 kat, CA 15-3 değerinin  $\geq 20$  U/ml olması 2.8 kat ve platelet-lenfosit oranının  $\geq 155$  olması ise yine 2.6 kat arttırmaktadır. Multivaryan lojistik regresyon analizinde bu değerlerin etki katsayılarına bakarak puanlama sistemi oluşturuldu. Hastanın postmenopozal dönemde olması, CA 15-3 değerinin  $\geq 20$  U/ml olması ve platelet-lenfosit oranının  $\geq 155$  olması 1 puan, USG'de patolojik bulgu sayısının  $\geq 2$  olması ve CA 125 değerinin  $\geq 45$  U/ml olması ise 2 puan olarak değerlendirildi. Bu puanlamaya göre olgular en az 1, en çok 7 puan arasında puan aldılar. Bu puanlama

sistemine ATATÜRK puanlaması ismini verdik. Toplam puan 4 ve üzerinde olduğunda %83.1 sensitivite %78.5 spesifite ve %79.5 doğruluk oranı ile kitlenin malign olduğu saptanabildi. Biz aynı olgularda bu sonuçları karşılaştırmak için RMI-1'i referans değeri olarak kullandık. RMI-1'e göre ATATÜRK puanlama sisteminin sensitivitesinin %15 daha yüksek, fakat spesifitesinin %15 daha düşük olduğu görüldü.

Literatürde maligniteyi öngörmeye farklı parametreleri kombine ederek oluşturulan birçok sistemler mevcuttur.

IOTA grubu tarafından tanımlanan ve sadece ultrason bulgularına dayanan Simple Rules metodunun sensitivitesi %95, spesifitesi %91 bulunmuştur. Bu sonuçlar bizim çalışmamızın sonuçlarından yüksektir (85).

Gri skala ve Doppler ultrason bulgularını kullanarak geliştirilen PMI puanlama sisteminde ise malign olgular %90.4 sensitivite, %60.4 spesifite, %96.9 NPD, ve %31.4 PPD ile saptanabilmektedir (91). Bizim çalışmamızla kıyaslandığında, PMI sisteminde sensitivite ve NPD yüksek olmakla birlikte spesifite ve PPD düşüktür.

Ultrason ve klinik bulguları kullanarak IOTA grubu tarafından oluşturulan LR1, LR2, ADNEX modellerinin sensitivitesi sırasıyla %93, %92, %96.5, spesifitesi ise %77, %75, %71.5 olarak saptanmıştır (110,114). Bu modellerin sensitivite ve NPD'leri bizim çalışmamızdan yaklaşık %10 daha yüksek olarak bulunmuştur.

Kombine indeks ve modellerden en sık kullanılan RMI skorlama sistemidir. Oluşturulan 4 farklı RMI skorlama sistemleri ile ATATÜRK puanlama sisteminin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'leri Tablo 28'de verilmiştir. ATATÜRK puanlama sisteminin sensitivitesi, NPD'leri diğer RMI sistemleri kadar yüksek, spesifite ve PPD'leri ise düşük bulunmuştur.

**Tablo 28.** Dört farklı RMI skorumla sistemleri ile ATATÜRK puanlama sisteminin sensitivite, spesifite, PPD ve NPD'lerinin karşılaştırılması

Çalışma	Sensitivite (%)	Spesifite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Jacobs ve ark. (RMI-1)	85	97	-	-
Tingulstad ve ark. (RMI-2)	71	96	89	88
Tingulstad ve ark. (RMI-3)	71	92	69	92
Yamamoto ve ark. (RMI-4)	86.8	91	63.5	97.5
ATATÜRK puanlama sistemi	83.1	78.5	51.3	94.4
Mevcut çalışmada RMI-1	69.0	92.5	70.1	92.1

(Jacobs ve ark.'nın çalışmalarında PPD ve NPD değerleri verilmediğinden tabloda yer almamaktadır)

Moore ve ark.'nın oluşturduğu ROMA sisteminin sensitivitesi tüm olgular için (pre ve postmenopozal) %88.7, spesifitesi %74.7, PPD %60.1 ve NPD %93.9 idi (45). Bu sonuç bizim sonuçlara benzerdir.

