



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU ANKARA İLİ
1. BÖLGE KAMU HASTANELER BİRLİĞİ GENEL SEKRETERLİĞİ
ZEKAI TAHİR BURAK
KADIN SAĞLIĞI EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

PERİMENAPOZAL VE POSTMENAPOZAL DÖNEMDE
ADNEKSİYAL KİTLELERİN PREOPERATİF ULTRASONOGRAFİK BULGULARI
İLE HİSTOPATOLOJİK TİPLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Sevil ÇAĞLAR KİREMİTLİ

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Melike Doğanay

ANKARA
2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimi tamamladığım Ankara Dr. Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde bizlere iyi bir eğitim ve çalışma ortamı sağlayan başhekimimiz Doç. Dr. Salim ERKAYA'ya,

Tüm asistanlık eğitimim ve tez hazırlama dönemim süresince bana içtenlikle bilgi ve beceri ile yol gösteren, hoşgörü ve desteği ile yardımcı olan karakterini, doktorluğunu ve insanlığını örnek aldığım çok değerli tez hocam; Doç. Dr. Melike DOĞANAY' a,

Eğitim sürem boyunca desteğini hep yanımda hissettiğim, gerek tıbbi gerekse günlük hayatta bilgi, beceri ve tecrübelerini esirgemeyen tüm hocalarıma, eğitim görevlileri ve uzman doktorlara,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, dostlukları ile hayatıma renk katan asistan arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve tüm hastane personeline,

Varlığı ile beni her gün mutlu eden, sevgisi ve desteğini her zaman hissettiği eşim, hayat arkadaşım Dr.Tunay Kiremitli'ye,

Çocukları olmaktan büyük onur ve gurur duyduğum sevgilerini, emeklerini ve sonsuz sabırlarını hayatımın her döneminde hissettiğim anne ve babama, hayatı paylaştığım en kıymetlime kardeşime sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Sevil Çağlar Kiremitli

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR

TABLolar

1. GİRİŞ VE AMAÇ

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adneksiyal Kitleler

2.2. Adneksiyal Kitlelerin Yaşlara Göre Sınıflandırılması

2.2.1. Pubertal ve Prepubertal Dönem Adneksiyal Kitleler

2.2.2. Reprodüktif Dönemdeki Adneksiyal Kitleler

2.2.3. Postmenopozal Dönemdeki Adneksiyal Kitleler

2.3. Risk Faktörleri

2.3.1. Kalıtım ve Aile Öyküsü

2.3.2. Nulliparite

2.3.3. Erken Menarş-Geç Menapoz

2.3.4. Yaş

2.3.5. Beyaz Irk

2.4. Benign Adneksiyal Kitleler

2.4.1. Neoplastik Olmayan Kitleler

2.4.1.1. Fonksiyonel Over Kistleri

2.4.1.2. Endometriyozis

2.4.1.3. Ektopik Gebelik

2.4.1.4. Tuba-Ovaryan Apse

2.4.1.5. Gebelik Luteoması

2.4.1.6. Hipertekozis

2.4.1.7. Paraovaryan Kistler

2.4.1.8. Peritoneal İnklüzyon Kistleri

2.4.2. Neoplastik Kitleler

2.4.2.1. Epitelyal Tümörler

2.4.2.2. Germ Hücreli Tümörler

2.4.2.3. Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler

2.5. Malign Adneksiyal Kitleler

2.5.1. Epiteyal Over Kanseri

2.5.2. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

2.5.3. Seks Kord Stromal Tümörler

2.6. Over Kanseri Evrelemesi

2.7. Adneksiyal Kitlelerde Tanı

2.7.1. Pelvik Muayene ve Anamnez

2.7.2. Tümör Belirteçleri

2.7.2.1. CA-125

2.7.2.2. HE-4

2.7.2.3. Diğer Tümör Belirteçleri

2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.3.1. Ultrasonografi (USG)

2.7.3.2. Renkli Doppler USG

2.7.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

2.8. Malignensi Risk İndeksi (RMI)

2.9. Tedavi

2.9.1. Cerrahi Tedavi

3. GEREÇ VE YÖNTEM

4. BULGULAR

5. TARTIŞMA

6. SONUÇ

7. ÖZET

8. ABSTRACT

KAYNAKLAR

KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
TAUSG	: Trans Abdominal Ultrasonografi
TVUS	: Trans Vajinal Ultrasonografi
MRI	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PID	: Pelvik Enflamatuvar Hastalık
AFP	: Alfa Feto Protein
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
β -HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini Subunit- β
HE-4	: Human Epididimis Protein 4
LDH-1	: Laktat Dehidrogenaz izoenzim 1
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
RMI	: Malignite Risk İndeksi
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics
PI	: Pulsatilite İndeks
RI	: Rezistans İndeks
mm	: milimetre
Max	: Maksimal
Min	: Minimal
n	: Olgu Sayısı
Sen	: Sensitivite
Spe	: Spesifite
(M)	: Menapoz Skoru
(U)	: Ultrasonografi Skoru
CASA	: Cancer Associated Serum Antigen
BRCA	: Breast Cancer Antigen
RCOG	: Royal Collage of Obstetricians and Gynaecologists

TABLolar

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflandırılması.

Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması.

Tablo 3. Reprodüktif dönemde adneksiyal kitle oluşturabilen nedenler.

Tablo 4. Over kanseri için risk faktörleri.

Tablo 5. Non-Neoplastik Ovaryan Kitlelerin Sınıflaması.

Tablo 6. Neoplastik Ovaryan Kitlelerin Sınıflaması.

Tablo 7. Over Neoplazilerinin Histopatolojik Sınıflandırması.

Tablo 8. Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması.

Tablo 9. Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması.

Tablo 10. FIGO 2014 Over Kanseri Sınıflaması.

Tablo 11. CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar.

