

ANKARA NUMUNE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN BENİGN-MALİGN AYRIMINDA
FDG PET KULLANILMASININ YERİ ve HİSTOPATOLOJİK
BULGULARLA KARŞILAŞTIRILMASI**

DR. ÖZHAN ÖZDEMİR

Tez Danışmanı: Doç.Dr.Ferit Saraçoğlu

UZMANLIK TEZİ

ANKARA-2007

ÖNSÖZ

Eğitimime yaptğı büyük katkılarından ve asistanlığım süresince esirgemediğı ilgi ve desteklerinden dolayı ve de hayatımın dönüm noktalarında atmış olduğı çok değerli imzalarından dolayı şefim Doç. Dr. Ferit Saraçoğlu'na teşekkürü borç bilirim.

Asistanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Klinik Şef Yardımcılarına, Başasistanlara, Uzman Doktorlara, birlikte çalıştığımız ve herbirini sevgiyle anacağım asistan arkadaşlarıma, tüm ebe, hemşire, anestezi teknisyeni, eczacı, laborant, yardımcı sağlık personeli ve hastalarımıza teşekkür ederim.

Tezimin her aşamasındaki sabır ve desteğinden dolayı eşim Dr.Şeyda Özdemir ve doğumu ile beraber bana uğur getiren biricik kızım Azra'ya şükranlarımı sunarım.

Gönülleri daima benimle olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim ve gurur duyduğum aileme de sonsuz saygı ve sevgilerimle.....

Dr.Özhan Özdemir

KISALTMALAR

AFP: Alfa-Feto Protein.
β-HCG: İnsan Koryonik Gonadotropini subünit β.
BT: Bilgisayarlı Tomografi.
CEA: Karsino Embriyonik Antijen.
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.
FDG: Fluorodeoxyglucose
Genital Tbc: Genital Tüberküloz.
GIS: Gastrointestinal Sistem.
LDH: Laktat Dehidrogenaz.
LPA: Lizofosfatidik Asit.
MR: Manyetik Rezonans Görüntüleme.
NPD: Negatif Prediktif Değer.
PET: Pozitron Emisyon Tomografi.
PID: Pelvik Enflamatuar Hastalık.
PKOS: Polikistik Over Sendromu.
PPD: Pozitif Prediktif Değer.
RDUSG: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi.
RI: Rezistans İndeks
TAUSG: Transabdominal Ultrasonografi.
TVUSG: Transvaginal Ultrasonografi.
USG: Ultrasonografi.

ÖNSÖZ	i
KISALTMALAR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	4
I)Adneksiyal Kitleler	4
A) <i>Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler</i>	5
B) <i>Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler</i>	5
1)Jinekolojik Organ Kaynaklı Kitleler	5
2)Jinekolojik Organ Kaynaklı Olmayan Kitleler	8
C) <i>Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler</i>	8
II)Benign Ovaryan Kitleler	9
A) <i>Neoplastik Olmayan Kitleler</i>	9
1)Fonksiyonel Over Kistleri	9
2)Hiperplaziler.....	11
3)Diğerleri	11
B) <i>Neoplastik Kitleler</i>	12
1)Epitelyal Tümörler	12
2)Seks Kord - Stroma Kaynaklı Tümörler	14
3)Germ Hücreli Tümörler	14
III)Malign Ovaryan Kitleler	15
A) <i>İnsidans ve Epidemiyoloji</i>	15
B) <i>Histopatolojik Sınıflama</i>	16
1)Malign Epitelyal Over Tümörleri	18
2)Germ Hücreli Malign Over Tümörleri	20
3)Seks Kord - Stroma Kaynaklı Malign Tümörler	23
4)Metastatik Tümörler	25
C) <i>Prognostik Faktörler</i>	26

IV)Adneksiyal Kitlelerde Tanı	28
<i>A)Öykü ve Pelvik Muayene</i>	28
<i>B)Tümör Belirteçleri</i>	28
<i>C)Ultrasonografi (USG)</i>	31
<i>D)BT, MRI PET</i>	32
V)Adneksiyal Kitlelerde Tarama	35
VI)Pozitron Emisyon Tomografisi	35
<i>A)Genel Bilgiler</i>	35
<i>B)F-18 FDG Görüntüleme</i>	38
<i>C)F-18 FDG uptake'inin Histopatoloji İle İlişkisi</i>	41
YÖNTEM VE GEREÇ	46
BULGULAR	48
TARTIŞMA	51
SONUÇ	56
KAYNAKLAR	61

GİRİŞ

Over kanseri, jinekolojik malignansiler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip kanser türüdür.^{1,2} Over kanserindeki en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın evresidir.³ Son 20–30 yılda tıp alanında yaşanan birçok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi %47 düzeylerinde kalmıştır. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır.⁴ Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır.

Adneksiyal kitleler, hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır ve %90'ı benign karakterlidir.⁵ İlerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyal kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Bu insidans 40 yaş altında 0,4-8,9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır.⁶

Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpable over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi.⁷ Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi, cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesindeki artış asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyal kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bu testlerden bazıları ultrasonografi (USG) ve serum CA-125'dir. USG,

morfolojik indeks kullanıldığında duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %73 olarak iyi tanımlanmıştır.⁸ Serum CA-125 ise over kanserlerinin %80'inde yükselmektedir ve cut-off değeri olarak 30 U/ml kullanıldığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %75 olarak bilinmektedir.⁹

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) tercih edilmelidir.¹⁰ Büyük kitlelerin TAUSG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Sassone ve ark'ı, 1991 yılında, geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile overin malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile skorlama sistemini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, septanın özellikleri ve lezyonun ekojenitesi temeline dayanmaktadır. Elde edilen puanlar ile tümörün özellikleri ortaya konmakta ve kabul edilebilir bir doğrulukta malign tümörler benign tümörlerden ayırt edilebilmektedir.¹¹ Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

Transvajinal B-mode ultrasonografi ile yapılan görüntüleme asemptomatik adneksiyal kitlelerin teşhisinde daha kesinlik teşkil etmektedir, fakat fonksiyonel kistler, benign neoplazmalar, borderline maligniteler ve malign over tümörleri arasında net bir ayrımın yapılması bazen mümkün olmayabilir.¹²⁻¹⁵ Bazı çalışmalarda, renkli akım Doppler USG (RDUSG)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir. Ancak kanıta dayalı tıp açısından incelendiğinde, RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesindeki rolü henüz anlaşılmış değildir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ispatlanmış morfolojik görüntüleme şekilleri olmalarına rağmen adneksiyal kitlelerin malignite potansiyelinin belirlenmesinde ve küçük tümör depozitlerinin tespitinde kullanımı sınırlıdır.¹² MR görüntülemedeki ilerlemeler sayesinde teşhis süreçlerinde gelişmeler meydana gelmiştir. Bu yüzden MR görüntüleme, US yöntemi ile belirlenen fakat sınıflandırılmayan adneksiyal kitleleri tanımlamaya yardımcı bir araç olarak önerilir¹⁶⁻²¹ Kurtz ve ark'nın

çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MR'nın, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir.²² Grab ve ark'ı ise USG'nin, malign-benign ayrımında MR ve BT'ye göre aynı özgüllüğe sahip ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün artabileceğini belirtmektedir.²³

Ayrımın tam olarak yapılamadığı ve sonografik olarak malignite şüphesi uyandıran durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır.¹⁴ Adneksiyal tümörün sadece fonksiyonel odaklı olması halinde cerrahi müdahale gereksizdir, fakat tümör malignse ve adneksiyal kitle over koruyucu cerrahiyle çıkarılıyorsa tümörün parçalanma ve hücrelerin peritoneal boşluğuna yayılma riski bu metodun en büyük dezavantajıdır.^{3,24} İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır.²⁵ Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir.^{26,27} Bu yüzden asemptomatik adneksiyal kitlelerin teşhisine yardımcı olan noninvaziv diagnostik bir yöntem laparoskopi/laparotomi gerekliliğini belirlemede klinik açıdan oldukça yararlı olabilir.

Positron emisyon tomografi (PET), fluorodeoxyglucose (FDG) ile FDG metabolizmasını tanımlar ve çeşitli tümörlerin malignite potansiyellerinin tespit edilmesinde kullanılır.²⁸ Over karsinomlarını ve rekürren hastalıkları belirlemede bu yöntemin sensitivitesi %83-%86 arasında olduğu gösterilmiştir.^{1,29-31} Yalnızca az sayıda benign adneksiyal kitlelerin saptanmış olmasından dolayı spesifite daha problem teşkil etmektedir. Benign ovaryan lezyonlarda inflamatuvar süreçlere bağlı olarak spesifite düzeyi %54 ve %86 arasında değişir.^{1,30,31}

Çalışmamızın amacı, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilecek olan hastalarda PET CT'nin prospektif olarak araştırılarak, postoperatif histolojik bulgularla karşılaştırılması ve PET'in adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesi ve yönetimindeki yerinin tartışılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

I) ADNEKSİYAL KİTLELER

Adneksler; overler, tuba uterinalar, ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de en sık ovaryan kökenli olmaktadır. Adneksiyal bir kitle jinekolojik orjinli olabileceği gibi, üriner sistem veya gastrointestinal sistemden de köken alabilir.³²

Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflanması **tablo 1**'de izlenmektedir.

Tablo 1: Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması.³³

<u>Adneksiyal Kitle</u>	<i>Jineolojik Organ Kaynaklı</i>	<i>Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan</i>
<i>Non Neoplastik</i>	1) Ovaryan a) Fizyolojik kist b) Folikül kisti c) Korpus luteum d) Teka lutein kisti e) Gebelik luteoması f) Polikistik over g) Enflamatuvar kist 2) Ovaryan Kaynaklı Olmayan a) Ektopik gebelik b) Konjenital anomali c) Embriyonik kalıntı d) Pyosalpenks/Hidrosalpenks	1) Appendiks Apsesi 2) Divertiküloz 3) Barsak Omentum Adezyonları 4) Peritoneal Kist 5) Rektosigmoidde feçes 6) Dolu mesane 7) Pelvik börek 8) Urakal kst 9) Anterior sakral meningesel
<i>Neoplastik</i>	1) Ovaryan 2) Ovaryan kaynaklı olmayan a) Leiomyoma b) Paraovaryan Kist c) Endometrial karsinom d) Tubal karsinom	1) Karsinom a) Sigmoid kolon kaynaklı b) Çekum kaynaklı c) Appendiks kaynaklı d) Mesane kaynaklı 2) Retroperitoneal karsinom

Adneksiyal kitleler, kadın hayatının değişik dönemlerinde farklı sıklıkta gözlenmektedir. (Tablo 2)

Tablo 2: Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması.³⁴

Dönem	Adneksiyal Kitle (sıklık sırasına göre)
Çocuk (0-10 y)	1.Fonksiyonel over kisti 2.Germ hücreli tümör
Pubertal (11-15 y)	1.Germ hücreli tümör
Adelösan (16-20 y)	1.Fonksiyonel over kisti 2.Gebelik 3.Matür kistik teratom 4.Obstruktif vajinal ve/veya uterin anomaliler 5.Epitelial over tümörleri
Reprduktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 4. Epitelial Over Tümörleri
Premenapozal	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Epitelial Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenapozal	1. Ovaryan Tümörler (Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümörü veya Enflamatuvar Hastalıkları 3. Metastazlar

A) Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler

Küçük çocuklara oranla adölesanlarda malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matür kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen ovaryan neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur.³⁵ Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin %35'i maligndir.³⁵ 9 Yaştan küçük kızlarda görülen ovaryan neoplazmların yaklaşık %80'i malign bulunmuştur.^{36,37} Malign tümörlerden ise en sık disgerminom görülür.³⁸

B) Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler

1) Jinekolojik Organ Kaynaklı Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğunun bu yaş grubunda görülmesine karşın, sevindirici olarak çok büyük kısmı benignidir. Sıklıkla over kaynaklıdır. Bu dönemde adneksiyal kitle sıklığını saptamak, primer tedavi şeklinin cerrahi

olmaması sebebiyle zordur. Kitleler uterus, over, tuba, barsak, mezenter, çekum ya da üriner sisteme ait olabilir.³⁴

Ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayırırda TVUSG'nin kullanımı çok önemli yer tutar. TVUSG, laparoskopi veya laparotomi öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir. (**Tablo 3**)

Tablo 3: Doğurganlık döneminde adneksiyal kitle olarak tanımlanabilen durumlar.³⁹

Organ	Kistik	Kompleks
Over ve tuba	Tümüyle Kistik Fizyolojik over kistleri Kistadenomlar Hidrosalpenks Endometriyoma Paraovaryan Kist Morgagni Hidatid Kisti Multiple Endometriyoma Multilpe folikül kisti Septalı Kistadenom / Karsinom Müsinöz Seröz Papiller	Baskın olarak Kistik Kistadenomlar Tuboovaryan Abse Ektropik Gebelik Matür Kistik Teratom Baskın olarak Solid Kistadenomlar Germ Hücreli Tümör
Uterus	Bikornuat uterus intrauterin gebelik	Saplı / İntraligamenter myom
Barsak	Gaz veya feçes ile dolu çekum - sigmoid kolon	Divertikülit İleit Apendisit Kolon kanseri
Çeşitli	Dolu mesane Pelvik böbrek Mezenter kisti Urakal kist	Batın duvarında hematoma / abse Retroperitoneal neoplaziler

Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür. Hernandez ve ark'ı 30 yaş altı kadınlarda malignite görülme oranını %10 olarak bulmuşlar ve bunlarında düşük malignite potansiyelli olduklarını bildirmişlerdir.⁴⁰

a.Uterin Kitleler:

Gebelik, uterusu büyüten sebepler arasında daima düşünölmelidir. Üreme çağında pelvik kitle ile gelen bir kadında gebelik tanısı kesinlikle dışlanmalıdır. Uterusun en sık neoplazmı olan leiomyomlar sıklıkla submukozal, intramural veya subserozal yerleşimlidir. Ligamentum latum içinde, ince bir pedinköl ile uterusu tutunmuş olanları kitlenin adneksiyal olabileceğı konusunda yanılgıya yol açabilir.

b.Ovaryan Kitleler:

Ovaryan tümörlerin 2/3'ü doğurganlık döneminde (20-44 yaş) görülür.⁴¹ Bunların %80-85'i benign olup 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir.³⁴

Koonings ve ark'na göre doğurganlık çağında, neoplastik ovaryan kitlelerden en sık göröleni matür kistik teratomdur (50 yaş altı kadınlarda tüm benign tümörlerin %66'sı).⁴²

Epitelyal tümörler bu grubun %20'sini oluşturmaktadır. Matür kistik teratomların (dermoid kist) %80'den fazlası reproduktif dönemde görülür ve ortalama yaş 30'dur.⁴³

Epitelyal tümör riski yaşla artar ve en sık seröz kistadenom gözlenir. Seröz kistadenomlar %20-25 malign olurken, genelde benignir. Müsinöz kistadenomların %5-10'u maligndir. Malign kistik neoplazmlar sıklıkla seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

Overin benign solid tümörleri genellikle bağ dokusu kaynaklıdır (fibroma, tekoma veya Brenner tümörü gb.) ve çeşitli boyutlarda olabilirler. Malign solid neoplazmlar çoğunlukla ovaryan kistadenokarsinomlardır veya diğer bölgelerin metastatik tümörlerdir.