Karlsen ve ark.'ı tarafından tanımlanan CPH-I (Copenhagen Index) sisteminin sensitivite ve spesifitesi çalışma grubunda sırasıyla %95.0 ve %78.4; doğrulama grubunda ise sırasıyla %82.0 ve %88.4 idi. Bu sonuçlara göre CPH-I sisteminin çalışma kohortundaki sensitivitesi bizim sonuçlardan daha yüksek, spesifitesi benzer, doğrulama kohortunda ise sensitivite benzer, spesifitenin daha yüksek olduğu görülüyor (107).

Arab ve ark.'ı tarafından geliştirilen OMPS (Ovarian Malignancy Probability Score)-1 sisteminin sensitivitesi %77.9, spesifitesi %72.9'dur (115). Arab ve ark.'ı daha sonra geliştirdiği OMPS-2'nin ise sensitivitesi %64, spesifitesi %96.9 hesaplanmıştır (116). Bizim sonuçlarımız OMPS-1'in sensitivite ve spesifitesinden yüksek, OMPS-2'nin ise sensitivitesinden yüksek, spesifitesinden düşük bulunmuştur.

Bizim geliştirdiğimiz ATATÜRK puanlama sisteminin genel olarak diğer sistemlerle karşılaştırıldığında sensitivitesinin yüksek, spesifitesinin ise düşük olduğu görülse dahi malign ovaryan kitle şüphesi olan olguların özellikle jinekolojik onkoloji merkezlerinde opere edilmelerinin sağkalımı arttırdığının bilinmesi nedeniyle preoperatif dönemde malignite olma olasılığı yüksek olguların saptanması ve ilgili merkeze yönlendirilmesinin avantajı göz önünde bulundurulduğunda sensitivitesi yüksek puanlama sisteminin avantajı ortaya çıkmaktadır. Spesifitenin düşük olması nedeniyle

fazladan benign olgulara malign ön tanısı konabilir, bu hastada anksiyete oluşturabilir, fakat maligniteyi atlamak daha kötü sonuçlar doğurabilir. Bu nedenle yeni oluşturduğumuz ATATÜRK puanlama sisteminin ovaryan/adneksiyel/pelvik kitlesi olan olgularda preoperatif malignite riskinin belirlenmesi açısından klinikte kolay kullanılabilir, ucuz, basit ve sensitivitesi yüksek bir puanlama sistemi olduğunu düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

Over kanseri jinekolojik malignitelerin içerisinde mortalitesi en yüksek kanserdir. Over kanserinin erken evrede saptanması ve hastaların yeterli tedaviye ulaşması hastalığın mortalite oranlarını azaltması açısından önemlidir. Bu nedenle adneksiyel kitlesi olan hastalarda maligniteyi öngörme gücü yüksek testlerin geliştirilmesi gerekir. Görüldüğü üzere literatürde çok fazla sayıda geliştirilmiş, ideal performansa yaklaşılsa da henüz ideal güce sahip yani hem sensitivitesi hem spesifitesi yüksek bir puanlama sistemi ve test elde edilememiştir. Literatürdeki sistemler, modeller veya testlerin sensitivitesi %70 ile 90 arasında değişirken spesifiteleri yaklaşık %75-95 arasında değişmektedir. Bizim çalışmamız sonucunda geliştirdiğimiz modelde ise hem sensitivite hem de spesifite %80'ler civarında saptanmıştır ve ideal olmasa dahi %83 sensitivite ile amaca yönelik olarak kullanılabilir bir model olarak karşımıza çıkmaktadır. Ancak bu yeni puanlama sisteminin rutin klinik pratikte geçerliliğinin farklı çalışmalarla desteklenmesi gerekir.