Tablo 12. Benign hastaların histopatolojik dağılımı.

Tablo 13. Malign hastaların histopatolojik dağılımı.

Tablo 14. Menapoz, Bilateralite, CA-125 Düzeyi, Kist Duvarı Kalınlığı (mm), Multilokülite, Solid ve Asit değişkenlerinin maligniteye göre dağılımı.

Tablo 15. Malignite ile Bilateralite, CA-125 Düzeyi, Multilokülite, Solid, Asit, Kist Duvarı kalınlığı (mm) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 16. Kitle Boyutunun Malign ve Benign Grup Arasındaki Farklılığının İncelenmesi.

Tablo 17. Boyut (mm) Sonuçlarına Göre Patolojik Tipler Arasındaki Farklılığın İncelenmesi.

Tablo 18. Patolojik Tip ile Kist Duvarı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 19. Boyut ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 20. Boyut ve Kist Duvarı ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 21. Kist Duvarı ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Tablo 22. Maligniteyi Etkileyen Faktörler.



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Over kanseri, jinekolojik malignensiler içerisinde en yüksek mortaliteye sahip kanser türüdür (1). Kadınlarda görülen kanserlerde en sık beşinci kanserdir, kadın kanser ölümlerinde ise dördüncü sırada yer alır (2). Ülkemizde T.C.Sağlık Bakanlığı verilerine göre over kanseri insidansı yüzbinde 5.86 olup tüm kanserler arasında onuncu sıradadır (3). Over kanseri yaşam boyu 70 kadında bir oranında karşımıza çıkan, mortalitesi yüksek bir kanserdir. Ortalama görülme yaşı 63'tür. Over kanserinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış gösterir. İnsidans 40 yaş altında 0.4-8.9/100.000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 /100.000 kadın olmaktadır (4). Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %42'ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25'ini oluşturur (5).

Ömür boyu bir kadının adnekslere ait kötü huylu tümör kuşkusuyla ameliyat edilme riski %5-10 olarak verilmektedir. Bu hastaların sadece %13-21'nin over kanseri olduğu bilinmektedir (6). Over kanseri hastalarının 2/3'ünün tanısı ancak ileri evrede mümkündür. Geç tanı konmasındaki en önemli faktör ileri evrelere kadar hastaların nonspesifik şikayetleri dışında asemptomatik olmasıdır (7).

Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmaktaydı. 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 (8).

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. 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 (9). Cancer antigen 125 (CA-125) over kanserinin teşhisine yardımcı olarak sık kullanılsa da esas olarak rekürren hastalığı tespit etmede ve tedaviye yanıt izlemede onaylanmıştır. Serum CA-125 ise over kanserlerinin %80'inde yükselmektedir ve cut-off değer olarak 35 U/ml kullanıldığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %75 olarak

bilinmektedir (10). Ayrıca endometriozis, gebelik, menstrüasyon, kalp yetmezliği, siroz gibi birçok normal veya benign durumda da artmaktadır.

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).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir. Kurtz ve ark'nın çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MRI'nin, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayırımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir (12). Grab ve ark'ı ise USG'nin, malign-benign ayırımında MRI ve PET'e göre aynı özgüllüğe sahip ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün artabileceğini belirtmektedir (13). Ancak sınırlı kullanımı, sağladıkları faydalar ve getirdikleri maliyet göz önüne alındığında bu yöntemlerin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında rutin olarak kullanımları kanıta dayalı tıp açısından önerilmemektedir (9).

Ayırımın 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 cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır (14). Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedefdir ve sağkalamda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir (15,16).

Jacobs ve ark'ı, 1990 yılında adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında serum CA-125, menopoz durumu ve USG bulgularından hesaplanan Malignansi Riski İndeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RMI için eşik değer 200 seçilmesi ile malign adneksiyal kitleler %85.4 duyarlılık ve %96.9 özgüllükle tanımlanabilmektedir (17).

RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), Jacobs ve ark'nın geliştirdiği malignansi riski indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign benign ayırımında

kullanılmasını önermektedir. Bu yöntem kullanılarak adneksiyal kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılmakta ve hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (9).

Bu bilgilere dayanarak cerrahi girişim yapılacak hastaların daha iyi seçilebilmesi için tanıya yönelik ve spesifitesi yüksek yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılınmıştır. Çalışmamızın amacı 2011-2014 yılları arasında hastanemizde perimenapozal ve postmenapozal dönemde adneksiyal kitle tanısıyla opere olan hastaları; prospektif olarak inceleyerek pre-operatif ultrasonografik boyut, kitle duvar kalınlığı ve ultrasonografik değerlendirme kriterleri ile post-operatif histopatolojik tanıları arasındaki ilişkiyi tartışmaktır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adneksiyal Kitleler

Adneks olarak tanımlanan yapı her iki tarafta olmak üzere over, tuba uterina, ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, her ne kadar bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de başlıca ovaryan kökenlidir. Fakat bu yapılara komşu, genital sistemin dışında bulunan organlar ve bunların patolojileri de adneksiyal kitle olarak yorumlanabilir. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflandırılması Tablo 1’de verilmiştir.

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflandırılması (18).

Adneksiyal kitle	Jinekolojik organ kaynaklı	Jinekolojik organlardan kaynaklanmayan
Non-Neoplastik	Ovaryan Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus luteum kisti Teka-lutein kisti Gebelik luteoması Polikistik over Enflamatuvar kist Over kaynaklı olmayan Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı Piyosalpenks Hidrosalpenks	Apendiks absesi Divertiküloz Barsak/omentum adhezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidte feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakus kisti Anterior sakral meningosel
Neoplastik	Ovaryan Epitelyal Tümörler Germ Hücreli Tümörler Seks Kord-Stromal Tümörler Metastatik Over Tümörleri Over kaynaklı olmayan Leiomyoma Paraovaryan tümörler Endometrium karsinomu Tuba karsinomu	Karsinom Sigmoid kolon Çekum Apendiks Mesane Retroperitoneal neoplazm Presakral teratom

2.2. Adneksiyal Kitlelerin Yaşlara Göre Sınıflandırılması

Kadın hayatında yaş eksenine bağlı olarak fizyolojik ve fizyolojik olmayan nedenlerden dolayı adneksiyal kitlelerin nedenleri ve görülme sıklığı çeşitlilik göstermektedir (Tablo 2).

Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması (19).

Dönem	Kitle Nedeni
Pre-Pubertal (0-10 yıl)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tümör
Pubertal-Erken Reprodüktif (11-20 yıl)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Matür Kistik Teratom 3.Obstrüktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 4. Epiteliyal Over Tümörleri
Reprodüktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 3. Epiteliyal Over Tümörleri
Geç Reprodüktif Premenopozal	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Epiteliyal Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal	1. Ovaryan Tümörler (Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümör veya Enflamatuvar Hastalıklar 3. Metastazlar

2.2.1. Pubertal ve Prepubertal Dönem Adneksiyal Kitleler

Küçük çocuklara oranla adölesanlarda malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matür kistik teratom, çocukluk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen

ovaryan neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur. Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin %35'i maligndir (20). Malign tümörlerden ise en sık disgerminom görülür (21).

2.2.2. Reprodüktif Dönemdeki Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğunun bu yaş grubunda görülmesine karşın, %80-85 gibi bir oranda çok büyük kısmı benignidir (Tablo 3). Sıklıkla over kaynaklıdır.

Non-neoplastik grupta fonksiyonel over kistleri başta gelirken neoplastik grupta ise epitelyal over tümörleri bu yaş grubunda önemli bir yer tutmaktadırlar. Adnekslerdeki kitlelerin en sık görüleni ovülasyonla bağlantılı olarak oluşan ve bundan dolayı fonksiyonel kist olarak adlandırılan kitlelerdir.

Tablo 3. Reprodüktif dönemde adneksiyal kitle oluşturabilen nedenler (22).

Over kaynaklı	Diğer
<ul style="list-style-type: none">• Folikül kisti• Korpus luteum• Korpus hemorajikum• Teka Lutein Kisti• Kistadenomlar• Endometrioma• Tuba-Ovaryan kompleks• Tuba-Ovaryan Abse• Ektopik Gebelik• OHSS• Hidrosalpenks• Paraovaryan Kist• Morgagni Kisti	<ul style="list-style-type: none">• Saplı / İntraligamenter myom• Gaz veya feçes ile dolu çekum - sigmoid kolon• Divertikülit• İleit• Appendisit• Batın içi hematom• Pseudokist• Retroperitoneal patolojiler• Jinekolojik konjenital anomaliler• GİS ve Üriner sisteme ait kitleler
Neoplastik <ul style="list-style-type: none">• Epitelyal Tümörler• Germ Hücreli Tümörler• Seks Kord-Stromal Tümörler• Metastatik Over Tümörleri	Neoplastik <ul style="list-style-type: none">• Kolon tümörleri• Metastaz

Erken reproduktif dönemdeki adneksiyal kitlelerin geç reproduktif dönemdeki adneksiyal kitlelere göre benign olma ihtimali daha fazladır. 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 (23).

Geç reproduktif ve premenopozal dönemde epitelyal over tümörlerinin sıklığının fonksiyonel kistlere oranla arttığı görülmektedir. 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir (19).

Epitelyal tümör riski yaşla artar ve en sık seröz kistadenom gözlenir. Seröz kistadenomlar %20-25 malign olurken genelde benigndir. Seröz kistadenomlar %15 oranında bilateralite gösterir. Müsinöz kistadenomlar daha büyük çapa ulaşabilir. Müsinöz kistadenomların %5-10'u maligndir. Malign neoplastik kitleler ise başlıca seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır (24).

Overin germ hücreli tümörleri over tümörlerinin % 25-30'unu oluştururlar. Bunların %95'i benigndir ve yalnızca %3-4'ü maligndir. Koonings ve ark'na göre doğurganlık çağında, neoplastik ovaryan kitlelerden en sık görüleni matür kistik teratomdur (dermoid kist). %80'den fazlası reproduktif dönemde görülür ve ortalama yaş 30'dur (25).

Tubal kitleler, genellikle enflamatuvar hastalıklara veya ektopik gebeliğe ikincil olarak gelişir. Salpenjitin ilerlemesi ile birlikte overler de olaya dahil olup tuboovaryan abseler gelişebilir. Paraovaryan kistler ise genellikle unilokülerdir ve aynı taraf over çoğu olguda net olarak izlenmektedir.

Adneksiyal bölgedeki kistik bir kitlenin, over ya da tuba dışında embriyolojik artıklardan veya jinekolojik ve/veya komşu non-jinekolojik sistemler ile ilgili konjenital anomalilerden kaynaklı oluşabileceği unutulmamalıdır (26).

2.2.3. Postmenopozal Dönemdeki 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 geriler. Bu nedenle postmenopozal palpabl over varlığı altta yatan malign neoplaziyi akla getirmelidir. Klinik veya USG ile belirlenmiş asiti olan hastaların malignite tanısı alma olasılıkları artmıştır.

Nardo ve ark'ı, 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde bir değişme olmadığı sürece takip edilebileceğini bildirmişlerdir (27).

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 (28).

Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında asit 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 MRI, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır (29).

2.3. Risk Faktörleri

Adneksiyal kitlelerin malignleşme potansiyellerini belirlemek için risk faktörleri öne sürülmüştür. Bu faktörlerden aile öyküsü en önemlisidir, yaklaşık olarak %5-10'unda kalıtsal bir genetik yatkınlık vardır. Tanımlanabilen genetik neden bulunamayan vakaların %90-95'i için risk faktörünün üreme çağıında devamlı olan ovulatuvar sikluslar ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Over yüzey epitelinin tekrarlayan stimülasyonunun malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır (30).