Overin gerçek bir neoplazmı (seröz / müsinöz kistadenom, matür kistik teratom vb.) takipte spontan olarak gerilemez. Bu benign lezyonların malign neoplazmların öncüsü olup olmadığı sorusu henüz tam olarak cevaplanmamıştır. Son 20 yılda ovaryan kistlere uygulanan cerrahi girişim insidansının artmasına rağmen ovaryan kanser insidansının azalmaması bu konuda daha çok çalışmanın gerekli olduğunu düşündürmektedir.

c.Tubal Kitleler:

Genellikle enflamatuvar hastalıklara veya ektopik gebeliğe ikincil olarak gelişir. Salpenjitin ilerlemesi ile birlikte overler de olaya dahil olur ve tuboovaryan abseler oluşur.

Adneksiyal bölgede kistik bir kitle, ovaryan ya da tubal kaynaklı olmayabilir, bunun embriyolojik artıklardan oluşabileceği unutulmamalıdır. Paraovaryan kistler genellikle ünilocülerdir ve aynı taraf overi de çoğu olguda net olarak izlenmektedir. Fallop tüpü kanseri nadiren görülür ve genellikle tesadüfen saptanır. Sıklıkla preoperatif tanı ovaryan neoplazmdır.

2) Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan Adneksiyal Kitleler

a.GİS Kaynaklı Kitleler:

Adneksiyal kitle ile en sık karışan GİS kaynaklı kitle, sigmoid kolon veya çekumda bulunan ve pelvik muayenede yumuşak, hareketli, tübüler kitle olarak palpe edilen fekal materyaldir. Divertikülit, apandisit ve periapendiküler abse, rejyonel enterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilir. Kolorektal kanserler %60-70 solda, çekum kanseri sağda adneksiyal kitle olarak ortaya çıkabilir ve uygun radyolojik ve endoskopik incelemelerle tanıya gidilebilir.

b.Diğer:

Dolu bir mesane orta hatta 10 cm çapa kadar ulaşabilir ve ovaryan kitle izlenimi verebilir. Pelvik böbrek adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında nadir de olsa akılda tutulmalıdır. Retroperitoneal hastalıklar pelvik muayenede kitle olarak palpe edilebilir. Retroperitoneal sarkom, lenfoma, sakrokoksigeal teratom adneksiyal kitle olarak düşünülebilir.

C) Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler

Bu dönemde tüm adneksiyal kitleler dikkatle değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda overler küçülür ve sessiz hale gelir.

Geç postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrayarak yaklaşık 1,5x1x0,5 cm boyutlarına gelir. Bu nedenle postmenopozal palpabl over

varlığı altta yatan malign neoplaziyi akla getirmelidir. Bazı yazarlara göre postmenopozal palpabl overi olan ve ooforektomi yapılan kadınların sadece %10'unda malign neoplazm bulunmaktadır.

Sıklıkla benign bir ovaryan neoplazi görülmektedir, benign lezyonlar arasında da en sık fibrom veya Brenner tümörü görülür.⁴⁴

Nardo ve ark'ı; 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan üniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde bir değişme olmadığı sürece takip edilebileceğini bildirmişlerdir.⁴⁵

Shalev ve ark'ı, kompleks kisti olmayan ve CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı operatif laparoskopi ile tedavi etmişler ve hepsini benign bulmuşlardır. Aynı süre içinde kompleks kisti olan ve CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi uygulanmış, bunların 23'ünde malign lezyon bulunmuştur.⁴⁶

Bu çalışmalar sonucunda postmenopozal kist büyüklüğü, malignite potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali yüksektir.⁴⁴

Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında assit izlenmesi halinde malignite düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125, postmenopozal hastalarda USG ve klinikle birlikte değerlendirilince sensitif bir test olarak kabul edilmelidir. BT ve MR, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır.³⁴

II) BENİNG OVARYAN KİTLELER

Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması **Tablo 4'**de izlenmektedir.

A) Neoplastik Olmayan Kitleler

1) Fonksiyonel Over Kistleri

Overin benign neoplastik olmayan kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta folikül kisti, korpus luteum ve teka-lutein kistleri bulunmaktadır.

a.Folikül Kisti:

Fonksiyonel over kistleri arasında en sık görülenidir. Boyutları genelde 3 - 8 cm arasındadır ve pelvik muayenede tesadüfen saptanırlar.

b. Korpus Luteum:

Korpus luteum boyutunun 3 cm'yi geçmesiyle kist adını alır. Hassas gebelik testlerinden önce adet gecikmesi, adneksiyal kitle ve ağrı triadı ile tanımlanan, ayırıcı tanıda ektopik gebelikten ayırt edilmesi gereken Halban sendromu'na yol açmakta idi.

Tablo 4: Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması.³⁴

Benign Ovaryan Kitleler		
<i>Neoplastik Olmayan Kitleler</i>	Fonksiyonel Kistler	*Folikül Kisti *Korpus Luteum *Teka Lutein Kisti
	Hiperplaziler	*Polikistik Over Sendromu (PKOS) *Hipertekozis *Gebelik Luteoması
	Diğer	*Endometriyozis *Tubo Ovaryan Abse veya Kompleksi *Germinal İnklüzyon Kistleri (Walthard İnklüzyonu) *Ektopik Gebelik *Paraovaryan Kistler *Peritoneal İnklüzyonlar
<i>Neoplastik Kitleler</i>		*Germ Hücreli Tümörler - Benign (Matür) Kistik Teratom - Diğer *Epitelyal Tümörler - Seröz Kistadenom - Müsinöz Kistadenom - Endometriyoid Tümör - Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör - Transisyonel Hücreli (Brenner) Tm - Kistadenofibrom * Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tm - Fibrom - Tekom - Hilus Hücreli Tümör *Mikst Tümör

c.Teka-Lutein Kisti:

Aşırı gonadotropin salgısına bağlı trofoblastik hastalıklar, ikiz gebelik, Rh uygunsuzluğu veya ovülasyon indüksiyonu amacı ile gonadotropin kullanımına bağlı ovaryan hiperstimülasyon durumlarında görülür ve hemen daima çift taraflıdır.

2) Hiperplaziler

a. Polikistik Over Sendromu (PKOS):

İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezitedir. Overler çift taraflı olarak normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeylerinde genellikle çapları 1 cm'yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur.

b. Hipertekozis:

Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu gelişmektedir. Kitleler en fazla 7 cm çapına ulaşır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır ve bu nedenle solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.⁴⁷

c.Gebelik Luteoması:

Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır. Bazen 20 cm çapına kadar ulaşabilir, ancak gebeliğin sona ermesi ile gerileyebilir.⁴⁸

3) Diğer

c. Endometriyozis:

Endometriyal dokunun uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. Endometriyal doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içleri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur. En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak birkaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tubo-ovaryan anatomiye bozan endometriyotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır.

d. Tubo-ovaryan Abse:

Akut pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) son basamağıdır. Tanısı, PID olan hastada pelvik kitlenin saptanması ile konur. TVUSG'de görünümü oldukça heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir.

e. Germinal İnküzyon Kistleri (Walthard İnküzyonu):

Postmenopozal kadınlarda, overlerin mikroskopik incelenmesi sırasında gözlenebilir. Tekrarlayan ovülasyonlar sonucu over germinal epiteli, oluşan defekti tamir etmek üzere over içlerine doğru rejenere olur ve bu esnada kripta içinde hapsolabilir.

f. Ektopik Gebelik:

Genellikle tubal yerleşimli iken, nadir de olsa ovaryan gebelik olabilir. Ruptüre ancak kendini sınırlamış, hematoma oluşmuş ektopik gebelik heterojen görünüme sahip kitle oluşturduğundan ayırıcı tanıda tuboovaryan abse veya malign over tümörü ile karışabilir.

g. Paraovaryan Kistler:

Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir.⁴⁹ Paraovaryan tümörlerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir.⁵⁰

h. Peritoneal İnküzyon Kistleri:

Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda görülebilir. Peritoneal katlar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi ile oluşurlar.

B) Neoplastik Kitleler

1) Epitelyal Tümörler

Benign ovaryan neoplazilerin %60-80'ini oluşturmaktadırlar.

a. Kistadenomlar

Overin en sık görülen benign epitelyal tümörleridir. En sık postmenopozal dönemde görülmelerine karşın doğurganlık çağında da görülebilirler.³⁹

-Seröz Kistadenom:

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama çapları 5-15 cm kadardır, ancak seyrekte olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. %10-30 olguda kistin iç yada dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde çift taraflı olup malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (Psammoma cisimcikleri) oluşur. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu öne sürmektedir.⁴⁸

Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır. Tedavide konservatif yol tercih edilir, ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

-Müsinöz Kistadenom:

Benign ovaryan neoplazilerinin %20-30'unu oluştururlar. Seröz tümörlere göre daha az oranda çift taraflıdır (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlara ulaşırlar. İnsanda oluşabilen en büyük kistik yapıdır. Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa kadar ulaşabilirler. Genellikle multiloküler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Nadiren malign olurlar.

b) Endometriyoid Tümör

Endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometriyoid adenofibromadır.

c) Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör

Benign formları oldukça nadirdir. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzer ve endometriyoid tümörler gibi patoloji piyeslerinde tanımlanan bir tümördür.

d) Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir. Genellikle solid

kıvamdadır. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir.⁴⁸

2. Seks Kord – Stroma Kaynaklı Tümörler

a) Fibroma

Overdeki stromal hücrenin ayrımlaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır ve %2-10 oranında çift taraflı olur. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çaplarına da ulaşabilir.

b) Tekoma

Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan bu tümör, genellikle tek taraflı ve solid bir kitle olarak saptanmaktadır. Sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülmektedir. Malignite potansiyeli hemen hiç yoktur ve over boyutları genellikle değişmeden kalır.

c) Hilus Hücreli Tümörler

Leydig hücreli tümörler grubuna dahil olurlar. Over hilusu ve daha seyrek olarak stroma kaynaklıdır. Nadiren ele gelen kitle oluştururlar.

3. Germ Hücreli Tümörler

a) Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom, tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır.⁵¹

Matür kistik teratomların %80'den fazlası doğurganlık çağında, ortalama 30 yaşlarında görülür⁴³ ve Koonings ve ark'ına göre bu dönemde en sık gözlenen neoplastik over tümörüdür.⁴² Genellikle 10-15 cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak sınıflanır. Malignite oranı %1-3 dolaylarındadır ve eğer malign ise bu tümör genelde epidermoid karsinom, nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur.⁴⁸

b) Monodermal Teratomlar

Bu tümörlerde tek bir doku dominant olarak bulunmaktadır.

-Struma Ovarii:

Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir (kistik teratomların %1'i). Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir.⁵²

-Karsinoid:

Çok nadir görülmektedir (<%1) ve literatürde bugüne kadar 50 olgu bildirilmiştir. Genellikle tek taraflıdır, ancak diğer overde dermoid kist bulunabilir. Overlerin primer karsinoidleri, kesin tanı konulana kadar metastatik kabul edilmelidir. Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır ve metastaz yapmaz, metastatik olanlar ise hemen her zaman çift taraflıdır ve nüks riski fazladır. İnsular, trabeküler ve strumal tipleri vardır.

III) MALİGN OVARYAN KİTLELER

A) İnsidans ve Epidemiyoloji

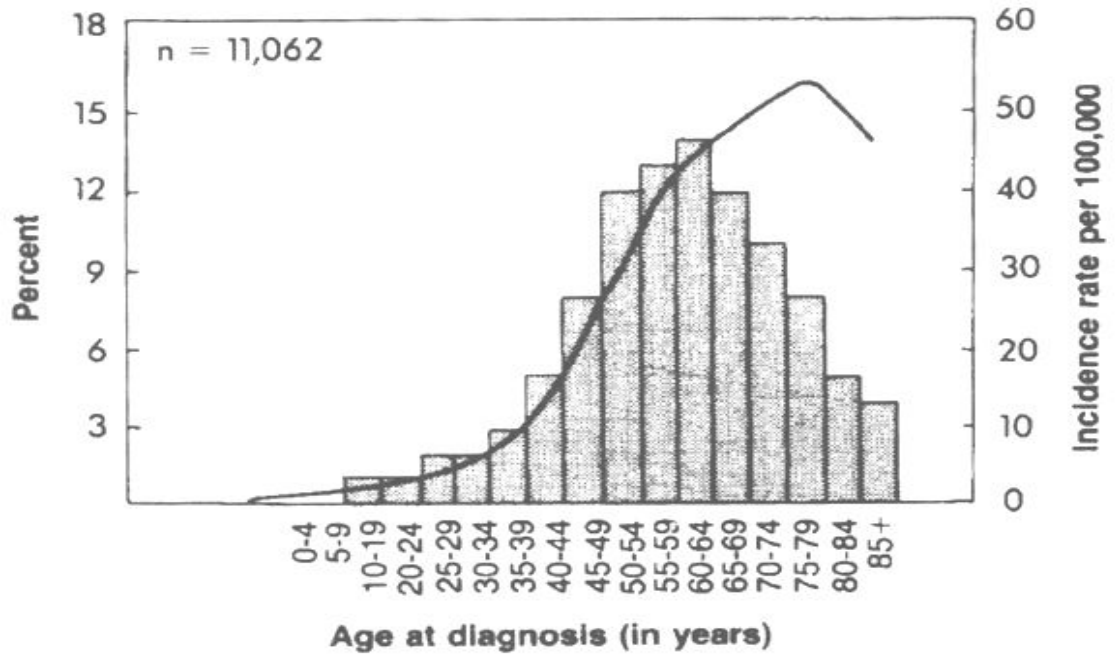
Gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir.⁵³ Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir.⁵⁴

Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı Sağlık İstatistikleri 2002'de over kanseri tüm kadın kanserleri içerisinde 4., jinekolojik kanserler içerisinde ise en sık gözlenen malignitedir ve insidansı 1,7/100000'dir.⁵⁵

Yenidoğan bir kız çocuğunun yaşam boyu over kanserinden etkilenme riski 1/70'dir (%1,4) ve bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır.⁵⁶

Over kanserinin yaşa özgü insidans hızı **şekil 1**'de de görüldüğü gibi yaşla birlikte artmaktadır. 20'li Yaşlarda 2/100000; 40-44'lü yaşlarda 15,7/100000; en yüksek değere ise 75-79'lu yaşlarda ulaşmaktadır - 54/100000 kadın.⁵⁷

Şekil 1: Over kanserinde yaşa özgü insidans hızı, 1973-1982. ⁵⁷

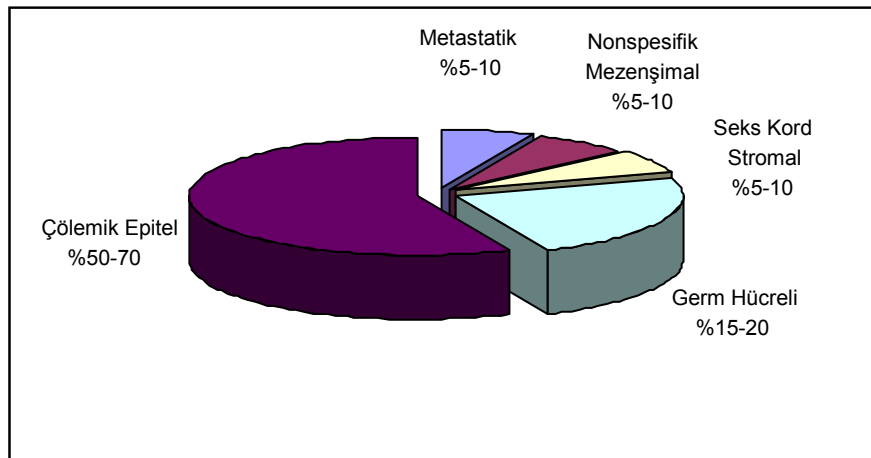


Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür.⁵⁸ Her yaşta görülebildiği gibi puberte öncesi kızlar ve postmenopozal kadınların hastalığı olarak tanımlanabilir. Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken, perimenopozal dönemde bu oran %7'dir.⁵⁹

B) Histopatolojik Sınıflama

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organdır. Bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır. **Şekil 2** ve **tablo 6**'da over kanserlerinin histopatolojik dağılımı ve sınıflaması izlenmektedir.