## KAYNAK

1. Hoffman BL. Chapter 9 Pelvic Mass. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM (eds). Williams gynecology, Third edition. New York, McGraw-Hill, 2016: 202-229.
2. National Cancer Institute: Ovarian epithelial cancer treatment (PDQ), 2014b. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional). Accessed January 12, 2015.
3. Schorge JO. Chapter 35 Epitelial Ovarian Cancers. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM (eds). Williams gynecology, Third edition. New York, McGraw-Hill, 2012: 735-759.
4. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas J. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(10): 922-929.
5. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997; 67:208-214.
6. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634.
7. Sanfilippo JS, Rock JA. Chapter 28 Surgery for Benign Disease of the Ovary. In: Jones HW, Rock JA (eds). *Te Lindes's Operative Gynecology*, Eleventh Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 2015:1045-1083.
8. Hall DJ, Hurt WG. The adnexal mass. *J Fam Pract* 1982; 14(5): 135.
9. Brown MF, Hebra A, McGeehin K, et al. Ovarian masses in children: a review o 91 cases o malignant and benign masses. *J. Pediatr Surg* 1993; 28(7): 930.

10. Stepanian M, Cohn DE. Gynecologic malignancies in adolescents. *Adolesc Med Clin* 2004; 15: 549–568.
11. Gray-Swain MR, Peipert JF. Pelvic inflammatory disease in adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2006; 18: 503–510.
12. Hillard PA. Chapter 14 Benign Diseases of the Female Reproductive Tract. In: Berek SJ (eds). *Berek and Novak's Gynecology, Fifteenth Edition*. Philadelphia, Lipincott Williams and Wilkins, 2012: 697-797.
13. Yüce K, Dursun P. Adneksiyel kitle ve erken ovaryan kanser. In: *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, Ayhan A, (Çeviri editörü). *Clinical Gynecologic Oncology*, DiSaia PJ, Creasman WT (Ed). 6. Baskı, Ankara, Güneş Kitabevi, 2003; 10: 259-288.
14. International Agency for Research on Cancer, *Cancer Incidence and Mortality Worldwide in 2012*. <http://globocan.iarc.fr>
15. Ayhan A, Alyazıcı İ. Malign Epitelyal Over Kanseri. In: Günalp S, Yüce K (Eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*, 3. baskı. Ankara, Güneş kitabevi, 2014; 70: 828-838
16. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, et al. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer *Int J Cancer* 2003; 104:228.
17. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, et al. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004; 160:1070.
18. Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, et al. Incidence of ovarian cancer of Grand multiparous woman: A population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 2006; 103:207.
19. Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: A case-control study in a low incidence population. *Gynecol Oncol* 2003; 89: 318.
20. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 363.

21. Goodman MT, Howe HL, Tung KH, et al. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 2003; 97: 2676.
22. Quirk J, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol*, 2005; 97:519.
23. Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al. Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 2000; 11: 111.
24. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer: A prospective study. *JAMA* 1993; 270: 2813.
25. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer: A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993;71 (Suppl 2): 582-588.
26. Schmeler KM, Lynch HT, Chen LM, et al. Prophylactic surgery to reduce the risk of gynecologic cancers in the Lynch syndrome. *N Engl J Med*, 2006; 354:261-269.
27. American College of Obstetricians and Gynecologists: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. Practice Bulletin No. 103, April 2009, Reaffirmed 2013.
28. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol*, 2005; 97:519.
29. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.
30. Schorge JO. Chapter 36: Ovarian Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM (eds). *Williams gynecology*, Third edition. New York, McGraw-Hill, 2012: 760-778.
31. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology: Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014; 124(1):1.
32. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, et al: Carcinoma of the ovary. FIGO 26<sup>th</sup> Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Obstet*

Gynecol, 2006; 95(Suppl 1): S161.

33. Bozkaya H, Güven S. Jinekolojik kanserlerde Tarama. In: Ayhan A (Eds). Jinekolojik Onkoloji. 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2013; 8: 71-80.

34. Depriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, Van Nageil JR. Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997;65:408-414.

35. Yokoyama Y, Hiquchi T, Mizunumo H. The potential and problems of screening for ovarian cancer. Eur J Gynaecol Oncol 2005; 26(3): 241-243.