Tablo 4. Over kanseri için risk faktörleri (31).

Aile öyküsü
Nulliparite
Erken menarj, Geç menapoz
Yaş
Beyaz ırk
Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa'da yaşama

2.3.1. Kalıtım ve Aile Öyküsü

Over kanseri için en önemli risk faktörü ailede over kanseri olmasıdır. Anne, kız çocuk ve kız kardeş gibi 1.derece akrabalarındaki over kanseri öyküsü, bir kadında yaşam boyu over kanserine yakalanma riskini üç kat arttırır. Bir veya iki etkilenmiş akrabası olanlarda, over kanseri riski bazal değer olan %1.6'dan %5-7'ye yükselir (31). Epitelyal over kanserlerinin çoğu sporadiktir, %10 'u kalıtımsaldır. Herediter over kanseri olan grup daha erken yaşta ortaya çıkar ve otozomal kalıtım gösterir. İki alt grupta incelenir.

1. BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyonu taşıyıcıları
2. Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (Lynch II Sendromu)

Kalıtımsal over kanserlerinin %90'ından fazlası BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki germline mutasyon ile meydana gelir. Bunlar protein ürünleri olan iki adet tümör baskılayıcı genlerdir ve bozulmamış kromozom yapısını korumak için rekombinasyon/DNA-onarım proteinleri ile etkileşimde bulunur. BRCA-1 ve BRCA-2 mutasyonları, hücreleri daha yüksek maligniteli değişim riskine maruz bırakarak, genetik instabiliteye yol açar. BRCA-1 mutasyonu olan kadınların hayat boyu over kanserine yakalanma riski %28-44 iken BRCA2 mutasyonu olan kadınların riski %25-32 olarak bildirilmiştir (32,33).

Lynch II sendromunda ise yaşam boyu kolon kanseri riski %85, endometrium kanseri riski %40-60, over kanseri riski ise %10-12 oranında bildirilmiştir. Bunlar dışında pankreas, mide adenokanseri, üreter ve renal pelvisin transizyonel hücreli kanserinde artış görülmektedir (31).

2.3.2. Nulliparite

Uzun süreli tekrarlayan ovulasyona bağlı overin yüzey epiteli bozulmakta ve tamir edilmektedir. Bu süreçte oluşan mutasyonların germ hücre mutasyonu ile over kanseri riski artmaktadır. Nullipar kadınlarda over kanseri riski 2 kat artmıştır (34). Doğum sayısı arttıkça over kanseri riski azalmaktadır. Genellikle her canlı doğum riski biraz daha azaltır ve beş

doğum yapan kadında risk plato çizer. Ardından emzirme döneminde amenore süresi uzayarak koruyucu etki oluşturur (35).

2.3.3. Erken Menarş-Geç Menapoz

Ovulasyonda geçirilen sürenin uzaması nedeniyle erken menarş ve geç menopozda risk artmıştır. Menarş yaşı 12'den önce olan kadınlarda over kanseri riski belirgin olarak artmaktadır. Ayrıca uzun süre kullanılan oral kontraseptiflerin ovulasyon inhibisyonu yaparak %50 oranında over kanseri riskini azaltabileceği bildirilmiştir (36).

2.3.4. Yaş

Genelde yaşlanma over yüzey epitelinde rastgele oluşan genetik değişikliklerin toplanması için uzamış bir süre sağlar. Over kanseri insidansı 65-70 yaşlarda pik yapar. Over kanserinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış gösterir. İnsidans 40 yaş altında 0.4-8.9 /100.000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60/100.000 kadın olmaktadır. En sık görülme sıklığına 75-79 yaş grubunda 54/100.000 ulaşır (2).

2.3.5. Beyaz Irk

Beyaz ırka mensup kadınlar tüm ırk ve etnik gruplar arasında en yüksek over kanseri sıklığına sahiptir (37). Siyah ırk ve İspanyol kökenli kadınlarla karşılaştırıldığında risk %30'dan %40'a çıkmaktadır (38).

Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa veya İsrail gibi herhangi bir sanayileşmiş batı ülkesinde yaşayan kadınlarda over kanseri riski artmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya'da en düşük düzeydedir. Bunda beslenme alışkanlıkları sorumlu olabilir. Örneğin yağ açısından düşük, lif, karoten ve vitamin açısından zengin besinlerin tüketiminin koruyucu olduğu görülmektedir (39,40).

Tüp ligasyonu ve histerektomi yapılan hastalarda over kanseri riskinin azalmasının gözlenmesi sonucu asendan olarak overe ulaşabilecek kimyasal ve viral ajanların olduğu düşünülmüştür. Histerektominin %36, tubal ligasyonun ise %39 oranında over kanseri riskini azalttığı görülmüştür (41).

Pudra ve asbestoz maruziyetine bağlı kronik enflamasyonun over kanseri riskini arttırdığı düşünölmektedir (42).

2.4. Benign Adneksiyal Kitleler

2.4.1. Neoplastik Olmayan Kitleler

Tablo 5. Non-Neoplastik Ovaryan Kitlelerin Sınıflaması (43).

Foliköl Kisti	Endometriozis
Korpus Luteum	Ektopik Gebelik
Teka-Lutein Kisti	Hipertekozis
Tuba Ovaryan Abse	Paraovaryan Kistler
Gebelik Luteoması	Peritoneal İnküzyonlar

2.4.1.1. Fonksiyonel Over Kistleri

Overin non-neoplastik kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta oluşan kistler ovulasyona bağlı oluştukları için böyle adlandırılmışlardır. Reprodüktif yaş döneminde en sık rastlanan grup olmakla beraber her zaman gerçek bir neoplaziden ayırt edilemeyebilirler. Bu grup içerisinde foliköl kisti, korpus luteum ve teka lutein kistleri bulunmaktadır.