Şekil 2: Over kanserlerinin histopatolojik dağılımı. ⁶¹



Tablo 6: Over kanserlerinin kaynak aldıkları dokulara göre histopatolojik sınıflaması.⁶⁰

Epitelyal Tümörler (Çölom epiteli)	Seröz Müsinöz Endometriyoid Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Transisyonel Hücreli (Brenner) Mikst İndiferansiye
Germ Hücreli Tümörler	Disgerminom Endodermal Sinus Tümörü Teratom * immatür * matür * özelleşmiş (Struma Ovarii, Karsinoid vs..) Embriyonel Karsinom Poliembriyom Koryokarsinom Gonadoblastom Mikst Germ Hücreli
Seks Kord-Stromal Tümörler	Granuloza Hücreli Sertoli-Leydig Hücreli Gynandroblastom
Metastatik Over Tümörleri	Meme Kolon Mide Endometriyum Lenfoma

1) Malign Epitelyal Over Tümörleri

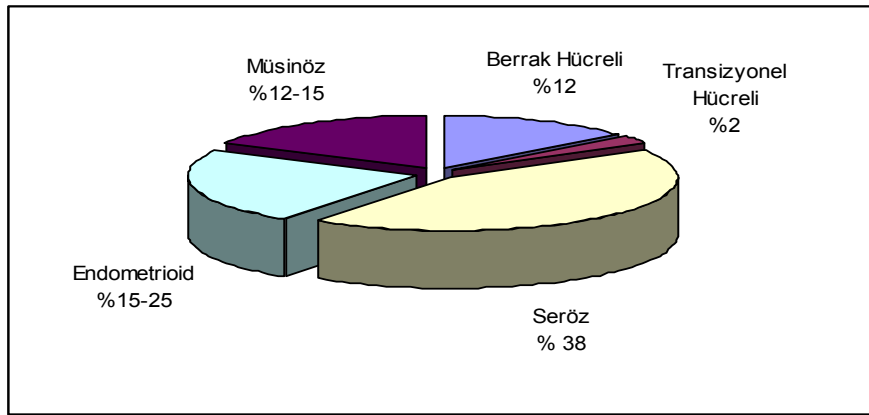
Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır.

Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelyumdan köken alır. Endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çöломik epitelyum kaynaklıdır. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu indifferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamaz ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözlemlendiği üçüncü bir grup 'borderline tümörler' olarak incelenirler.⁶²

a) Seröz Epitelyal Over Kanserleri:

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir (**Şekil 3**).

Şekil 3: Epitelyal over kanserlerinde histopatolojik tiplerin dağılımı.⁶³



50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovaryan yayılım mevcuttur. Tümörlerin %50'sinden fazlası 15 cm çapı aşar. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze, kist cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Mikroskopik olarak hücreler

tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. Olguların %80'i Psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler.

- Borderline Seröz Over Tümörleri:

Tüm ovaryan seröz tümörlerin %10'unu oluşturur. Esas yayılım yolu abdominal kaviteye implantlar şeklinde olduğundan en sık ölüm sebebi bu metastazların neden olduğu intestinal obstrüksiyon başta olmak üzere intraabdominal komplikasyonlardır.

b) Müsinöz Epitelyal Over Kanseri:

Over tümörlerinin %15'ini, over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign olur. Çift taraflı olma ihtimali %8-10'dur ve ortalama çapları 16-17 cm'dir, ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir.

- Borderline Müsinöz Over Tümörleri:

Karsinomdan ayırım, diğer borderline tümörlere göre çok daha zordur. Tümör %8-10 oranında çift taraflı olabilir.

c) Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri:

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör %30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların %20-30'unda primer endometriyal kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometriyum endometriyoid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80 iken, ovaryan endometriyoid, berrak hücreli, müsinöz, seröz ve transisyonel hücreli kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur.⁶⁴

Seyrek olarak endometriyoid kanser endometriyozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir.⁶⁰

- Borderline Endometriyoid Tümörler:

Histolojik olarak endometriyal hiperplazi veya polip benzeri yapılar olan kalabalık glandüler komponentler içerirler.

d) Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Over Kanseri:

Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturur, %40 oranında çift taraflıdır. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebilirler. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir.⁶³

e) Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri:

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir.⁶³

- Borderline Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümörü:

Prolifere Brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

f) Mikst Tümörler:

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

g) Az Diferansiye Tümörler:

Over kanserlerinin %14'ünü oluşturur ve genelde tanı anında ekstraovaryan yayılım gösterir. Prognozları kötüdür.

2) Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. (Tablo 9)

Primer over tümörlerinde %15-20'lik bir oranla, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. %3-5 kadarı maligndir. Erken

evrede yakalanmakta ve sıklıkla tanı anında tek overle sınırlı bulunmaktadır. Ortalama görülme yaşı 19 ve zirve insidansı 20'li yaşlardır.

Tablo 9: Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması.⁶¹

I. Disgerminom

II. Teratom

1. İmmatür

2. Matür

a. Solid

b. Kistik

- Dermoid kist (Matür Kistik Teratom)

- Malign dönüşüm gösteren Matür Kistik

Teratom

3. Monodermal / yüksek oranda özelleşmiş Teratom

a. Struma ovarii

b. Karsinoid

c. Struma ovarii ve karsinoid

d. Diğerleri

III. Endodermal Sinüs Tümörü

IV. Embriyonel Karsinom

V . Poliembriyom

VI. Koryokarsinom

VII. Mikst formlar.

a) Disgerminom:

Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır.⁶¹ Gebelikte, seröz borderline tümörleri ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir.⁶⁵ Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatür teratom veya endodermal sinüs

tümörleriyle birlikte olabilir ve bu olgularda prognozu daha malign olan diğer germ hücreli komponent belirler.

%10-20 oranında çift taraflı olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik karşı over tutulumu vardır.⁶⁵ Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum hCG ve LDH seviyeleri yükselebilir. Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır.

b) Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü:

Germ hücreli tümörler içerisinde % 22'lik oranla 2. en sık tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. İstisnalar dışında tanıda ve daha sonra takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Olguların %71'i evre I, %6'sı evre II ve %23'ü evre III'tedir.⁶⁶

c) Embriyonel Karsinom:

Overden kaynaklanan en malign tümör olup malign germ hücreli over tümörlerinin %4'ünü oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 15'tir. Tümörün primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı, gelişimin muhtemelen embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce olduğu düşünülmektedir. Saf formları enderdir ve genelde mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak bulunur. Serum hCG ve AFP genelde yüksek saptanır.

d) Poliembriyom:

Nadir görülür. Presomit gelişiminin çeşitli evrelerinde olan embriyoid cisimciklerden meydana gelir. Seyri oldukça maligndir. Çoğunlukla mikst germ hücreli tümörlerin bir bileşeni olarak bulunur.

e) Koryokarsinom:

Nadir görülür ve oldukça malign seyreder. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer ovaryan koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. β HCG salgılar.

f) İmmatür Teratom:

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm ovaryan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar.⁶¹

Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre 1'den 3'e kadar grade'lenirler.

g) Mikst Germ Hücreli Tümörler:

Tüm germ hücreli malignitelerin %10- 15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminomdur. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler.⁶⁷

h) Gonadoblastom:

Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile granüloza veya sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür.

3) Seks Kord – Stroma Kaynaklı Malign Tümörler

Tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler, female hücre (=granüloza ve teka) ve male hücre (=sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar. Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak östrojen, progesteron, kortizol gibi steroid hormon sentezleri ile karakterize,

büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyelli veya benign olma oranı yüksek, prognozu iyi olan fonksiyonel ovaryan neoplazilerdir. Sınıflamaları **tablo 10**'da verilmiştir.

Tablo 10: Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması⁶⁸

I. Granüloza Stromal Hücreli Tümörler

A. Granüloza Hücreli Tümörler

- Erişkin tip
- Jüvenil tip

B. Tekoma - Fibroma grubu tümörler

- Tekoma
- Fibroma / Fibrosarkoma
- Sınıflandırılmayan

II. Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler

A. İyi Diferansiye

- Sertoli Hücreli Tümörler
- Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler
- Leydig Hücreli Tümörler

B. Orta Derecede Diferansiye

C. Az Diferansiye (Sarkomatoid)

D. Heterolog eleman ile birlikte

III. Gynandroblastom.

a) Granüloza Hücreli Tümörler:

Düşük grade'li malignitelerdir. Olguların ancak %2'sinde çift taraflıdır.

- Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler:

Granüloza hücreli tümörlerin % 95'ini oluştururlar. Tümör çapı birkaç mm'den 20 cm'ye kadar değişebilir. Solid kıvamdadır, %5-8 oranında çift taraflı olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır – Call Exner cisimciği. Genellikle ilk tanı anında evre I tümörlerdir.

- Jüvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler:

Genellikle menarş öncesi kızlarda görülürler ve izoseksüel puberte prekoks ile birliktedirler. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür. Olguların çoğu evre I'dedir.

b) Sertoli Hücreli Tümörler:

Düşük grade'li, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir. Sertoli, Leydig veya her iki hücre grubunu içermesine bağlı olarak androjen, estrojen veya her iki hormonu da salgılayabilen kompleks tümörlerdir. İlk tanı anında genellikle evre I'dedirler.

c) Leydig Hücreli Tümörler:

Oldukça nadir görülürler ve %80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya nonfonksiyoneldirler. Her yaşta görülebilirler ancak postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanırlar. Genellikle tek taraflı, 5 cm'den küçük tümörlerdir.

d) Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler:

Tüm over tümörlerinin %0,2-0,5'ini oluştururlar. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve olguların %75'i 40 yaşın altındadır. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır.

4) Metastatik Tümörler

Tüm over tümörleri içerisinde %5-30 oranında görülürler ve %75 oranında çift taraflıdırlar. Overe metastaz, genellikle komşu organlardan doğrudan, hematojen, lenfatik ve transperitoneal yayılım ile olur. Primer tümör, genital organ kaynaklı (tuba uterina, endometriyum, serviks, vulva, vajen) olabileceği gibi ekstragenital kaynaklı da olabilir. Bunların başında kolon kanserleri, meme, mide ve apendiks tümörleri gelir.

Gastrointestinal (GİS) kaynaklı, nonneoplastik sellüler stroma içerisinde yer alan taşlı yüzük görünümü içeren karsinomlar Krukenberg tümörü olarak isimlendirilir. Metastatik over kanserlerinin %50'si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

C) Prognostik Faktörler

Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir.⁶⁹ (**Tablo 11**)

Tablo 11: Over kanserlerinde prognostik faktörler.⁶³

- Evre
- Grade
- Tümör özellikleri
 - *Histolojik tip (Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler için)
 - *DNA ploidi
 - *p53 over ekspresyonu
 - *BRCA1 mutasyon taşıyıcıları
- Hasta özellikleri
 - *Yaş
 - *Performans durumu
 - *Rezidüel hastalık volümü
- Kemoterapiye verilen yanıt
- “Second look” laparotomi sonucu
- Preoperatif CA-125 seviyesi

Over kanserinde “overall” sağkalım %40'dır.⁵² Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir.⁷⁰ Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)'nun 1988'de önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. (**Tablo 12**)

Tümör grade'i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir.⁷¹ Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyumyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir, bu tiplerde ise prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür.⁷⁰

Tablo 12: Over kanseri evrelendirme sistemi (FIGO 1988) ⁶⁹

FIGO	TNM
Primer tümör varlığı değerlendirilemedi	TX
0 Primer tümör varlığına kanıt yok.	T0
I Primer tümör overe sınırlıdır.	T1
IA Tümör bir overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt.	T1a
IB Tümör iki overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül (ler) intakt.	T1b
IC* Tümör Evre IA yada IB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada kapsül rüptüre; yada malign hücre içeren assit var; yada peritoneal lavaj pozitif.	T1c
II Tümör bir yada iki overi etkilemiş, pelvik yayılım var.	T2
IIA Uterus ve/yada tubalar etkilenmiş ve/yada bunlara metastaz var.	T2a
IIB Diğer pelvik organlara yayılım var.	T2b
IIC* Tümör Evre IIA yada IIB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada apsül (ler) rüptüre; yada malign hücre içeren assit var; yada peritoneal lavaj pozitif.	T2c
III Tümör bir yada iki overi etkilemiş, pelvis dışında retroperitoneal implantlar var ve/yada pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nodu. Yüzeysel karaciğer metastazı Evre III kabul edilir. Tümör gerçek pelviste sınırlı, ancak histolojik olarak gösterilmiş ince barsak yada omentuma malign yayılım.	T3 ve/yada N1
IIIA Tümör gerçek pelviste sınırlı, negatif lenf nodu, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyine mikroskopik yayılım.	T3a
IIIB Tümör bir yada iki overde, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyinde çapı 2 cm'yi geçmeyen implantlar var. Lenf nodu negatif.	T3b
IIIC Abdominal implantların çapı > 2 cm ve/yada pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nodu.	T3c
	ve/yada N1
IV Tümör bir yada iki overde, uzak metastaz var. Sitolojik test pozitif bulunan plevral effüzyon Evre IV olarak sınıflandırılır. Parenkimal karaciğer metastazları Evre IV'dür.	M1
*Evre Ic yada Iic'de, değişik kriterlerin prognoz üzerine etkisinin araştırılabilmesi için, kapsülün rüptür şekli ve malign hücrelerin nasıl elde edildiğinin bilinmesinde yarar vardır: kapsül rüptüre; (1) kendiliğinden yada (2) cerrah tarafından rüptüre ve malign hücrelerin elde edilişi: (1) peritoneal lavaj yada (2) assit.	

Primer sitoredüktif cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılabilen olgularda (1- 2 cm rezidüel tümör) prognozun daha iyi olduğu bilinmektedir. Rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir.^{26,27}

IV) ADNEKSİYAL KİTLELERDE TANI

A) Öykü ve Pelvik Muayene

Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadından ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir, ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiği için rutin olarak uygulanmalıdır.

B) Tümör Belirteçleri

Klasik anlamda belirli bir tümör veya çevresindeki dokular tarafından salgılanan ve dolaşımda ölçülebilir miktarda bulunan biyolojik maddelerdir. İdeal bir tümör belirtecinden sadece tümör tarafından üretilmesi, ölçülebilir seviyelerde salgılanması, tümör kitlesi ile değersel bağıntı göstermesi ve düşük maliyetli olması beklenmektedir. Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz yoktur.

1) CA-125:

Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin çölomik epiteli, amniyos mayii, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyumyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır.⁷² Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyi artmaktadır. (Tablo 14) Normalin üst sınırı olan 35 U/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin %1'inde, iltihabi hastalıkların %6'sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin %28'inde ve epitelyal over tümörlerinin % 80'inde gözlenmektedir.⁷³

CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü; pelvik / adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavinin izlemi, negatif "second look" laparotomi yönünden öngöründe bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir.

Tablo 14: CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar.

Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik Olmayan Nedenler
<i>Malignite dışı durumlar</i>	
Akut PID	Akut hepatit
Adenomyozis	Akut pankreatit
Benign ovaryan neoplaziler	Kronik karaciğer hastalığı
Endometriyozis (%54) *	Siroz (%70) *
Fonksiyonel over kisti	Kolit
Meigs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Menstrüasyon	Diyabet (kontROLSÜZ)
Ovaryan hiperstimülasyon	Divertikülit
Açıklanamayan infertilite	Mezotelyoma
Myoma uteri (%4) *	Malignite dışı assit
Gebeliğin ilk 12 haftası (%16) *	Perikardit (%70) *
	Pnömoni
	Poliarteritis nodosa (PAN)
	Postoperatif ödem
	Renal hastalık
	Sistemik lupus eritematozus
<i>Malign durumlar</i>	
Endometriyum kanseri	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolonrektal, Pankreas kanserleri Plevra ve Periton metastazları

* Parantez içerisinde CA-125'in >35 U/ml saptanma yüzdeleri verilmiştir. ⁷⁴

Tuxen ve ark'ına göre CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların %10-20'sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır. Bu nedenle CA-125'in over kanserinde tek

başına tarama testi olarak kullanılmasını güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir. CA-125'e benzer 2 adet tümör belirteci daha, CA 19-9 ve CA 15-3, mevcuttur. Ancak etkinlikleri CA-125'e göre çok düşük olduğundan CA-125'e yardımcı, ek tümör belirteçleri olarak değerlendirilmektedir.

2) Alfa-Fetoprotein (AFP):

AFP, normalde fetal dolaşımında bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP'nin artması beklenmez.

Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır.⁷⁵

Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP seviyesi ile tümör evresi arasında ilişki vardır. Cerrahi öncesi ve sonrasında AFP seviyelerinin takibi cerrahi tedavinin yeterliliğini, tıbbi tedavinin etkinliğini, metastazların var olup olmadığını ve nüks varlığını göstermektedir. Bu iki nadir tümör dışında AFP seviyeleri primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artabilir.⁷⁵

3) İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG):

Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır. (**Tablo 15**)

Tablo 15: Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri

Tümör	AFP	hCG	LDH
Koryokarsinom	-	+	±
Disgerminom	-	±	+
Endodermal sinüs tümörü	+	-	±
Embriyonel karsinom	+	+	±
İmmatür teratom	-	±	±
Mikst germ hücreli tümör	±	±	±

4) Karsinoembriyonik antijen (CEA):

Bir onkofetal antijendir. Over, mide ya da kolonun müsinöz adenokarsinom olgularında artmaktadır. Ancak over tümörlerinin tanı ve takibinde yeterli değildir. Yüksek serum CA-125 varlığında tanı genellikle epitelyal over kanseri olsa da mide ve kolonun adenokanserleri, ileri metastatik evrelerinde over kanserini taklit edebileceğinden seviyesi mutlaka saptanmalıdır.⁶⁹

5) Lizofosfatidik Asit (LPA):

Fosfolipid yapıda basit bir moleküldür. epitelyumyal over kanserli olgularda overe sınırlı hastalığı olanların %90'ında, ileri evre (evre II ve üstü) olanların ise tümünde kan seviyeleri artmıştır. LPA seviyelerindeki bu artış, overin epitelyal kanserleri ile sınırlı gözükmemektedir. Ayrıca, over kanserli olguların asit sıvılarında da saptanmaktadır. Over kanseri patofizyolojisinde LPA metabolizmasında değişiklikler olduğu ve bu nedenle düzeylerinin arttığına inanılmaktadır. LPA reseptörlerinin de over kanseri tedavisinde hedefe yönelik geliştirilecek ilaçlar açısından önemli olabileceği belirtilmektedir.⁷⁶

6) Laktat Dehidrogenaz İzoenzim 1 (LDH-1):

LDH, beş izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar içinde LDH-1 tümör belirteçliği açısından önemli gözükmemektedir. Overin germ hücreli tümörlerinde %88 oranında yüksek bulunmaktadır. Disgerminomlu hastalarda bu oran %95'e çıkmaktadır.⁷⁴

C) Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir.¹⁰

Sassone ve ark'ı 1991 yılında, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skrolama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skrolama sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. Skrolama sisteminin duyarlılığı %100,

özgüllüğü %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur.¹¹ Tek başına morfolojik skrolama sisteminin etkinliğı, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

DePriest ve ark'ı tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skrolama sistemi önermişlerdir. Sassone ve ark'ından farklı olarak burada septanın özellikleri majör komponent değildir. Bu yeni skrolama sisteminin duyarlılığı %89, PPD ise %46 bulunmuştur⁸

Ueland ve ark'ı, DePriest ve ark'nın geliştirdiğı morfolojik skrolama sistemine septa kalınlığı, diffüz ekojenite ve tümör dışı serbest sıvı kriterlerini ekleyerek 442 adneksiyal kitleyi değerlendirmiş ve daha sonra bunların 371'ini RDUSG ile incelemişlerdir. Morfolojik skrolama sisteminin duyarlılığı %98, özgüllüğü %80, PPD %40, NPD %99 ve doğru tanı koyma oranı %82 bulunmuştur. RDUSG çalışmalarının eklenmesi, bu yeni geliştirilen morfolojik indeksin tanısai doğruluğunu arttırmadığı gözlenmiş.⁷⁷

Bazı çalışmalarda, RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceğı belirtilmektedir. RDUSG ile tümördeki damarlanmanın yeri, santral veya periferde olması, peak sistolik hız (PSV), en düşük rezistans indeks (RIL), ortalama rezistans indeks (RIM), en düşük pulsatilite indeksi (PIL), ortalama pulsatilite indeksi (PIM) bakılır. Alkazar'ın yaptığı çalışmada RI malign kitlelerde 0,42, benign kitlelerde 0,60 olarak tespit edilmiş olup anlamlı olarak değerlendirilmiştir.⁷⁸ Başka bir çalışmada RI 0,4 alındığında sensitivite %24, spesifite %90, NPV %73, PPV %50 olarak belirlenmiştir.⁷⁹ Bir deyişle benign olguları ayırt etmede başarılı ancak malign olguları belirlemede başarılı değildir. RDUSG tek başına USG veya serum Ca 125 değerlerine göre over malignitelerini belirlemede daha duyarlı değildir.

D) Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MR) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

BT, MR ve PET adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak USG'ye göre pahalıdırlar ve kolay uygulanabilen yöntemler değildir.

Over tümöründen kuşkulanan bir olguda tanı için ilk olarak USG kullanılmaktadır.

BT, halen over kanserinin evrenmesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir.⁸⁰

MR'nın pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. MR, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguları takiben kitlenin karakterizasyonu açısından problem çözücü bir teknik olabilir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takip amaçlı da kullanılabilir.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans (MR) ispatlanmış morfolojik görüntüleme şekilleri olmalarına rağmen adneksiyal kitlelerin malignite potansiyelinin belirlenmesinde ve küçük tümör depozitlerinin tespitinde kullanımı sınırlıdır.¹² MR görüntülemedeki ilerlemeler sayesinde teşhis süreçlerinde gelişmeler meydana gelmiştir. Bu yüzden MR görüntüleme, USG yöntemi ile belirlenen fakat sınıflandırılmayan adneksiyal kitleleri tanımlamaya yardımcı bir araç olarak önerilir.¹⁶⁻²¹ Kurtz ve ark'nın çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MR'ın, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir.²² Grab ve ark'ı ise USG'nin, malign-benign ayrımında MR ve BT'ye göre aynı özgüllüğe sahip ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün artabileceğini belirtmektedir.²³

Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılmış değildir. Kurtz ve ark'ı, MR'ın adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır.²² Grab ve ark'ının çalışmasında ise, USG'nin MR ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade

edilmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceğini, negatif MR veya PET sonuçları elde edilen hastalarda ise erken evre veya borderline over kanseri tanısından tamamen uzaklaşılması gerektiği belirtilmektedir.²³ Fenchel ve ark'ı PET, TVUSG, RDUSG ve MR yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TVUSG'yi diğer yöntemlere göre daha duyarlı, ancak özgüllüğü düşük bir yöntem olarak bulmuşlardır. Yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın, hem özgüllüğün hemde doğru tanı koyma oranının arttığını ifade etmişlerdir.⁸¹

Ayırımın tam olarak yapılamadığı ve sonografik olarak malignite şüphesi uyandıran durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır.¹⁴ Adneksiyal tümörün sadece fonksiyonel odaklı olması halinde cerrahi müdahale gereksizdir, fakat tümör malignse ve adneksiyal kitle over koruyucu cerrahiyle çıkarılıyorsa tümörün parçalanma ve hücrelerin peritoneal boşluğuna yayılma riski bu metodun en büyük dezavantajıdır.^{3,24} İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır.²⁵ Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir.^{26,27} Bu yüzden asemptomatik adneksiyal kitlelerin teşhisine yardımcı olan noninvaziv diagnostik bir yöntem laparoskopi/laparotomi gerekliliğini belirlemede klinik açıdan oldukça yararlı olabilir.

Positron emission tomografi (PET), fluorodeoxyglucose (FDG) ile FDG metabolizmasını tanımlar ve çeşitli tümörlerin malignite potansiyellerinin tespit edilmesinde kullanılır.²⁸ PET, rekürren hastalığı tespit etmede BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede ve benign malign ayırımının yapılabilmesinde faydalı olabileceği gösterilmiştir. Over karsinomalarını ve rekürren hastalıkları belirlemede bu yöntemin sensitivitesi %83-%86 arasında olduğu gösterilmiştir.^{1,29-31} Benign ovaryan lezyonlarda inflamatuvar süreçlere bağlı olarak spesifite düzeyi %54 ve %86 arasında değişir.^{1,30,31}

V) ADNEKSİYAL KİTLELERDE TARAMA

Over kanserli olgularda 5 yıllık sağkalımın lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 59 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişiyor olması hastalığın erken evrede saptanması halinde mortalitede anlamlı bir azalmanın olacağını düşündürmektedir. Erken tanı için güvenilir tarama yöntemi gereklidir. Optimal tarama testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, ayrıca hastalar tarafından iyi kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Günümüzde mevcut olan 3 tarama yöntemi – pelvik muayene, serum CA-125 ve TVUSG – over kanserinin teşhisini koymamakta, ancak varlığını düşündürmektedir. Kesin tanı laparotomi ile elde edilen piyesin histopatolojik incelenmesi ile konur.

Over kanserinin genel popülasyondaki prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, 45-75 yaş arası kadınlarda uygulanacak tarama testinin özgüllüğü %99 olduğunda pozitif prediktif değer yaklaşık %4 olmaktadır. Bu sonuç her tespit edilen over kanseri olgusu için 24 negatif laparotomi gerektirdiği anlamına gelmektedir. Kaldı ki hiç bir tarama yöntemi bu özgüllüğe sahip değildir.⁸²

Bu nedenle günümüzde herhangi bir over kanseri için uygun, normal riskli kadınların taranmasında kullanılacak, “cost-effective” tarama programı yoktur.

Ailede over kanseri hikayesi olan, BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcıları ve ailede herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu bulunan yüksek riskli olgular, tahmini over kanseri riski hesaplanması için genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir.⁶⁹

Epitelyal olmayan over kanserleri için günümüzde halen kullanılmakta olan tarama programı bulunmamaktadır.⁶⁹

VI) POZİTRON EMİSYON TOMOGRAFİSİ

A) Genel Bilgiler

Pozitron Emisyon tomografi (PET), insan vücuduna verilen pozitron yayan radyonüklidlerin gamma ışınlarını dedekte eden ve üç farklı uzaysal düzlemde (transaksiyel, koronal ve sagittal) kesitsel görüntüler oluşturabilen

bir yöntemdir. Anatomik detaydan çok fonksiyonel ve metabolik aktivite göstermesi nedeniyle, radyografi, US, BT ve MR gibi morfolojik görüntüleme yöntemlerinden ayrılır. PET, birçok fizyopatolojik durumda anatomik değişiklikler gerçekleşmeden oluşan fonksiyonel ve metabolik değişiklikleri saptayabilmesi ile erken tanı için avantaj oluşturmaktadır. Ayrıca bilinen yapısal değişikliklerin, hücresel düzeyde gelişen metabolik ve/veya biyokimyasal aktivitelerini ortaya koyarak ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. PET'in uzaysal rezolusyonunun BT ve MR' a göre daha düşük olması nedeniyle anatomik yapıları görüntülemeye radyolojik yöntemlere alternatif değildir; ancak sağladığı fonksiyonel ve metabolik görüntüler eşsizdir. PET, diğer nükleer tıp yöntemleri gibi emisyon tekniğine dayalı bir görüntüleme sistemi olup hastaya verilen radyonüklid veya radyofarmösitiktan yayılan ışınlar dışarıdan dedekte edilerek dağılımları ölçülür ve/veya görüntülenir. PET teknolojisini klasik nükleer tıp yöntemlerinden ayıran, kullanılan radyonüklidler (pozitron yayıcılar) ve farklı dedektör özellikleridir.

PET'de kullanılan radyonüklidler düşük atom numaralı ve kısa ömürlü elementlerdir. İnsan uygulamalarında başlıca kullanılan pozitron yayıcı radyonüklidler Flor (F)-18, Karbon (C)-11, Nitrojen (N)-13 ve Oksijen (O)-15'tir. Siklotronda yapay olarak oluşturulan ve çekirdeklerinde proton fazlalığı olan bu radyonüklidler, kararlı hale geçmek için çekirdekten pozitif yüklü bir elektron 'pozitron' fırlatırlar. Bu partikül ortamda kısa bir mesafe (birkaç mm) ilerledikten sonra başka bir atomun elektronu ile çarpışır. Bu çarpışmada pozitron ve elektron kütlesi enerjiye dönüşerek yok olur ve birbirine 180 derece açıyla zıt hareket eden 511 kiloelektronvolt (keV) sabit enerjide iki gamma ışını oluşturur. Bu olay "çift oluşumu" olarak isimlendirilir. PET'de görüntülemenin temel prensibi, oluşan bu iki gamma ışınının eş zamanlı dedekte edilmesidir.

C-11, N-13 ve O-15 çok kısa yarı ömürleri (2-20 dakika) nedeniyle taşınmaları ve dağıtılmaları mümkün değildir. Bu nedenle siklotron ünitesinin PET kamerasının yanında kurulması gereklidir. Ancak nispeten yüksek yarı ömrü (110 dakika) nedeniyle, F-18 ve bununla işaretlenmiş radyofarmasötüklerin belirli mesafelere ulaştırılması mümkün olabilmektedir.

Kısa yarı ömür ve yaydıkları yüksek enerjili gamma fotonlarından başka, pozitron yayıcı izotopların nükleer tıpta kullanılan konvansiyonel radyonüklidlere göre diğer önemli farkıda biyojenik yapılarıdır. Bu elementlerin kararlı izotopları birçok biyolojik molekülün yapısında bulunduğu için, yer değiştirme suretiyle ilgili biyolojik moleküle kolaylıkla bağlanabilirler. Bu nedenle pozitron yayan radyonüklidler, organizma içerisinde değişik biyokimyasal ve metabolik olayları izleyebilecek yeni radofarmasötiklerin geliştirilme potansiyeline sahiptirler.