36. Fleischer AC. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses. In: Fleischer AC, Toy EC, Manning AF, Romero R, Lee W (eds). Sonography in Obstetrics and Gynecology. 7th ed. New York, McGraw-Hill 2011; 791-813.

37. Dede M, Ercan C.M. Tümör Markerları. In: Ayhan A (Eds). Jinekolojik Onkoloji. 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2013; 9: 81-89.

38. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, Williams C, Xu JL, Church TR, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol. 2009; 113(4): 775-782.

39. Skates SJ. Ovarian cancer screening: development of the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) and ROCA screening trials. Int J Gynecol Cancer 2012; 22: 24-26.

40. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, Ryan A, Burnell M, Sharma A, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers; results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009; 10: 327-340.

41. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, et al. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. Biol Reprod 1991; 45: 350-357.

42. Molina R, Escudero JM, Auge JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian

cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011; 32: 1087-1095.

43. Zheng H, Gao Y. Serum HE4 as a useful biomarker in discriminating ovarian cancer from benign pelvic disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2012; 22: 1000-1005.

44. Hellstrom 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.

45. Moore RG, McMeekin S, Brown K, DiDivestro P, Miller MC, Allard W. J, et al. A novel multipl marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112(1): 40-46.

46. Escudero JM, Auge JM, Filella X, et al. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem* 2011; 57: 1534-1544.

47. Drapkin R, Von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005; 65:2162-2169.

48. Scambia G, Benedetti P, Baiocchi G. CA 153 serum levels in ovarian cancer. *Oncology* 1998; 45: 263-267.

49. Kawai M, Kano T, Kikkawa F, Morikawa Y, Oguchi H, Nakashima N, et al. Seven tumor markers in benign and malignant germ cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 1992; 45(3): 248-253.

50. Watrowski R, Heinze G, Jäger C, Forster J, Zeillinger R. Usefulness of the preoperative platelet count in the diagnosis of adnexal tumors. *Tumour Biol* 2016; 37(9): 12079-12087.

51. Bakacak M, Serin S, Ercan O, Kostu B, Bostanci MS, Bakacak Z, Kiran H, Kiran G. Utility of preoperative neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios to distinguish malignant from benign ovarian masses. *J Turk Ger Gynecol Assoc* 2016; 17: 21-25.

52. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in chinese women with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16: 933–939.
53. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1986; 67(3): 414-416.
54. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay İ, Dede M, Karaşahin E, Yenen MC, Başer İ. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol* 2011; 22(3): 177–182.
55. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2008; 108(2): 402-408.
56. Wu L, Dai ZY, Qian YH, et al. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22:1106-1112.
57. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *British journal of cancer* 2009; 100: 1315-1319.
58. Moszynski R, Szubert S, Szperek D, Michalak S, Krygowska J, Sajdak S. Usefulness of the HE4 biomarker as a secondline test in the assessment of suspicious ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* 2013; 288(6): 1377-1383.
59. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al. Evaluation of HE4, CA 125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J* 2016; 31(5): 336–344.
60. Ömeroğlu İ, Aşıcıoğlu O, Oflu G, Temizkan O, Özsoy S, Adan R, Aşıcıoğlu BB, Odacılar AŞ. Preoperatif Tümör Markır Seviyelerinin Adneksiyel Kitlelerde Malignite ve Yayılımı Belirlemedeki Etkinliği. *Ş.E.E.A.H. Tıp Bülteni* 2014; 48(2):113-118