Foliköl Kisti: Fonksiyonel over kistleri arasında en sık görülenidir. Boyutları genelde 3 ila 8 cm arasındadır. Genellikle birkaç gün ile birkaç hafta içinde kendiliğinden gerileyebilirler. Pelvik muayene ve TVUSG incelemesinde rastlantısal olarak saptanırlar.

Korpus Luteum Kisti: Ovulasyonun oluşumuyla, internal kanama veya kist formasyonundan dolayı oluşan korpus luteum da büyük boyutlara ulaşabilir. Korpus luteum boyutunun 3 cm'yi geçmesiyle kist adını alır.

Teka-Lutein Kisti: Aşırı gonadotropin salgısına bağlı trofoblastik hastalıklar, ikiz gebelik, Rh uygunsuzluğu veya ovulasyon induksiyonu amacı ile gonadotropin kullanımına bağlı ovaryan hiperstimulasyon durumlarında görülür ve hemen daima çift taraflıdır.

2.4.1.2. Endometriyozis

Endometriozis adneksiyal kitlenin oldukça sık rastlanan bir nedenidir. Endometriozis başta dismenore, dispareni, kronik pelvik ağrı ve infertilite olmak üzere cinsel ve sosyal hayat kalitesi ve üreme sağlığı açısından ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilme potansiyeline sahip bir jinekolojik patolojidir. İlk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır.

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 (44). En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak bir kaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tubo-ovaryan anatomiye bozan endometriyotik kistlere ve barsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır.

2.4.1.3. Ektopik Gebelik

Non-neoplastik adneksiyal kitlelerin ciddi nedenlerindedir. Çoğunlukla tubada yerleşse de, overde de görülebilir. Klasik olarak ağrı, adet rötarı, uterin kanamaya eşlik eden adneksiyal kitle bulgusu ektopik gebeliğin temel klinik işaretleridir ancak klinik prezantasyon da bu belirtilerin tamamı her zaman bir arada bulunmayabilir.

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

2.4.1.4. Tubo-Ovaryan Abse

Pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) uygun tedavisi yapılmadığında gelişen inflamatuvar sürecin son evresi olarak kabul edilebilir. Semptom ve bulgular klinik olarak salpenjit bulgularıyla oldukça benzemekle birlikte; ağrı, ateş, lökore ve/veya kasık-karın ağrısı şikâyeti ile klinik şüphe oluşur.

Tanı her ne kadar ultrasonografi ile doğrulanabilir olsa da TVUSG'de görünümü oldukça heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir. Hastanın yaşı, jinekolojik anemnezi ve biyokimyasal tetkikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Eğer tanı netleştirilemez ise diagnostik amaçlı cerrahi girişim gerekebilir (45).

2.4.1.5. Gebelik Luteoması

Gebelik esnasında overlerden kaynaklanır, genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır fakat neoplazi riski taşımamaktadır. Seri ultrasonografi ile takip edilirler. Bazen 20 cm'lik çapa kadar ulaşabilmektedir. β -HCG stimülasyonu ile olduğu düşünülmektedir, gebeliğin sona ermesi ile geriler (46).

2.4.1.6. Hipertekozis

Over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır. Kitleler en fazla 7 cm çapına ulaşır. Bu nedenle solid over tümörlerinin ayırıcı tanısında gözönünde bulundurulmalıdır (46).

2.4.1.7. Paraovaryan Kistler

Paraovaryan kistler, wolf kanal sisteminin kalıntılarında oluşur. Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında rastlantısal olarak saptanabilirler. Fallopian tüpü ile overler arasında yerleşimli olup kistler sıklıkla unilokülerdir. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir. Paraovaryan kaynaklı kitlelerde malignite sıklığı oldukça düşüktür (47).

2.4.1.8. Peritoneal İnklüzyon Kistleri

Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda görülebilir. Operasyona bağlı intraabdominal peritoneal katlantılar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi ile oluşurlar.

2.4.2. Neoplastik Kitleler

Tablo 6. Neoplastik Ovaryan Kitlelerin Sınıflaması (43).

Germ Hücreli Tümörler	Matür Kistik Teratom
	Diğer
Epitelyal Tümörler	Seröz kistadenom
	Müsinöz Kistadenom
	Endometrioid Tümör
	Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Tümör
	Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör
	Kistadenofibrom
Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler	Fibrom
	Tekom
	Hilus Hücreli Tümör

2.4.2.1. Epitelyal Tümörler

Benign ovaryan neoplazilerin %60–80’ini oluşturmaktadırlar. Her bir histolojik tip iyi huylu, kötü huylu ve borderline olmak üzere 3 alt kategoriye ayrılmaktadır. Tüm over tümörlerinin üçte birini ve tüm over kanserlerinin %50’sinden fazlasını seröz tip oluşturmaktadır (48).

A) Kistadenomlar

Overin en sık görülen benign epitelyal tümörleridir. En sık postmenopozal dönemde görülmelerine karşın adolesan çağda ve reproduktif dönemde de görülebilirler.

Seröz Kistadenom: Benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama büyüklükleri 5-15 cm kadardır ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. Kist yapısında aynı zamanda fibrotik alanların da görülmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır. Klinik olarak solid kitle imajı verebilir.

Müsinöz Kistadenom: Benign ovaryan neoplazilerin %20-30'unu oluştururlar. Genellikle multiloküler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Mikroskopide hücrenin apeksine yerleşmiş müsin birikimi izlenir. Hücreler barsak ya da serviksin sekretuar hücrelerine benzerler. Seröz tümörlere göre daha az oranda bilateralite gösterirler (%5-10) ve çok daha büyük boyutlara ulaşabilirler. İnsanda oluşabilen en büyük kistik yapıdır. Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa veya 14 kg ağırlığa kadar ulaşabilen vakalar mevcuttur. Malignite ihtimali nadirdir (49).