Sadece pozitron yayan radyonüklidlerin PET kameraları konvansiyonel gamma kameralardan oldukça farklıdır. PET kamerası daha çok BT cihazına benzer. Dairesel tarzda dizayn edilmiş dedeksiyon ünitesinin iç yüzeyi, yüksek enerjili (511 keV) gamma ışınlarını durdurabilecek kimyasal bileşenler içeren (sıklıkla Bizmut Germanyum Oksit) kristal paketlerinden oluşan çok sayıda dedektör ve diğer elektronik üniteler ile kaplanmıştır. Karşılıklı her dedektör çifti elektronik olarak eş zamanlı dedeksiyon yapmaya yönelik ayarlanmıştır. Karşılıklı iki dedektör ancak aynı anda foton saptarsa bunun bir çift oluşum olayı olduğunu algılar ve sisteme kaydeder (elektronik dedeksiyon). Böylece klasik gamma kameralarından farklı olarak kolimatör kullanımına gerek kalmaz ve sistemin sayım etkinliği belirgin olarak artar. Yine eş zamanlı dedeksiyon nedeni ile çok saçılma olmaz ve görüntü kalitesi yükselir. PET kameralarının görüntü kalitesi konvansiyonel gamma kameralarından daha iyidir. Uzaysal rezolüsyon PET kameralarında 5-7 mm iken, konvansiyonel gamma kameralarında 12-15 mm arasındadır. Ayrıca konvansiyonel gamma kameralarından farklı olarak yapılabilen atenüasyon düzeltilmesi invivo radyofarmasötik konsantrasyonunun mutlak ölçümüne de olanak sağlamaktadır.

Kullanılan farmasötiğin özelliğine göre PET ile birçok fonksiyonel, biyokimyasal ve metabolik parametre invivo olarak görüntülenebilmektedir. Kan akımı, oksijen kullanım hızı, glukoz metabolizması, protein metabolizması, nükleik asit metabolizması, nörotransmitter sentezi, enzim aktivitesi, reseptör bağlanma ve dansitesi ve gen ekspresyon düzeyinin saptanması PET ile değerlendirilebilen parametrelerdir. Ancak rutin klinik

uygulamada en çok kabul gören ve kullanılan parametre glukoz metabolizmasının izlenmesidir. Bu amaçla F-18 işaretli FDG bileşiği kullanılmaktadır. Bütün PET uygulamalarının yaklaşık %80'i F-18 FDG ile yapılmakta iken, bu çalışmaların %85-90'ını onkolojik hasta grubu oluşturmaktadır. F-18 FDG ile PET özellikle tümörlerin tanısı, evrelemesi, takip ve nükslerin belirlenmesi, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve prognoz tayini gibi kritik süreçlerde yerini almaktadır.

B) F-18 FDG Görüntüleme

F18-FDG'un tümör görüntülemesinde kullanımı 1920'lerde başlayan araştırmalarda neoplastik hücrelerin normal hücrelere göre artmış glukoz metabolizması göstermesine dayanmaktadır. Bu artmış glukoz kullanımının hızlı büyüyen tümörlerde daha da fazla olduğu bilinmektedir.⁸³

Malign hücrelerin artmış glukoz kullanımı ve F-18 FDG' nin hücre içinde birikmesi, PET çalışmasının temel mantığını oluşturur. F-18 FDG, bir glukoz analogu olup glukozla benzer mekanizmalarla hücreye alındıktan sonra glikolizin ilk enzimi olan Heksokinaz ile bir fosfat molekülünün eklenmesi sonucu F-18 FDG-6-P' a fosforile olur. Ancak bu safhada glukoz metabolizmasının aksine F-18 FDG-6-P, Glukoz-6-P izomeraz ile reaksiyona giremez. FDG-6-P düşük membran permeabilitesine bağlı olarak hücreden çok yavaş temizlenirken, Glukoz 6 Fosfatazın hücre içinde düşük konsantrasyonda bulunması nedeniyle de F-18 FDG-6-P' nin parçalanması da minimaldir. Bütün bunlar F-18 FDG' nin hücre içinde birikmesine neden olur.

Glukozun ve F-18 FDG' nin hücrelere alınması, hücre membranında bulunan glukoz taşıyıcı moleküller aracılığı ile kolaylaştırılmış difüzyon yoluyla gerçekleşir. Malign transformasyonun glukoz transport sistemini kodlayan genin artmış ekspresyonuna yol açtığı deneysel olarak kanıtlanmıştır.⁸⁵ Sonuç olarak, transforme hücrelerin membranları, normal hücrelere göre çok daha fazla sayıda glukoz taşıyıcı molekül içermektedir. Glukoz taşıyıcılarının hızlı ve yüksek glukoz alımı tümör hücrelerinin yüksek glikolitik aktivitesi ile korelasyon göstermektedir. Günümüzde glukoz taşıyıcılarını kodlayan yedi gen bilinmektedir. (GLUT 1-7) Fakat malign

hücrelerin artmış glukoz alımından GLUT 1 ve 3' ün aşırı ekspansiyonunun sorumlu olduğu bildirilmiştir.⁸⁶ GLUT 1 ve 3 gerçekte tüm memeli hücrelerinde bulunur ve temel glukoz ihtiyacını karşılamada görev alır; glukozun belirli bir oranda hücre içine taşınmasını sağlar. GLUT 1 iskemi ve/veya hipoksi gibi glikolize daha fazla ihtiyaç duyulan durumlarda aşırı eksprese olur. Bu nedenle GLUT-1'in aşırı ekspresyonu, kanser hücresi için uygun enerji kaynağı sağlanmasında önemli faktördür. Brown ve Wahl, GLUT 1'in insan meme karsinomunda, normal meme dokusuna göre aşırı ekspresyonunu gösterirken; kanser hücrelerinin daha yoğun olduğu alanlarda F-18 FDG alımının ortalama tümör alımından belirgin yüksek olduğu bildirilmiştir.⁸⁷

F-18 FDG' nin uptake'i malign dokularla sınırlı değildir. Kubota mikrootoradyografi ile yaptığı çalışmada fare tümörlerinde, tümörün nekrotik bölgesini çevreleyen ve dokunun kenarlarında masif infiltrasyon gösteren yeni oluşmuş granülasyon dokusu ve makrofajların, canlı tümör hücrelerinden daha fazla F-18 FDG aldığını göstermiş ve bununda enflamatuar reaksiyona bağlı olabileceğini ileri sürmüştür. Kullanılan glukozun %29'unun tümör içindeki non-tümöral dokuda tutulduğu saptanmıştır. Farelerde oluşturulan deneysel enflamatuar dokuda, fibroblastlar, damarların endotel hücreleri, makrofaj ve nötrofillerde yüksek oranda F-18 FDG uptake'i izlenmiştir.⁸⁷ Farklı bireylerde aynı tümör tipinin FDG uptake'i içerdiği makrofaj sayısına görede değişkenlik gösterebilir.

Metabolik aktif makrofajların F-18 FDG alımı, benign enflamatuar lezyonlarda artmış F-18 FDG akümüülasyonunu açıklayabilir. Enfeksiyöz hastalıklarda FDG'nin uptake mekanizması tam olarak açıklanamamakla birlikte, abseler, sinüzit ve akut pankreatit FDG akümüülasyonu gösterebilir. İyileşmekte olan kemik dokusu ve osteoartritte FDG uptake'i gösterebilir. Sarkoidoz ve tüberküloz gibi aktif granülomatöz hastalıklar da yüksek F-18 FDG uptake sebebi olurlar.⁸⁴ Sarkoidozda F-18 FDG uptake miktarı hastalık aktivitesi yansıtabilir, zira antiinflamatuar tedavi sırasında uptake'in azaldığı gösterilmiş.⁸⁸ Tiroide diffüz F-18 FDG tutulumu subklinik tiroidit veya Hashimoto tiroiditinin göstergesi olabilir.

Hipokside artmış F-18 FDG uptake'inin mekanizmasında tam olarak açıklanamamakla birlikte tümördeki prenekrotik veya hipoksik hücrelerin F-18 FDG uptake'i yüksek olarak saptanmıştır. İn vitro çalışmalar farklı malign hücre kültürlerinde (HTB 63 melanoma ve HTB 77 IP3 Over ca) hipoksisinin F-18 FDG hücresel uptake'ini arttırdığını göstermiştir.⁸⁹ İmmunokimyasal çalışmalar hipoksiye maruz kalmış hücrelerde, GLUT 1'in membranda ekspresyonunun arttığını göstermiştir.⁹⁰ Hipokside artmış GLUT 1 ekspresyonu, artmış F-18 FDG uptake'inin sebebi gibi görünmektedir.

F-18 FDG' nin biyodağılımı yüksek kan glukoz düzeyinden etkilenmektedir. Hiperglisemide F-18 FDG, glukoz ile yarışır ve neoplastik hücrelerde F-18 FDG akümüasyonu azalır. Bu nedenle PET çalışmaları olgunun açlık durumunda gerçekleştirilmelidir. İnsulinin sebep olduğu hipoglisemi, tümörün F-18 FDG alımını azlatıp, background kas aktivitesini arttırarak tümörün saptanmasını zorlaştırabilir.

Beyin ve myokard gibi Glukoz-6-Fosfatazın düşük konsantrasyonlarda olduğu dokularda glukoz-6-fosfat hücrenin glikoliz düzeyiyle orantılı olarak hücre içerisinde birikir. Karaciğer, dalak, kemikiliği, böbrek, barsaklar ve kas dokusu değişik Glukoz-6-Fosfataz aktivitesine sahip olduklarından aynı düzeyde F-18 FDG akümü etmezler. Beyin glukozu substrat olarak kullanmaktadır, bu nedenle F-18 FDG'in serebral korteks, bazal ganglionlar ve talamustaki tutulumu fizyolojik olarak fazladır. Enjekte edilen dozun yaklaşık %6'ı beyin tarafından tutulur. Myokardın normal F-18 FDG uptake'i enjekte edilen dozun yaklaşık % 4'üdür. Ve kandaki glukoz ve serbest yağ asidi seviyesine bağlıdır.⁸⁵ Toklukta myokard, yağ asitleri yerine glukoz kullanmayı tercih eder ve kardiyak F-18 FDG alımına bağlı oluşabilecek artefaktların önlenmesi için açlık halinin (4-6 saat) tercih edilmesi gerekmektedir. İstirahat halinde F-18 FDG kaslarda çok az akümü olmaktadır. Ancak egzersiz sonrasında kullanılan kas gruplarındaki artmış tutulum değerlendirmeyi zorlaştırabilir. Bu nedenle F-18 FDG ile çalışmanın yapılacağı gün hastanın fizik aktivitesi kısıtlanmalıdır. Hatta kas artefaktının engellenmesi için belirli hastalardaki kas spazmını azaltacak

benzodiazepinler kullanılabilir. Konuşma sırasındaki kasılma aktivitesi ile orantılı olarak larengeal kaslarda da F-18 FDG tutulduğu görülmüştür.⁹¹

F-18 FDG idrar ile atıldığı için renal toplayıcı sistem, üreter ve mesanede yoğun F-18 FDG aktivitesi ile karşılaşılır. Bu aktivite renal veya pelvik tümörlere yönelik çalışmalarda lokal tümörlerin görülmesini engelleyebilir ya da artefakt oluşturacak karışıklığa neden olabilirler. Gastrointestinal sistem de kısmen düz kas aktivitesine bağlı olarak F-18 FDG tutulumu gösterebilir. Yoğunluk kalın barsaklarda, mide ve ince barsaklara göre daha belirgindir. Premenapozal kadınlarda glandüler meme dokusu sıklıkla orta derecede F-18 FDG uptake'i gösterebilir. Menapoz sonrasında çok az meme aktivitesi izlenmekle beraber östrojen replasman tedavisi alan kadınlarda bu aktivitenin yoğunluğunda artış görülebilir. Menstruasyon periyodunda uterusda FDG tutulumu görülebilir. Lenfatik dokular belirgin F-18 FDG uptake'i gösterebilir, tonsiller ve adenoidlerin görülmesi bu nedenle normaldir. Yine normal varyasyon olarak çekal aktivitenin görülmesi, bu bölgede lenfoid doku varlığına kısmen bağlanabilir.

C) F-18 FDG uptake'inin Histopatoloji İle İlişkisi

Malignansinin derecesi mitotik indeks, farklılaşma ve nekrozun miktarı ile belirlenir. Düşük dereceli tümörler, orta ve yüksek dereceli tümörlere göre daha az F-18 FDG tutarlar. Yumuşak doku sarkomlarında yapılan bir çalışmada hastaların histopatolojik malignensi derecesi ile F-18 FDG PET kullanılarak ölçülen ortalama glukoz tüketimi korele bulunmuştur.⁹² İntrakranial tümörlerde F-18 FDG alımının, malignensi derecesi ile korelasyon gösterdiği otoradyografik tekniklerle gösterilmiştir.⁹³ Yüksek dereceli serebral astrositomların (3-4) düşük dereceli gliomlara göre (1-2) daha yüksek glukoz tükettiği; karaciğer kanserinde ve değişik gastrointestinal tümörlerde diferansiasyon kaybı ile F-18 FDG uptake'inin arttığı bilinmektedir. Fakat baş ve boyun tümörlü ve meme kanserli hastalarda farklılaşma derecesi ile F-18 FDG uptake'i arasında korelasyon bulunmamıştır.^{94,95}

Primer akciğer tümörlerinde F-18 FDG alım miktarı tümörüm büyüme oranı ile doğru orantılıdır. Hücre membranındaki glukoz taşıyıcılarının (GLUT 1-3) aşırı ekspresyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğu

immünohistokimyasal analiz aracılığı ile ortaya konmuştur.⁹⁶ Bu bulgular, artmış glukoz uptake'i gösteren tümörlerin daha aktif ve biyolojik olarak daha saldırgan olduklarını desteklemektedir.

Minn ve ark. Baş ve boyun tümörlü hastalarda ve F-18 FDG'nin tümöral alımı ile çekirdek DNA içeriği ile proliferatif hücrelerin (S+G2/M) yüzdesi flow sitometri ile ölçülerek karşılaştırılmıştır. F-18 FDG uptake derecesi ile hücre siklusunun S+G2/M fazındaki hücrelerin oranı arasında kesin korelasyon saptanırken, F-18 FDG 'nin tümöral tutulumu S fazındaki hücrelerin yüzdesi ile de korelasyon göstermiştir. Başlangıçtaki glukoz uptake'indeki artışın temel olarak nükleik asit sentezi için gerektiği ve F-18 FDG alımı ile ölçülen artmış glukoz metabolizmasının tümörün proliferatif aktivitesi ile ilişkili olduğu düşünülmekte idi. Fakat proliferasyonun yanı sıra canlı tümör hücresi sayısı gibi başka faktörlerinde tümörlerin F-18 FDG uptake'inde önemli rol oynadığı önerilmektedir.^{93,94}

Onkolojik hastaların tanı ve takiplerinde FDG PET birçok klinisyen tarafından efektif bir modalite olarak kabul edilen ve kullanımı giderek yaygınlaşan bir görüntüleme yöntemidir. Tanısı konmuş ya da şüpheli birçok kanser vakasının değerlendirilmesinde rutin tanı yöntemleri arasında kullanıma girmiş durumdadır.

Rutin göğüs röntgenleri veya BT'de rastlanılan soliter pılmoner lezyonların tanımlanması sık rastlanılan bir klinik problemdir. Benign malign ayırımında yapılan birçok çalışmada F-18 FDG PRT'in sensitivitesi için %82-100, spesifitesi için %75-100 ve doğruluğu için %79-94 arasında değerler bildirilmiştir.⁹⁷ Bu çalışmalar ışığında PET soliter pılmoner nodüllerin tanısı için verimli, noninvaziv bir metod olarak görülmektedir.