61. Schutter EM, Davelaar EM, Van Kamp GJ, Verstraeten RA, Kenemans P, Verheijen RH. The differential diagnostic potential of a panel of tumor markers (CA 125, CA 15-3, and CA 72-4 antigens) in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2002; 187(2):385-392.
62. 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: 147-154.
63. Jeschke U, Wiest I, Schumacher AL, Kupka M, Rack B, Stahn R, et al. Determination of MUC1 in sera of ovarian cancer patients and in sera of patients with benign changes of the ovaries with CA 15-3, CA27.29, and PankoMab. *Anticancer Res* 2012; 32: 2185-2189
64. Roman LD, Muderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? *J Reprod Med* 1998; 43: 403-407.
65. Ashour AA, Verschraegen CF, Kudelka AP, Kavanagh JJ. Paraneoplastic syndromes of gynecologic neoplasms. *J Clin Oncol* 1997; 15: 1272-1282.
66. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1011-1023.
67. Cullis J. Anaemia of chronic disease. *Clin Med* 2013; 13: 193-196.
68. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Ann Oncol* 2010; 21: 167-172.
69. Seo KH, Lee HS, Jung B, et al. Estrogen enhances angiogenesis through a pathway involving platelet-activating factor-mediated nuclear factor-kappaB activation. *Cancer Res* 2004; 64: 6482-6488.
70. Yasuda Y, Fujita Y, Masuda S, et al. Erythropoietin is involved in growth and angiogenesis in malignant tumours of female reproductive organs. *Carcinogenesis*, 2002; 23: 1797-1805.
71. Acs G, Xu X, Chu C, Acs P, Verma A. Prognostic significance of erythropoietin expression in human endometrial carcinoma. *Cancer* 2004; 100: 2376-2386.

72. Kai H, Kitadai Y, Kodama M, Cho S, Kuroda T, Ito M, et al. 2005. Involvement of proinflammatory cytokines IL-1beta and IL-6 in progression of human gastric carcinoma. *Anticancer Research* 2005; 25: 709–771.
73. Antonioli L, Blandizzi C, Pacher P, Hasko G. Immunity, inflammation and cancer: a leading role for adenosine. *Nat Rev Cancer* 2013; 13: 842-857.
74. Cao Y, Liu Q. Therapeutic targets of multiple angiogenic factors for the treatment of cancer and metastasis. *Adv Cancer Res* 2007; 97: 203-224.
75. Burger RA. Overview of anti-angiogenic agents in development for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2011; 121: 230-238.
76. Gavalas NG, Lontos M, Trachana SP, et al. Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 15885-15909.
77. Van Rossum AP, Vlasveld LT, Vlasveld IN, et al. Granulocytosis and thrombocytosis in renal cell carcinoma: a pro-inflammatory cytokine response originating in the tumour. *Neth J Med*, 2009; 67: 191-194.
78. Cho H, Hur HW, Kim SW, Kim SH, Kim JH, Kim YT, et al. Pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment. *Cancer Immunol Immunother* 2009; 58: 15-23.
79. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357: 539-45.
80. Templeton AJ, McNamara MG, Seruga B, Vera-Badillo FE, Aneja P, Ocana A, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in solid tumors: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014; 106(6): dju 124
81. Kokcu A, Kurtoglu E, Celik H, Tosun M, Malatyalioglu E, Ozdemir AZ. May the platelet to lymphocyte ratio be a prognostic factor for epithelial ovarian cancer? *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 9781-9784.
82. Topcu HO, Guzel AI, Ozer I, Kokanali MK, Gokturk U, Muftuoglu KH, et al. Comparison of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios for predicting

malignant potential of suspicious ovarian masses in gynecology practice. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15: 6239-6241.

83. Yildirim M, Demir Cendek B, Filiz Avsar A. Differentiation between benign and malignant ovarian masses in the preoperative period using neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios. *Molec Clin Oncol* 2015; 3: 317–321.

84. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, et al. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.

85. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008; 31:681–690.

86. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, Savelli L, Fischerova D, Froyman W, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214(4):424-437.

87. Prömpeler HJ, Madjar H, Sauerbrei W, et al. Diagnostic formula for the differentiation of adnexal tumors by transvaginal sonography. *Obstet Gynecol* 1997; 89: 428–433.

88. Amor F, Vaccaro H, Alcázar JL, et al. Gynecologic imaging reporting and data system: a new proposal for classifying adnexal masses on the basis of sonographic findings. *J Ultrasound Med* 2009; 28: 285–291.