B. Endometrioid Tümör

Endometriuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometrioid adenofibromadır. Görülme sıklığı % 1'den azdır. Endometrioid neoplazmlar endometrioze bütünü benign göstergelerini içerirler.

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. Ancak patolojik incelemede tanımlanabilen bir tümördür.

D. Transisyonel Hücreli (Brenner Tümör)

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1–2'sini oluşturmaktadır ve %5–15 çift taraflıdır. Ortalama görülme yaşı 50'dir, nadiren malign dönüşüm gösterirler. Boyutları genellikle küçüktür ancak nadiren de olsa 30 cm çapa kadar ulaşabilirler. Genellikle solid kıvamdadır, hormonal salgısı olmadığı kabul edilen Brenner tümörünün, son yıllarda yapılan bazı yayınlarda androjen salgısı ile virilizasyona, östrojen salgısı ile endometrial kalınlaşmaya neden olarak postmenopozal kanama meydana getirdiği gösterilmiştir. Birçok vakada da diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir (49).

2.4.2.2. Germ Hücreli Tümörler

Overlerin primordial germ hücrelerinden köken alan neoplazileridir. Görülme sıklığına göre epitelyal over neoplazilerinden sonra ikinci sırada (tüm over tümörlerin %20–25'i) ve daha genç hasta grubunda izlenmektedirler.

A. Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır (50). Matür kistik teratomların %80'den fazlası doğurganlık çağında görüldüğü için gebelikte de karşımıza çıkma ihtimali artmaktadır. Koonings ve ark 'ına göre reproduktif dönemde en sık gözlenen over tümörüdür (51). Genellikle 10-15 cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. Tipik olarak matür kistik teratom, embriyoya ait her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm).

Hakim olan yapı deri ve ekleri olduğu için yanlış olarak dermoid kist olarak adlandırılmıştır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign ya da malign olarak sınıflanır. Malignite oranı yaklaşık %1-3'tür.

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, trabekuler ve strumal tipleri vardır.

2.4.2.3. Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler

A. Fibroma

Overdeki stromal hücrenin ayrışması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %3-5'ini oluşturmaktadır ve %2-10 oranında çift taraflı olur. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları nodül yapısından 15-20 cm çaplara ulaşabilecek kadar büyüyebilir. Sık olarak uterin myomlarda olduğu gibi kistik ve hyalen dejenerasyon gösterir.

B. Tekoma

Overdeki stromal hücrenin farklılaşması steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan bu tümör, genellikle tek taraflı ve solid bir kitle olarak saptanmaktadır. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülürler. Malignite potansiyeli hemen hiç yoktur.

C. Hilus Hücreli Tümörler

Leydig hücreli tümörler grubuna dahil olurlar. Over hilusu ve daha seyrek olarak stroma kaynaklıdır. Nadiren ele gelen kitle oluştururlar (49).

2.5. Malign Adneksiyal Kitleler

Tablo 7. Over Neoplazilerinin Histopatolojik Sınıflandırması (53).

I- Çölom Epitelinden Köken Alanlar

- A- Seröz Tümör
- B- Müsinöz Tümör
- C- Endometrioid Tümör
- D- Clear Cell Tümör (Şeffaf hücreli tümör)
- E- Brenner Tümörü
- F- İndiferansiye Karsinom
- G- Karsinosarkom ve Miksed Mezodermal Tümör

II- Germ Hücrelerden Köken Alanlar

- A. İmmatür
- B. Matür
 - a. Solid
 - b. Kistik
 - Dermoid kist (Matür Kistik Teratom)
 - Malign dönüşüm gösteren Matür Kistik Teratom
- C. Monodermal / yüksek oranda özelleşmiş Teratom
 - a. Struma ovarii
 - b. Karsinoid
 - c. Diğer

III- Özelleşmiş Gonadal Stromadan Köken Alanlar

- A- Granüloza Teka Hücreli Tümörler
 - 1- Granüloza hücreli tümör
 - 2- Tekoma
- B- Sertoli-Leydig hücreli Tümörler
 - 1- Leydig hücreli tümör
 - 2- Sertoli hücreli tümör
- C- Gynandroblastoma
- D- Lipid Hücreli Tümörler

IV- Nonspesifik Mezenseşimden Köken Alanlar

- A. Fibroma
- B. Sarkoma

V- Övere Metastaz Yapan Neoplazmlar

- A- Gastrointestinal (Krukenberg)
- B- Meme
- C- Endometrium
- D- Lenfoma

2.5.1. Epitelyal Over Kanserleri

Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır (54). Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden 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 indiferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrılarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamaz ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözleendiği üçüncü bir grup 'borderline tümörler' olarak incelenirler.

A. Seröz Epitelyal Over Karsinomu

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama büyüklükleri 5-15 cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. %10-30 olguda kistin iç ya da dış yüzeyinde makroskopik incelemede bazen karakteristik olarak karnıbahar görünümü oluşturacak kadar yoğun papiller uzanımlar izlenir. Bunlar genelde çift taraflı olmakla beraber malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucunda papiller yapıların dejenerasyonunun son ürünü şeklinde oluşan kalsifiye odaklar 'Psammoma cisimcikleri' olarak adlandırılmıştır. Tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın göstergesi olduğu için Psammoma cisminin varlığı o tümörlerde malign potansiyelin daha az olduğu iddiasını ortaya koymuştur (48).