Akciğer kanserlerinde mediastinal tutulumun doğru değerlendirilmesi evreleme ve tedavinin belirlenmesi açısından çok önemlidir. Küçük hücreli olmayan akciğer kanserinde sırasıyla Sasaki ve Tatsumi tarafından PET ile yapılan yapılan çalışmalar mediastinal lenf nodu tutulumunun gösterilmesinde %76-100 sensitivite, %84-92 spesifite ve %87-93 doğruluk değerleri ile PET' in BT den üstün olduğu gösterilmiştir.^{98,99} Bir santrimetreden küçük lenfnodların da dahi PET'in güvenilirliğinde azalma

olmamıştır. PET, kemik, adrenal veya karaciğer gibi akciğer kanserlerinde sık rastlanan uzak metastazların da %100 civarında yüksek duyarlılıkla tespit etmektedir.¹⁰⁰ Yine küçük hücreli olmayan akciğer kanserlerinde tanısallık çalışmalara PET'in ilave edilmesi hastaların % 59-60' ında tedavi planlarını değiştirmiştir.

Baş ve boyun tümörleri sıklıkla skuamoz hücreli kanserlerdir ve lokal olarak bölgesel lenf nodlarına yayılırlar, uzak metastazlar nadirdir. Primer tümörün evrelemesinde PET'in duyarlılığı %72-91, spesifitesi %82-100 arasında değişmektedir. Bütün bu değerler PET'in BT, MR veya US' ye eşit veya üstün olduğunu göstermektedir. Daha önce cerrahi veya radyoterapi ile tedavi edilerek anatomik yapısı değişen hastalarda rekürrens araştırılmasında PET'in BT veya MR'dan belirgin üstünlüğü, nüksün tanıya evrelemesinde bildirilen %80-96 arasında sensitivite, % 81-100 spesifite değerleri tarafından doğrulanmaktadır. Stokkel ve ark.'nın yaptığı çalışmalarda özellikle radyoterapi sonrasında oluşabilen fibrotik kitleler ile nüksün ayırıcı tanısında kullanılması önerilmektedir.^{101,102}

Kanser ölümlerinde ikinci sırayı alan meme tümörlerinin evrelemesinde aksiler sentinel lenf nodu biyopsisi, göğüs röntgeni, BT, kemik sintigrafisi gibi birçok yöntem kullanılmaktadır. PET aksiler lenf nodu evrelemesinde yüksek sensitivite ve spesifite göstermekte; sensitivite, spesifite ve doğruluk sırasıyla %57-100, %66-100, %77-94 arasında değişmektedir. PET meme kanserli hastalarda uzak metastazların ortaya konmasında da oldukça güvenilirdir. Grahek ve ark. nüks şüphesi olan hastalarda PET ile konvansiyonel görüntüleme yöntemlerini karşılaştırmış ve PET'in %96 doğruluk değeri ile %58 doğruluk gösteren konvansiyonel metodlardan üstün olduğunu bildirmiştir.¹⁰³ Bu çalışmada bir vakada PET hastalık nüksünü, konvansiyonel görüntüleme metodlarından yaklaşık 6 ay önce ortaya konmuştur. Literatürdeki sonuçlar PET'in meme kanserli hastalarda kullanımı için oldukça cesaret vericidir.

Batı dünyasında kolorektal kanserler, kanser ölümlerinin ikinci sıradaki nedenini oluştururlar. Kolorektal kanserli hastalarda FDG PET' in asıl avantajı, cerrahi öncesinde özellikle karaciğer olmak üzere uzak metastazları

tespit etmesinde yatmaktadır. Özellikle intrahepatik metastazı olan hastalarda cerrahi rezeksiyon tek tedavi seçeneğidir ve karaciğer lezyonlarının değerlendirilmesinde PET'in doğruluğu BT'den üstündür. Bugüne kadar literatürde bulunan bilgiler, nüks şüphesi olan yada rekürrensi bilinen spesifik hasta alt gruplarının takibinde PET'in beligin etkisi olduğunu düşündürmektedir. Küratif cerrahi düşünülen ve yüksek karsinoembriyonik antijen seviyesi olan, konvansiyonel çalışmalarda lezyon izlenmeyen hastalarda PET tanıda kullanılabilir.

Diferansiyel tiroid kanserlerinde I-¹³¹ tüm vücut sintigrafisi ve serum tiroglobulin düzeyleri lokal nüks ve/veya metastazların değerlendirilmesinde kullanılan rutin yöntemlerdir. Tiroglobulin seviyelerinin yükseldiği ve I-¹³¹'in patoloji göstermediği nüks veya metastaz şüpheli vakalarda PET hastalık odaklarını saptamaktadır. Bu gruptaki hastalarda 1 cm'nin altındaki lezyonların gösterilmesinde PET yetersiz kalabilirdi, 1,5 cm'nin üzerindeki lezyonlar gösterilebilir.

Hodgkin Lenfoma (HL) ve Non-Hodgkin Lenfoma (NHL) tedavi edilme potansiyeli olan kanserlerdir. Hastalığın doğru evrelemesi tedavi planlamasında özellikle hodgkin lenfoma için büyük önem taşır. Hastalığın ilk tanısı sırasında yapılacak PET çalışmasının amacı sadece hastalığın evrelemek olarak görülmemelidir. Ayrıca PET 1-2 kür kemoterapi sonrası gibi çok erken dönemde bile tedaviye yanıtı değerlendirebilir. Tekrarlayan hastalığı rezidüel kitlesden ayırmasındaki yüksek tanı doğruluğu PET'in önemini arttırmaktadır. Tedavi sonrası sebat eden kitlelerin değerlendirilmesinde PET yeterli bilgi sağlayabilmektedir.

Bu verilerden de anlaşılacağı gibi, F-18 FDG PET birçok onkolojik hasta grubunda tanı, evreleme, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi ve rekürren hastalığın tespitinde değerlidir. Bu nedenle standart modalite olarak yerini almaktadır.

Tek başına morfolojik skrolama sistemlerinin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda belirgin olarak azalmaktadır. Ayrıca değerlendiren kişilere göre farklılık

gösterebilmesi ve klinikte kullanımının kısıtlı olması nedeniyle daha kolay uygulanabilen yöntemlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur.

Ayrımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerahi ile karşı karşıya kalmaktadır²⁵ Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir.^{26,27}

YÖNTEM ve GEREÇ

Hastanemiz kadın hastalıkları ve doğum polikliniğine başvuran, adneksiyal kitle saptanarak malignite şüphesi ile operasyon planlanan 18 hastada, F-18 FDG kullanılarak PET görüntüleri elde edildi. Ultrasonografik ve tomografik olarak kompleks pelvik kitle görünümü olan ve ileri tetkik ve cerrahi planlanan hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastaların serum tümör belirteçleri, abdominopelvik ultrasonografileri (GE Logiq 400) ve abdominopelvik BT'leri (Toshiba Xvision Helical) rutin olarak çalışıldı.

Hastalar 17 ile 67 yaşları arasında ortalama yaş 49,5 olup, premenapozal hastalar gebelik ekarte edildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Minimum 6 saatlik açlık periyodundan sonra hastalara 144 μ Ci/kg, 225-555 MBq F-18 FDG, üst koldan intravenöz yoldan enjekte edildi. Tüm hastaların serum glukoz seviyeleri F-18 FDG enjeksiyonundan önce kapiller kanda ölçüldü. Üriner traktüs veya mesanedeki aktivite nedeni ile oluşabilecek görüntü artefaktlarını önlemek amacıyla, enjeksiyondan önce hasta hidrasyonu sağlandı, 30 dakika sonra i.v diüretik enjeksiyonu (500 ml oral veya % 0,9 NaCl i.v + 20 mg furosemide) uygulanarak diürez uyarıldı. F-18 FDG enjeksiyonu sonrasında hasta bir ortamda hastanın konuşma ve çiğneme yapmadan istirahat etmesi sağlandı. Enjeksiyon sonrası 60 dakika tutulum fazı beklenerek, kalvaryumu içine alacak şekilde kafa tabanından başlanarak uyluk seviyesine kadar tüm vücut PET görüntülemesi yapılmıştır. Elde edilen görüntüler atenüasyon düzeltilmesi yapıldıktan sonra transaksial, koronal ve sagittal düzlemde değerlendirilmiştir.

PET görüntüleri, transaxial, koronal ve sagittal kesitler içerisinde görsel açıdan uzman nükleer tıp doktoru tarafından yorumlandı. Fizyolojik karaciğer emilimleri kadar hatta onlardan daha yoğun olan ve mesane, üreterler ve gastrointestinal organlara bulaşmayan adneksiyal bölgedeki FDG birikimleri malignensi açısından pozitif olarak değerlendirildi. Gastrointestinal alana taşan, kıvrık, odaksal olmayan ve orta derecede yoğun FDG birikimleri fizyolojik gastrointestinal aktivite gösterdiği düşünüldü.

Adneksiyal bölgedeki FDG Emilimi yoğunluğu 5 puanlık ölçüyle derecelendirildi:

- 1- FDG Emilimi yoktur.
- 2- Karaciğer FDG Emiliminden azdır.
- 3- FDG Emilimi fizyolojik karaciğer Emilimi kadar yoğundur.
- 4- Orta derecede yoğun olan FDG Emilimi
- 5- Yoğun FDG Emilimi

Karaciğer Emiliminin yoğunluğu 5 puanlık sistemin tam ortasında derecelendirildi. Karaciğer Emilimi yoğunluğu üzerinde ve altında iki ayrı yoğunluk sınıfı vardı.

PET görüntüleri hakkında yapılan ilk yorumlardan sonra, BT ve USG görüntülerine dayanarak ikinci bir değerlendirme yapıldı ve böylece PET ile elde edilen fizyolojik bilgiler anatomik bilgilerle ilişkilendirildi.

Benign ve malign olarak tanımlanan gruplardaki Ca-125 düzeyleri Mann-Whitney U testi ile değerlendirildi.

F-18 FDG PET ile görüntüleme yapıldıktan sonra hastalar 10 gün içerisinde tanı ve tedavi için opere edildiler. Çıkarılan dokuların histopatolojik incelemesi yapılarak PET görüntüleri ile karşılaştırıldı.

BULGULAR

F-18 FDG enjeksiyonundan hemen önce ölçülen kan şeker düzeyleri 79–168 mg/dl arasında (ortalama $104,5 \pm 24,7$) değişkenlik gösterdi. Tip 2 DM nedeni ile tedavi gören 2 hastanın (olgu 5,6) kan şeker düzeyleri sırasıyla 168mg/dl ve 158 mg/dl olarak ölçüldü. Diabetik hastaların görüntü kalitesinde belirgin farklılık izlenmedi. Yaklaşık 80 dakika süren görüntüleme süresi hastalar tarafından iyi tolere edildi.

Histopatolojik değerlendirme sonucunda 5 hastada malign tümör, 1 hastada borderline tümör, 12 hastada benign lezyonlar saptandı. (**Tablo 16**)

Tablo 16 :Postoperatif histopatolojik verileri

1	Seröz Papiller Kistadenofibrom
2	Müsinöz Kistadenom
3	Matür Teratom
4	Paratubal Kist
5	Seröz Borderline Tm
6	Seröz Papiller Kistadenofibrom
7	Korpus Luteum Kisti
8	Seröz Papiller Adenokarsinom
9	Granuloza Hücreli Tm
10	Seröz Kistadenom
11	Malign Epitelyal Tm (Meme Ca Metastazı)
12	Seröz Papiller Kistadenofibrom
13	Seröz Kistadenofibrom
14	Seröz Papiller Adenokarsinoma
15	Leiomyoma
16	Fibrom
17	Leiomyoma
18	Seröz Papiller Adenokarsinom

Benign tümör olarak değerlendirilen 12 vakanın 9'unda F-18 FDG tutulumu izlenmez iken (vaka 1,2,3,4,6,7,8,10,12,13,15,16,17), hafif artmış (2. düzey tutulum) F-18 FDG metabolizması gösteren 3 benign tümörden 2 tanesi leiomyoma olarak değerlendirilirken (vaka 15,17), 1 tanesi de seröz kistadenofibrom olarak değerlendirildi. (vaka 6).

Malign tümör tanısı alan 5 vakadan (vaka 8,9,11,14,18) 1 tanesi hariç hepsi belirgin artmış F-18 FDG tutulumu gösterdiler. (5. düzey tutulum) Vaka 11, meme ca over metastazı olarak değerlendirilmiş olup PET'de tutulum izlenmedi. Pelvis ve alt abdominal bölgede izlenen tüm primer tümörler ve gros yayılımları PET ile gösterildi.

Borderline tümör tanısı alan 1 vakada (vaka 5) artmış F-18 tutulumu izlendi. (4. düzey tutulum)

Ölçülen serum Ca-125 değerleri 5,6 ile 987 U/ml arasında (Normal değerler: 0-35 U/ml) saptandı. Benign ve malign tümörlü hastaların ortalama Ca 125 değerleri arasında istatistiki olarak anlamlı fark saptanmadı.

Vizüel değerlendirme sonucunda F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPD %90 olarak hesaplanmıştır.

Hastaların preoperatif bulguları, PET ve operatif bulguları **Tablo 17'de** özetlenmektedir.

Tablo 17: Vakaların PET'i de içeren preoperatif bulguları ve operatif bulgular.