89. Amor F, Alcázar JL, Vaccaro H, et al. GI-RADS reporting system for ultrasound evaluation of adnexal masses in clinical practice: a prospective multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 450–455.

90. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, et al. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78: 70–76.

91. Sinha A, Drews F, Lim K, Pugh N. Retrospective analysis of suspicious pelvic masses using the Pelvic Mass Index (PMI) scoring system from 2007 to 2014. *Eur J Obstet*

Gynecol Reprod Biol 2016; 201: 79-84.

92. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103: 826-31.

93. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk of malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999; 93(3): 448-52.

94. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol* 2009; 144: 163-167.

95. Insin P, Prueksaritanond N. Evaluation of four Risk of Malignancy Indices (RMI) in the preoperative diagnosis of ovarian malignancy at Rajavithi hospital. *Thai Journal of Obstetrics and Gynaecology* 2013; 21: 163-175.

96. Yamamoto Y, Tsuchida A, Ushiwaka T, et al. Comparison of 4 Risk-of-Malignancy Indexes in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses: A prospective study. *Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer* 2015; 7: 8-12.

97. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay İ, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol.* 2011; 22(3): 177–182.

98. Campos C, Sarian LO, Jales RM, et al. Performance of the Risk of Malignancy Index for discriminating malignant tumors in women with adnexal masses. *J Ultrasound Med.* 2016; 35(1): 143-152.

99. Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100: 927–931.

100. Abraham J. OVA1 test for preoperative assessment of ovarian cancer. *Community Oncology* 2010; 7(6): 249-251.

101. Tekkeşin N. Over Kanserinde Tanıyı Kolaylaştıran Yeni Belirteçler: OVA1 ve ROMA. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2014; 12(1): 57-63.

102. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstet Gynecol.* 2011; 117:1289–1297.
103. Wei SU, Li H, Zhang B. The diagnostic value of serum HE4 and CA 125 and ROMA index in ovarian cancer. *Biomed Rep* 2016; 5(1): 41-44.
104. Dayyani F, Uhlig S, Colson B, et al. Diagnostic performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm against CA 125 and HE4 in connection with ovarian cancer: A meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2016; 26(9): 1586-1593.
105. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, et al. Evaluation of HE4, CA 125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2012; 127(2): 379-383.
106. Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer* 2015; 25(5): 809-814.
107. Karlsen MA, Høgdall EV, Christensen IJ, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA 125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer: an international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 640–646.
108. Høgdall E. Approaches to the detection of ovarian cancer. *Scand J Clin Lab Invest Suppl.* 2016; 245: 49-53.
109. Yoshida A, Derchain SF, Pitta DR, Andrade LA, Sarian LO. Comparing the Copenhagen Index (CPH-I) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA): Two equivalent ways to differentiate malignant from benign ovarian tumors before surgery? *Gynecol Oncol.* 2016; 140(3): 481-485.
110. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. International Ovarian Tumor Analysis Group. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor

Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794–8801.

111. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, et al. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol* 2013; 129(2): 377-383.

112. Kaijser J, Sayasneh A, Van hoorde K, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumors using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 449-462.

113. Timmerman D, Verrelst H, Bourne TH, et al. Artificial neural network models for the preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13: 17–25.

114. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014; 349: g5920.

115. Arab M, Yaseri M, Farzaneh M, et al. The construction and validation of a new ovarian malignancy probability score (OMPS) for prediction of ovarian malignancy. *Iranian J Cancer Prev* 2010; 3: 132-138.

116. Arab M, Honarvar Z, Hosseini-Zijoud SM. Ovarian Malignancy Probability Score (OMPS) for appropriate referral of adnexal masses. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(20): 8647-8650.

## ÖZGEÇMİŞ

Ülviyye İSMAYILOVA 1987 yılında Azerbaycan'da doğdu. İlk, orta, lise öğrenimini Azerbaycan'da tamamladı. 2005 yılında girdiği Azerbaycan Tıp Üniversitesinden 2011 yılında mezun oldu. 2012 yılından beri Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evli ve bir çocuğu vardır.