B. Müsinöz Epitelyal Over Karsinomu

Over tümörlerinin %15'ini, over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign şeklindedir. Seröz tümörlere göre daha iyi seyirli dirler. Çoğunlukla over dışına çıkma eğilimi yoktur. Ovaryan müsinöz karsinomların çoğu intestinal tip hücreler içerdiğinden gastrointestinal sistem metastatik karsinomlarından ayıramayabilir. 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.

Psödomiksoma peritonei: Müsinöz kistin rüptürü veya tümör parçalarının implantasyonu ya da bu iki faktörün kombinasyonu ile müsinöz içeriğin batına yayılması durumudur. Sonografide aside benzer şekilde görülebilir veya sıvı içinde septasyonlar içerebilir (31).

C. Endometrioid Epiteyal Over Karsinomu

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör 1/3 vakada çift taraflıdır. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve olguların % 20-30'unda primer endometrial kanser eşlik etmektedir. Bu nedenle tanısal açıdan metastatik veya eş zamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır, benzer görüldüklerinde iyi diferansiye ve sadece yüzeysel invazyon varsa endometrial tümör ayrı bir primer tümör olarak düşünülebilir. Ancak eş zamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır.

Ayırıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometrium, endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %80 iken, ovaryan endometrioid kanserlerin endometrium metastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur (55).

Nadiren endometriyoid kanser endometriyozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir (55).

D. Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Over Karsinomu

Epiteyal over tümörlerinin %2,4'ünü, over karsinomlarının ise %7.4'ünü oluştururlar. Tanı sırasında ortalama yaş 57'dir. Berrak hücreli adenokarsinomlar da birçok temel histolojik tip vardır (tübülökistik, papiller, solid) (48).

Uzun berrak hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir. Bazı fokal alanlarda endometriozis ve endometrioid karsinom saptanır. Hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir (48). Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebilirler.

E. Transizyonel Hücreli (Brenner) Over Tümörü

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin transizyonel epitel kaynaklı kanserine benzer hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve bu durumlarda prognoz daha kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invaziv ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (56).

F. Az Diferansiye Tümörler

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

G. Mikst Tümörler

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

2.5.2. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Overlerin primordial germ hücrelerinden köken alan neoplazilerdir. Görülme sıklığına göre epitelyal over neoplazilerinden sonra ikinci sırada (tüm over tümörlerin %20–25'i) ve daha genç hasta grubunda izlenmektedirler. Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur (Tablo 8).

Germ hücreli tümörlerin % 4'ü maligndir. Malign tümörler daha çok genç yaş ve çocukluk çağında görülürler. Ortalama görülme yaşı 19 ve 20'li yaşlardır. 20 yaş altı over tümörlerinin %60'ı germ hücreli tümördür, ne kadar erken yaşta görülürse malignite ihtimali o kadar çok artmaktadır.

Bir grup seksüel gelişim anomalisi vakalarında da örneğin; fenotipi dişi ve genotipi 46, XY olan gonadal disgenezi durumlarında disgenetik overden %25 oranında malign germ hücreli tümör gelişebilir (57).

Tablo 8. Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması (57).

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. Diğer
III. Endodermal Sinüs Tümörü
IV. Embriyonel Karsinom
V. Poliembriom
VI. Koryokarsinom
VII. Miks formlar

I. Disgerminom

Tüm primer over tümörlerinin % 1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin % 50'sini oluşturmaktadır. %75'i erken üreme çağındaki kadınlarda görülür. Sadece % 4'ü 40 yaş üstünde görülür. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin % 78'ini oluşturmaktadır (58). Gebelikte seröz borderline tümörler ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir (59).

Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. % 10-20 oranında çift taraflı olarak malign germ hücreli tümörler arasında en sık bilateralite oranına sahiptirler. Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Lenfatik yayılım göstermekle beraber radyoterapi ve kemoterapiye sensitiviteeleri vardır. Y kromozomu içeren abdominal gonaddan çıkma eğilimi fazladır. Örneğin; Bu malignite saf gonadal disgenezili (46 XY, bilateral streak gonad), miks gonadal disgenezili (46 XY, tek taraflı streak gonad, karşı taraf testis) ve androjen insensitivite sendromlu (testiküler feminizasyon,46 XY) hastalarda da görülebilir.

Bu sebeple pelvik kitlesi olan premenarj dönemdeki hastalarda karyotip belirlenmelidir ve inguinal kanal muayenesi yapılmalıdır.

Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır. Bu hastalarda laktat dehidrogenaz (LDH) ve human koryonik gonadotropin (hCG) serum değerleri, yüksek oranlarda saptanabilir.

Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsityotrofoblastlara 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 (59).

II. 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 (58).

Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların % 5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapı olabilir.

Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de matür teratomun aksine, immatür veya embriyonal yapılar içerir.

İmmatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral dokunun miktarına göre 1'den 3'e kadar gradelenirler. Tümörün differansiyasyonu da bu gradeleme sistemiyle paralellik gösterir. Differansiye olmamış nöral dokunun miktarının prognostik önemi vardır. Benign kistik teratomda malign dönüşüm olguların %1-2 sinde görülür ve bu da özellikle 40 yaş üstündeki hastalarda görülür. Başlangıçta benign olan teratomdan en sık gelişen skuamoz hücreli karsinomdur (58).

III. Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü

Germ hücreli malign over tümörleri içerisinde 2. en sık görülen tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Hemen tamamı 40 yaş altında görülmektedir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir ancak bu saf vermiks formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, agresif davranış göstererek çok

hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir.

Mikroskopik olarak en sık rastlanan alt tipi retiküler tiptir. Bu tipte yaygın olarak kapiller etrafına dizilmiş primitif hücrelerin oluşturduğu ‘‘Schiller-Duval’’ cismi olarak adlandırılan yapı bulunur. İstisnalar dışında tümör belirteci olarak tanı ve takipte kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Tanı anında olguların %71’i evre I, %6’sı evre II ve %23’ü evre III’tedir (60).