No	USG ve BT	Ca125 (U/ml)	PET ve tutulum oranları	Evre	Operatif bulgular
1	Sağda 6x5 cm solid komponent içeren kistik kitle	37,4	Tutulum yok		Sağ overden kaynaklanan, düzensiz yüzeyle, 5x5 cm solid kitle
2	Sağda 14x12 cm, homojen kistik kitle	20,5	Tutulum yok		Sağda 12x10 ç, düzgün yüzeyle kistik kitle
3	Solda 13x12 cm, solid komponent ve yağ dansiteleri içeren kitle	50,9	Tutulum yok		Solda 13 cm, düzgün yüzeyle kitle
4	Solda 12 cm çaplı solid alan içeren kistik kitle	25,3	Tutulum Yok		Sol paratubal 10 cm düzgün yüzeyle basit kist
5	Sağda 10x8 cm, solid alanlar içeren kistik kitle	98,3	Kitlenin posterior , inferolateralinde fokal tutulum. Kc de milimetrik alnlarda artmış tutulum Tutulum oranı 4		Sağda, 10 cm çaplı, düzensiz yüzeyle solid alanlar içeren kistik ağırlıklı kitle
6	Solda 3 cm çaplı kistik kitle, sağda 7 cm çaplı solid alan içeren kistik kitle	23,2	Solda tutulum yok Sağda küçük bir alanda fafif tutulum Tutulum oranı 2		Solda 3 cm çaplı paratubak kist, Sağda 6 cm çaplı solid kitle
7	Sağda 4 cm kistik kitle	159,6	Tutulum yok		Sağda 4 cm düzgün yüzeyle kist
8	Sağda 15cm çaplı solid kitle, omental kek, ascit	987	Sağdaki kitlede ve peritoneal alanda, 3 ayrı odakta tutulum Tutulum oranı 5	E III c	Sağda etraf dokulara yapışıklık gösteren kitle, peritonitis karsinomatoza yaygın ascit
9	Solda 12x8 cm semisolid kitle	12,6	Solda belirgin tutulum Tutulum oranı 5	E I a	Sol adneks kaynaklı düzensiz yüzeyle etraf dokulara yapışık kitle
10	Sağda 5 cm çaplı yağ dansitesi içeren kitle	5,6	Tutulum yok		Sağdan kaynaklı 5 cm çaplı düzgün yüzeyle kitle
11	Sağda 13 cm çaplı etrafında minimal sıvının bulunduğu solid kitle	114,2	Sağdaki kitlede yoğun tutulum Tutulum oranı 5	E IV	Sağdan kaynaklı 12 cm çaplı, damarlanma artışı olan solid kitle
12	Sağda 5 cm çaplı solid alanlar içeren kistik kitle	37,3	Tutulum yok		Sağdan kaynaklı 5 cm çaplı düzensiz yüzeyle kitle
13	Sağda 8 cm ve solda 7 cm solid alanlar içeren bilateral kitle	29	Tutulum yok		Sağda ve solda 8 cm çaplı düzgün yüzeyle kitle
14	Sol adneksial alnda 7 cm çaplı solid kitle , minimal ascit mayı	121,2	Sol adneksial kitlede ve sağ over üzerinde yaygın Tutulum oranı 5	E III b	Soldan kaynaklanan 7 cm etraf dokularla yapışıklık gösteren kitle ve sağ over üzerinde implantlar
15	Sağda uterus ile net ayrımı yapılamayan 10 cm çaplı heterojen kitle	17,3	Minimal fokal tutulum Tutulum oranı 2		Uterus fundus sağ kenardan kaynaklanan 10 cm çaplı intramural myom
16	Sağda ve solda 5 cm çaplı solid kitle	11,2	Tutulum yok		Bilateral 5 cm çaplı sert, serbest solid kitle
17	Sağda uterus ile net ayrımı yapılamayan 15 cm çaplı yoğun heterojen kitle	16	Minimal fokal tutulum Tutulum oranı 2		Uterus 20 hf ceasmette, global büyümüş myomate halde
18	Batında minimal ascit, omental kek, peritonela metastatik lezyonlar, sol pelvik 2 cm LAP	392,1	2 ayrı peritoneal bölgede ve bilateral overlerde ve LAP bölgesinde yoğun tutulum oranı 5	E III c	Peritonitis karsinomatoza hali mevcut. Bilateral overde tümöral implantlar mevcut. Yaklaşık 60 cc ascit mayı

TARTIŞMA

Adneksiyal kitle, hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır. Bu kitlelerin %90'ı benign karakterlidir.⁵ Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi.⁷ Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi, cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesindeki artış, asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Primer over malignitelerinin tanımlanmasında F-18 FDG kullanılarak PET ile yapılan çalışmalarda bildirilen sonuçlar değişkenlik göstermektedir. Asemptomatik adneksiyal kitleli 99 hastada yapılan çalışmada, malign lezyonların tanımlanmasında, PET'in sensitivitesi %58, spesifitesi %76, PPD %25, NPD %93 ve doğruluğu %74 olarak bildirilmiştir.⁸¹ Daha önce yapılan çalışmalarda ^{1,30,33}, %83 ile %90 arasında saptanan duyarlılık değerleri karşısında %58 oldukça düşük bir değerdir. Fenckel ve ark.'ı bu düşük duyarlılık değerlerini, çalışmada yer alan düşük malign potansiyelli tümörler ve erken evre over kanserlerinin yüksek oranına bağlamaktadır.⁸¹ Zira yanlış negatif çalışmalar, düşük malign potansiyelli borderline tümörlerden ve erken evre (evre Ia) yakalanan tümörlerden kaynaklanmaktadır. Bu tümörlerin gösterilememesi, tümörlerin malign transformasyona uğramış doku kütlesinin düşük olması ile açıklanabilir. Ayrıca FDG PET'in sınırlı rezolüsyonu ve parsiyel volüm etkisi, F-18 FDG akümüle eden küçük tümör birikimlerinin görüntülenememesine neden olabilir. Bu tümördeki değişik derecedeki malign hücre transformasyonuna bağlı değişen glukoz metabolizmasında öngörülen artışın yetersiz olması da düşük malign potansiyelli tümörlerin F-18 FDG uptake'i göstermemesini açıklayabilir.

Literatürde F-18 FDG PET ile adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde bildirilen spesifikite değerleri %54 ile %90 arasında değişmektedir.^{1,30,33,81} Bu çalışmalarda yer alan benign tümörlerin sayısı azdır. (sırasıyla 18,13,7) Frenchel ve ark.'ı, 87 benign kitle içeren serilerinde %76 spesifikite değeri bildirmişlerdir.⁸¹ Bildirilen yanlış pozitif vakalar, enflamatuar adneksiyal kitleler, corpus luteum kisti, endometriomalar (vakaların yaklaşık %22'de), teratoma, diğer benign over tümörleri (seröz kist, müsinöz kistadenom, schwannoma, tekoma) ve komşu üriner ve gastrointestinal sistemdeki fizyolojik aktiviteden kaynaklanmaktadır. Bizim serimizde yanlış pozitif olarak F-18 FDG uptake'i gösteren enflamatuar nedenli benign adneksiyal kitle saptanmadı. Fenchel ve ark., 4 enflamatuar kitlenin hepsinde yanlış pozitif FDG akümüülasyonu bildirirken,⁸¹ benzer sonuçlar Romer ve ark. çalışmasında tubaovaryan apsede³⁰ ve Zimny ve ark. çalışmasındaki salpingooforit tablosunda da gözlenmiştir.³¹ Bu bilgiler ışığında, malign over lezyonlarının enflamatuar kitleden ayırd edilmesinde F-18 FDG görüntülemenin tek başına yeterli olamayacağı görülmektedir.

Pelviste izlenen F-18 FDG'nin fizyolojik barsak aktivitesi de adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Fizyolojik barsak aktivitesi, sık olarak barsak trasesine uyan ve fokal olmayan hafif artmış uptake şeklinde tipik akümüülasyon paterni ile karşımıza çıksa da, bazen yoğun fokal tutulum alanları şeklinde izlenebilir. Bu gibi durumlarda fizyolojik aktivitenin primer jinekolojik tümörün barsak infiltrasyonundan ayırd edilmesi zordur ve radyolojik görüntüleme yöntemleri ile verifiye edilmesi gerekir.

Bizim çalışmamızda adneksiyal kitlelerin benign-malign ayrımının yapılmasında 18-FDG PET'in yerinin değerlendirilmesi amacıyla operasyona hazırlanan 18 hastada PET incelemesi yapılmış olup, PET bulguları ile histopatolojik bulgular karşılaştırılmıştır. 6 malign histopatolojisi olan hastanın 1 tanesinde yalancı negatiflik saptanırken, 5 hastada yüksek oranda tutulum izlenmiştir. Yalancı negatif olarak değerlendirilen hasta, meme karsinom metastazı olarak değerlendirilmiştir. Diğer primer over malignitelerinde yoğun tutulum izlenmiştir. 12 benign hastanın 3 tanesinde yalancı pozitiflik tespit

edilmiştir. Bu 3 hastanın 2 tanesi dejenere leiomyom olarak tanı almışken, 1 tanesi de seröz kistadenofibrom tanısı almıştır. Bu 3 hastada da tutulum oranı düşüktü ve tutulum fokal alanlarda izlenmekteydi. Yaptığımız çalışma sonucunda, F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPD %90 olarak hesaplanmış olup, literatürdeki değerlerle benzerlik göstermektedir. Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi, F-18 FDG ile görüntülemenin ilerlemiş over malignitelerinin gösterilmesinde yüksek duyarlılığı, PET'in en önemli avantajıdır.

Üriner sistemdeki üriner retansiyon, pelvik lezyonların değerlendirilmesini zorlaştırmaktadır. Leisure ve ark., mesane kateterizasyonu ve diüretik uygulanmasının üriner sistemden kaynaklanacak görüntü artefaktlarının ortadan kaldırılmasında oldukça verimli olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁴ Sugawara ve ark. ise hasta mesanesini boşalttıktan sonra hemen yapılacak postvoid pelvis görüntülemenin tanı için tatminkar olduğunu bildirmişlerdir.¹⁰⁵ Grab ve ark., hastaya sıvı yüklemesi ve diüretik uygulamasının üriner sistemdeki retansiyonu azalttığını göstermişlerdir.²³ Koyama ve ark. ise bu yöntemlere rağmen özellikle mesanede bir miktar rezidüel aktivitenin kaldığını ve bu nedenle hastanın görüntülenmesi süresince mesanenin serum fizyolojik ile sürekli irrigasyonunu önermektedir.¹⁰⁶ Bu yöntem ile çalıştığı 41 jinekolojik hastada, F-18 FDG PET ile malign lezyonların değerlendirilmesinde %100 sensitivite, %86 spesifite, %100 PPD, %98 NPD ve %98 doğruluk değerleri görülmektedir. Bizim olgularımızda da yeterli hidrasyon ve diüretik uygulaması ile diürezin uyarılması sonucunda, değerlendirmeyi güçleştirecek mesanede belirgin aktivite retansiyonu izlenmedi ve bu uygulama özellikle mesane komşuluğundaki lezyonların değerlendirilmesine önemli katkı sağladı.

Grab ve ark., 101 adneksiyal kitleli hastada, doppler donanımlı TVUSG, MR ve PET'in adneksiyal kitlelerin karakterizasyonundaki başarısını karşılaştırmışlardır. PET görüntülerinin vizüel olarak değerlendirildiği çalışmada; 12 malign, 89 benign lezyon saptanmıştır. US, MR ve PET sırasıyla %92, %83, %58 duyarlılık; %60, %84, %80 spesifite ve %63, %84,

%77 doğruluk değerleri göstermiştir.²³ Bu çalışmalar göstermektedir ki, F-18 FDG kullanarak adneksiyal kitlenin karakterizasyonunda PET, tek görüntüleme yöntemi olarak kullanıldığında yetersiz kalabilmektedir. F-18 FDG tutulumunun olmadığı vakalarda erken evre kanser ya da borderline tümör ekarte edilemezken, F-18 FDG akümüülasyonunu gösteren kitleler enflamatuar kökenli olabilir. Ancak Grab ve Frenchel'in serilerinde ^{81,23}, kantitatif analiz yöntemlerinin tanıda kullanılmasından bahsedilmemektedir.

Over kanseri peritoneal dökülme ile direkt ya da pelvik ve paraaortik lenfatiklerle yayılabilen bir tümördür. Hastaların yaklaşık %40-60'ında, intraabdominal relaps ve peritoneal karsinomatozis gelişir.³³ Tekrarlayan hastalığın erken tespiti second line tedavinin başarısı için gereklidir. Ca-125 tekrarlayan hastalığın monitörizasyonunda en sık kullanılan parametredir. Ancak bu hastaların %25-50'inde yanlış negatif veya pozitif Ca-125 değerleriyle karşılaşılabilir. Ayrıca Ca-125 rekürren hastalığın lokalizasyonu hakkında bilgi veremez. Anatomik görüntüleme yöntemleride over kanserli olgularda nüksün gösterilmesinde beklenen başarıyı gösterememiştir. BT'nin bildirilen sensitivitesi %40-63 ile spesifitesi %81-83 arasında bildirilmiştir.¹⁰⁷ Second-look laparotomi nüksün tespitinde standart olarak görülen ancak invaziv bir yöntemdir. Ayrıca negatif second-look cerrahisinden sonra olguların %20-50'inde hastalık tekrarlayabilir ve laparatomide uzak metastazlar tespit edilemeyebilir.¹⁰⁷

F-18 FDG PET'in tekrarlayan over kanserinde tamamlayıcı görüntüleme yöntemi olarak kullanılabileceğine dair çalışmalar bildirilmektedir. Konvansiyonel yöntemlerle karar verilemeyen veya negatif olan, Ca-125 seviyeleri yüksek hastalarda PET seçilecek tanı yöntemi olabilir. Tekrarlayan hastalığın tespitinde kullanıldığında PET ile %41-91 sensitivite, %54-100 spesifite, %58-92 doğruluk değerleri bildirilmektedir.^{107,108} K.Kerrou ve ark. nüks düşülen 18 over Ca hastasında F-18 FDG kullanarak PET görüntüleme yapmışlar ve bu hastaların 13'ünde yüksek Ca-125 seviyeleri, 5'inde de BT'de şüpheli lezyon görünümüleri izlemişlerdir. Ca-125 düzeyi yüksek olan 11 hastada pozitif PET görüntüleri cerrahi sonrası patolojik değerlendirme ile doğrulanırken, diğer 2 negatif

olguda Ca-125 değerleri spontan gerileme göstermiştir. Şüpheli BT görüntüleri olan diğer 5 hastanın 4'ü pozitif olarak değerlendirilmiş ve cerrahi sonrasında ispatlanmış, negatif olarak değerlendirilen son vakada cerrahi rezeksiyon sonrasında leiomyoma tanısı almıştır.¹⁰⁹ Lieberman ve ark. over kanseri şüphesi ile takip edilen ve yüksek Ca-125 seviyeleri ile birlikte anormal USG ve BT bulguları olan 20 hastada F-18 FDG PET görüntüleme yapmışlardır. PET görüntüleri vizüel olarak değerlendirildikten sonra, cerrahi ve patolojik verilerle karşılaştırılmıştır. Çalışmalarında 12 hastada malign tümör (9 primer, 3 nüks), 7 benign ve 1 borderline tümör görülmüştür. 7 benign lezyondan 1 müsinöz kistadenom ve 1 kistadenofibrom olgusunda, fokal FDG tutulumları ile 2 olgu yanlış pozitif olarak değerlendirilmiştir. FDG uptake'i göstermeyen borderline tümör, tek yanlış negatif olguyu oluşturmaktadır. Bu çalışmanın sensitivite, spesifite ve PPD sırasıyla %100, %78 ve %86 olarak bildirilmiştir. Yanlış pozitif olarak bildirilen 2 vakadaki fokal FDG tutulumlarının, tümörün aynı bölgelerdeki yüksek metabolik aktivitesini ve asit salgılayan hücrelerin bulunduğu alanları işaret ettiği düşünülmektedir.¹¹⁰

Fenchel⁸¹ ve Lieberman'ın¹¹⁰ çalışmalarındaki borderline tümörlerdeki yanlış negatif değerlendirme, borderline tümörlerdeki malign transformasyona uğramış doku kütlesinin düşük olması, transformasyona bağlı değişen glukoz metabolizmasında öngörülen artışın yetersiz olması ve kullanılan sistemlerin sınırlı rezolüsyonu nedeniyle kaynaklanmış olabilir.

Jinekolojik malignansilerin lenf nodu yayılımının belirlenmesi, tedavi planlama ve sürvinin öngörülmesinde önemli parametrelerden biridir. F-18 FDG PET görüntülemenin lenf nodlarını değerlendirmedeki rolü araştırma konusudur. Williams ve ark., jinekolojik tümörü olan 18 hastada F-18 FDG PET ile pelvik lenf nodu görüntülenmesinde %77.3 spesifite, %24,5 sensitivite bildirmişlerdir.¹¹³ Zimny ve ark. ise over kanserli hastalarda lenf nodu evrelemesinde PET için %50 sensitivite, %95 spesifite , %80 doğruluk değerleri bildirmiştir.³¹ Over kanserlerini içeren bir başka çalışmada da, lenf nodu değerlendirilmesinde PET için %73 sensitivite, %92 spesifite, %89 NPD, % 86 PPD değerleri ile daha umut verici sonuçlar bildirmiştir.³³

SONUÇ

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir.³⁴ Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir.⁵⁷

Over kanserindeki en önemli prognostik faktör, tanı anındaki hastalığın evresidir.⁷² Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır.³¹ Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır.

Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi, cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesindeki artış asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Bizim çalışmamızda, F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign ayrımının yapılmasındaki yerini araştırmak amacıyla preoperatif PET bulguları ile histopatolojik bulguları karşılaştırdık. Vizüel değerlendirme sonucunda F-18 FDG PET'in adneksiyal kitlelerin benign-malign karakterizasyonundaki sensitivitesi %83, spesifitesi %75, PPD %62, NPD %90 olarak hesaplanmıştır. Daha çok sayıda hasta ile F-18 FDG PET'in etkinliğinin gösterilmesi jinekolojik malignitelerin tanı, evreleme ve takibinde morfolojik görüntüleme yöntemlerinin yanında metabolik bir görüntüleme yöntemi olarak yerini alacaktır.

KAYNAKLAR

1. **Hubner KF, Mc Donald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Bounocore E.** Assesment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-[18-F] deoxyglucose (2-[18-F]FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204.
2. **Maiman M.** Laparoscopic removal of the adnexal mass: the case for caution. *Clin Obstet Gynecol* 1995; 38:370-379.
3. **Osmers R.** Sonographic evaluation of ovarian masses and its therapeutical implications. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8:217-222.
4. **Goldstein SR.** Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
5. **Grimes DA, Hughes JM.** Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42.
6. **Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996.** Stockholm: *Swedish Cancer Registry*, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
7. **Bell R, Petticrew M, Sheldon T.** The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-47.
8. **DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al.** The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174–8.
9. **Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG.** A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9.
10. **Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB.** Transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am J Roentgenol* 1988;151:89–92.
11. **Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB.** Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
12. **Bragg DG, Hricak H.** Imaging in gynecologic malignancies. *Cancer* 1993; 71(4 suppl):1648-1651.

13. **Magrina JF, Cornella JL.** Office management of ovarian cysts. *Mayo Clin Proc* 1997; 72:653-656.
14. **Minelli L.** Ovarian cysts. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1996; 65:81-89.
15. **Van VP, Massuger LF, Ruys SH, Barentsz JO.** Borderline ovarian malignancy: ultrasound and fast dynamic MR findings. *Eur J Radiol* 1998; 28:136-142.
16. **Yamashita Y, Torashima M, Hatanaka Y, et al.** Adnexal masses: accuracy of characterization with transvaginal US and precontrast and postcontrast MR imaging. *Radiology* 1995; 194:557-565.
17. **Outwater EK, Dunton CJ.** Imaging of the ovary and adnexa: clinical issues and applications of MR imaging. *Radiology* 1995; 194:1-18.
18. **Outwater EK, Schiebler ML.** Magnetic resonance imaging of the ovary. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 1994; 2:245-274.
19. **Hamm B, Kubik-Huch RA, Fleige B.** MR imaging and CT of the female pelvis: radiologic-pathologic correlation. *Eur Radiol* 1999; 9:3-15.
20. **Jain KA, Jeffrey RBJ.** Evaluation of pelvic masses with magnetic resonance imaging and ultrasonography. *J Ultrasound Med* 1994; 13:845-853.
21. **Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R.** Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre-and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation. *J Magn Reson Imaging* 1993; 3:99-106.
22. **Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL.** Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999; 212:19-27.
23. **Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al.** Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000; 77:454-9.
24. **Osmers RG, Osmers M, von MB, Wagner B, Kuhn W.** Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvaginasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:428-434.
25. **Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al.** *JAMA* 1983; 250:3072-6.
26. **Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS.** Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997; 67:208-14.

27. **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;332:629-34.
28. **Reske SN, Bares R, Bull U, Guhlmann A, Moser E, Wannenmacher MF.** Clinical value of positron emission tomography (PET) in oncologic questions: results of an interdisciplinary consensus conference. Schirmerreschaft der Deutschen Gesellschaft for Nuklearmedizin. *Nuklearmedizin* 1996; 35:42-52[German].
29. **Casey MJ, Gupta NC, Muths CK.** Experience with positron emission tomography (PET) scans in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994; 53:331-318.
30. **Romer W, Avril N, Dose J, et al.** Metabolic characterization of ovarian tumors with positron-emission tomography and F-18 fluorodeoxyglucose. *Rofo Fortschr Geb Rontgenstr Neuen Bildgeb Verfahr* 1997;166:62-68 (Abst, German).
31. **Zimny M, Schoreder W, Woltwer S, Cremerius U, Rath W, Bull U.** 18F-fluorodeoxyglucose PET in ovarian carcinoma: methodology and preliminary results. *Nuklearmedizin* 1997;36:228-33 (Abst, German).
32. **Hillard PA.** Benign Disease of the Female Reproductive Tract: Symptoms and Sign. In: *Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Eds. Novak's Gynecology.* Baltimore, Twelfth Edition, *Williams&Wilkins*, 1996;13:352-77.
33. **Schroder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W.** The role of 18F Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography (18F-FDG PET) in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 1999 Mar;9(2):117-22 (Abst).
34. **Hillard PA.** Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. *Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
35. **Breen JL, Maxson WS.** Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:607-23.
36. **Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al.** Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am* 1985;65:1351-86.
37. **Norris HJ, Jensen RD.** Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713-9.
38. **Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC.** Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780-9.

39. **Fleischer AC.** Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
40. **Hernandez E, Miyazawa K.** The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. *J Reprod Med* 1988;33:361-40.
41. **Scully RE.** *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30.
42. **Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA.** Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.
43. **Horowitz IR, de al Cuesta RS.** Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. New York: Raven Press, 1992:397-416.
44. **Yüce K, Dursun P (çev.).** Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Çev. Editörü: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88.
45. **Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW.** Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003;102:589-93.
46. **Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A.** Laparoscopic manegement of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594.
47. **Sassone AM, et al.** Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologyc study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:311-20.
48. **Atasü T, Şahmay S (ed).** Overin Selim Tümörleri. In: *Jinekoloji.*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
49. **Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB.** Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *Am J Roentgenol* 1995;164:1441-4.
50. **Stein AL, Koonings PP, Schlaerth JB, Grimes DA, d'Ablaing G.** Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? *Obstet Gynecol* 1990;75:1029-31.

51. **Purcell K, Wheeler JE.** Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed.* Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.
52. **Willemse PHB, et al.** Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987;60:178.
53. **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
54. **Landis SH, Murray T, Bolden S, et al:** Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29.
55. **Kılıç D, Kaya İ, Kamaş A.** T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri 2002. 2003;653:97.
56. **Boring CC, Squires TS, Tong T.** Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36.
57. **Yancik R, Ries LG, Yates JW.** Ovarian Cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-74.
58. **Runnebaum IB, Stickeler E.** Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Ca Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
59. **Fiorca JV, Roberts WS.** Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 1996;3:120-9.
60. **Dorigo O, Baker VV.** Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed.* Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49.
61. **Arvas M, Göker B.** Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
62. **Filly RA.** Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Çev.* Editörü: Güner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767.
63. **Ayhan A, Başaran M.** Epitelyal over kanserleri. In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
64. **Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ.** Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5.

65. **Dilek S, Dede M.** Overin germ hücreli tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
66. **Abu-rustum NR, Aghajanian C.** Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-42.
67. **Kurman RJ, Norris HJ.** Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analisys of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579.
68. **Güner H.** Overin seks kord stromal tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7.
69. **Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS.** Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.
70. **Holschneider CH, Berek JS.** Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3- 10.
71. **Silverberg SG.** Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Topics in Pathol* 1989;78:85-109.
72. **Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB.** Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.
73. **Yüce K.** Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tümör Marker). In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı*. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.
74. **Özbaşar D, Sezik M.** Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.
75. **Dini MM, Miller M.** Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-71.
76. **Mills GB, Eder A, Fang X, et al.** Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis and menagement of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002;107:259-83.
77. **Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr.** Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):46- 50.

78. **Alcazar JL, Lopez-Garcia G:** Transvaginal color doppler assesment of venous flow in adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001;17:434-8.
79. **Alcazar JL, Errasti T, Zornoza A, Minguez JA, Galan MJ:** Transvaginal color doppler ultrasonography and CA 125 in suspicious adnexal masses. *Int J Gynecol Obstet*; 1999;66:255-61.
80. **Walsh JW.** Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-30.
81. **Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN.** Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780–88.
82. **Partridge EE, Barnes MN.** Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin* 1999;49:297-320.
83. **Ak I, Stokkel M, Pauwels E.** Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:560-74 (Review).
84. **Oheir P.** Metabolism and transport of glucose and FDG. In: Ruhlman J, Oheir P, Biersack H (eds). *PET in Oncology: Basic and Clinical Applications*. Berlin Heideberg: Springer, 1999;3:43-57.
85. **Flier JS, Mueckler MM, Usher P, Lodish HF.** Elevated levels of glucose transport and transporter Messenger RNA are induced by ras or src oncogenes. *Science* 1987;235:1492-95.
86. **Yamamoto T, Seino Y, Fukumoto H, Koh G, Yano H, Inagaki N, Yamada Y, Inoue K, Manabe T, Imura H.** Over-expression of facilitative glucose transporter genes in human cancer. *Biochem Biophys Res Commun* 1990;170:223-30.
87. **Yamada S, Kubota K, Kubota R, Ido T, Tamahashi N.** High accumulation of fluoro-18-deoxyglucose in turpentine-induced inflammatory tissue. *J Nucl Med* 1995;36:1301-06.
88. **Brudlin LH, Valind SO, Rhodes CG, Pantin CF, Sweatman M, Jones T, Hughes JM.** F-18 uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1994;21:297-305.
89. **Clavo AC, Brown RS, Wahl RL.** FDG uptake in human cancer cell lines is increased by hypoxia. *J Nucl Med*;36:1625-32.
90. **Clavo AC, Wahl RL.** Effect of hypoxia on the uptake of tritiated thymidine, L-leucine, L-methionine and FDG in cultured cancer cells. *J Nucl Med* 1996;37:502-26.

91. **Kostakoglu L, Wong JC, Barrington SF, Cronin BF, Dynes AM, Maisey MN.** Speech-related visualization of laryngeal muscles with fluorine-18-FDG. *J Nucl Med* 1996;37:1771-73.
92. **Nieweg OE, Pruim J, Van Ginkel RL, Hoekstra HJ, Paans AM, Molenaar WM, Koops HS, Vaalburg W.** 18-FDG PET imaging of soft tissue sarcoma. *J Nucl Med* 1996;37:257-61.
93. **Watanabe A, Tanaka R, Takeda N, Washiyama K.** DNA synthesis, blood flow, and glucose utilisation in experimental rat brain tumors. *J Neurosurg* 1989;70:86-91.
94. **Minn H, Ahonen A, Klemi P.** Fluorodeoxyglucose imaging: a method to assess the proliferative activity of human cancer in vivo. Comparison with DNA flow cytometry in head and neck tumors. *Cancer* 1988;61:1776-81.
95. **Crove JP, Adler LP, Shenk RR, Sunshine J.** Positron emission tomography and breast masses: comparison with clinical, mammographic and pathologic findings. *Ann Surg Oncol* 1994;1:132-40.
96. **Younes M, Brown RW, Stephenson M, Gondo M, Cagle PT.** Overexpression of Glut 1 and Glut 3 in stage I nonsmall cell lung carcinoma is associated with poor survival. *Cancer* 1997;80:1046-51.
97. **Ak I, Blokland JAK, Pauwels EKJ, Stokkel MPM.** The clinical value of 18F-FDG detection with a dual-head coincidence camera: A review. *Eur J Nucl Med* 2001;28:763-78.
98. **Sasaki M, Ichiya Y, Kuwabara Y, Akashi Y, Yoshida T, Fukumura T, Murayama S, Ishida T, Sugio K, Masuda K.** The usefulness of FDG positron emission tomography for the detection of mediastinal lymph node metastases in patients with non-small cell lung cancer: a comparative study with X-ray computed tomography. *Eur J Nucl Med* 1996;23:741-47.
99. **Tatsumi M, Yutani K, Watanabe Y, Miyoshi S, Torihyama N, Johkoh T, Kusuoka H, Nakamura H, Nishimura H, Nishimura T.** Feasibility of fluorodeoxyglucose dual-head gamma camera coincidence imaging in the evaluation of lung cancer: comparison with FDG PET. *J Nucl Med* 1999;40:566-73.
100. **Roland Hustinx, François Benard Abass Alavi.** Whole-body FDG-PET imaging in the management of patients with cancer. *Semin Nucl Med*. 2002;32(1):35-46 (Review).
101. **Stokkel M, Ten Broek F, Hordijk G, Koole R, Van Rijk P.** Pre-operative evaluation of patients with primary head and neck cancer using dual-head fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Ann Surg* 2000;231:229-34.

102. **Stokkel M, Terhaard C, Hordijk G, Van Rijk P.** The detection of unknown primary tumours in patients with cervical metastases with dual-head positron emission tomography. *Eur J Cancer Oral Oncol* 1999;35:390-94.
103. **Grahek D, Montravers F, Kerrou K, Aide N, Lotz JP, Talbot JN.** [(18F)FDG in recurrent breast cancer: diagnostic performances, clinical impact and relevance of induced changes in management. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;21(2):179-88.
104. **Leisure GP, Vesselle HJ, Faulhaber PF, O'Donnell JK, Adler LP, Miraldi F.** Technical improvements in fluorine-18-FDG PET imaging of the abdomen and pelvis. *J Nucl Med Technol* 1997;25:115-19.
105. **Sugawara Y, Eisbruch A, Kosuda S, Recker BE, Kison PV, Wam RL.** Evaluation of FDG PET in patients with cervical cancer. *J Nucl Med*. 1999;40:1125-31.
106. **Koyama K, Okamura T, Kawabe J, Ozawa N, Torii K, Umesaki N, Miyama M, Ochi H, Yamada R.** Evaluation of 18F-FDG PET with bladder irrigation in patients with uterine and ovarian tumors. *J Nucl Med*. 2003;44(3):353-58.
107. **Cho SM, Ha HK, Byun JY, Lee JM, Kim CJ, Nam-Koong SE, Lee JM.** Usefulness of FDG PET for assesment of early recurrent epithelial ovarian cancer. *AJR Am J Roentgenol*. 2002;179(2):391-95.
108. **Torizuka T, Nobezawa S, Kano T, Futatsubashi M, Yoshikawa E, Okada H, Takekuma M, Maeda M, Ouchi Y.** Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imagigng*. 2002;29:797-803.
109. **Kerrou K, Montraves F, Grahek D, Younsi N, Beco V. De, Talbot JN.** Detection of Recurrence of Ovarian Cancer using [F-18]-FDG Scan Performed on a Dual-Head Coincidence Gamma Camera. *Clinical Positron Imaging* 2000;3(4);186.
110. **Lieberman G, MacLean AB, Buscombe JR, Hilson AJ, Adamson K, Reid WM, Gren A, Begent RH.** The clinical application of a dual head gamma camera with coincidence detection in 20 women with suspected ovarian cancer. *BJOG* 2001;108(12):1229-36.
111. **Muck B, Hommel G.** The glucogen content of blood and uterine tissue in women with myoma and endometriosis (auther's transl). *Arch Gynecol* 1976;221(2):129-37.
112. **Kao C.** FDG uptake in a huge uterine myoma. *Clin Nucl Med* 2003;28(3):249.

- 113. Williams AD, Cousins C, Soutter WP, Muabashar M, Peters AM, Dina R, Fuchsel F, McIndoe GA, deSouza NM.** Detection of pelvic Lymph Node Metastases in gynecologic malignancy: a comparison of CT, MR imaging and positron emission tomography. *AJR Am J Roentgenol.* 2002;178(3):762-64.