IV. Embrional Karsinom

Overden kaynaklanan en malign karakterde tümör olup malign germ hücreli over tümörlerinin %4’ünü oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 15’tir. Vakaların yarısı puberta öncesi dönemdeki kızlardır ve bu grubunda yaklaşık yarısında tümörün östrojen sekrete edebilme potansiyelinden dolayı puberta prekoks gözlenir. Overian koriokarsinomundan sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların olmayışı ile ayırt edilir. Saf formları nadirdir ve genelde mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak bulunur. Serum HCG ve AFP genelde yüksek saptanır. Hemen her zaman tek taraflı izlenir.

V. Poliembriyom

İleri derece agresif seyir gösterir ve çoğunlukla mikst germ hücreli tümörlerin bir bileşeni olarak bulunur. Üç somatik tabakanında erken embriyonik (13-15 gebelik haftası) yapılarını değişik derecede taklit eden oluşumlar içerir. Yüksek AFP ve HCG titreleri ile birlikte olabilir.

VI. Koryokarsinom

Sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar ve oldukça malign seyreder. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Saf koryokarsinom formu daha çok gebeliğe sekonder olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer koryokarsinom daha çok ortalama 13 yaş civarında görülür.

Primer ve sekonder ayrımı tedavi planlaması açısından mutlaka yapılmalıdır, mikroskopik olarak sito ve sinsityotrofoblastlardan oluştuğu izlenir. Primer ovaryan koryokarsinom oldukça agresif seyreder ve HCG salgılar. Prepubertal çocuklarda meme gelişmesi, pubik ve aksiller kıllanma ve uterin kanama şeklinde izoseksüel puberta prekoks bulgularına, üreme çağındaki kadınlarda ise menometrorajiye neden olur.

VII. Mikst Germ Hücreli Tümör

Overin mikst germ hücreli tümörleri yukarda belirtilmiş olan patolojilerden iki veya daha fazlasının birlikte görülmesi ile tanımlanan bir alt tiptir. Bunların arasında en sık görülen komponent %70-80'lik oranla disgerminomdur. En sık rastlanılan kombinasyon ise endodermal sinüs tümörü ve disgerminom ikilidir. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler. Mikst patolojiler AFP ve/veya HCG salgılayabilirler.

VIII. Gonadoblastom

Dünya Sağlık Örgütü sınıflandırmasında germ hücreli tümörler grubunda bulunmasına rağmen klinikte ayrı bir önem arz eder. Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile birlikte granüloza veya sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür. Hemen daima da disgenetik gonadlardan kaynaklanmaktadır. Benign bir tümör olarak kabul edilmektedir. Hastaların % 80 gibi bir oranında virilizm bulguları izlenir. %90'dan fazla vaka Y kromozomu içermektedir. % 90 vakada bilateral izlenir (61).

2.5.3. Seks Kord Stromal Tümörler

Tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Seks kordlardan, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler, female hücre (granüloza ve teka) ve male hücre (sertoli ve leding) gibi elemanların kombinasyonu ile oluşurlar. Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak östrojen, progesteron, kortizol gibisteroid hormon sentezleri ile karakterize, büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyelli veya benign olma oranı yüksek, prognozu iyi olan fonksiyonel ovaryan neoplazilerdir (62). Sınıflamaları Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması (63).

I. Granüloza Stromal Hücreli Tümörler A. Granüloza Hücreli Tümörler - Erişkin tip - Juvenil 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

I. Granüloza Stroma Hücre Tümörleri

Granüloza hücreli tümörler ve tekomaları içerir. Granüloza hücreli tümörler düşük malignensli tümörlerdir. Tekomaların pür olup olmadığının tespiti önemlidir, çünkü tekomalar tamamen benign tümörlerdir (59).

Granüloza ve teka hücrelerinin çoğunluğu östrojen salgılar ancak az bir kısmında androjeniktir. Mikroskopik olarak mikrofoliküler paternde bir boşluğu çevreleyen granüloza hücreleri tanımlayıcıdır. "Call Exner" cisimciği olarak adlandırılmıştır. Mikroskopik paternin prognozla ilişkisi yoktur. Genellikle ilk tanı anında erken evre tümörlerdir. Bu tümörlerin erişkin ve juvenil olmak üzere iki alt tipi vardır.

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.

Jüvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Genellikle menarş öncesi kızlarda görülürler, vakaların yarısında puberta prekoksya neden olabilmektedirler. Solid yapıda olup genellikle

boyutları 10 cm'den büyüktür.

II. Sertoli- Leydig Hücreli Tümörler

Ortalama görülme yaşı 25'tir. Oldukça nadir izlenir ve ovaryan kanserlerin %1'den azını oluştururlar (64). Vakaların %75- 80 gibi bir grubunda androjenik aktivite bulguları klinik olarak hastalarda defeminizasyon ve maskülinizasyon gelişir. Sıklıkla düşük gradeli malignensilerdir. Bu tümörler değişik oran ve diferansiyasyon derecesinde Sertoli veya Leydig hücrelerini içerir. Özelleşmiş gonad stromasından geliştikleri düşünülmektedir.

- **Sertoli Hücreli Tümörler**

Düşük gradeli, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir.

- **Leydig Hücreli Tümörler**

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

- **Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler**

Tüm over tümörlerinin %0,2-0,5'ini oluştururlar. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve olguların %75'i 40 yaşın altındadır. Sertoli, Leydig veya her iki hücre grubunu içermesine bağlı olarak androjen, östrojen veya her iki hormonu da salgılayabilen kompleks tümörlerdir. %25 vakada iyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgruplara rastlanabilir.

III. Gynandroblastom

Histolojik olarak granüloza hücreli tümör ile arhenoblastomaya ait elemanlar içerir. Çok nadir görülürler, tümörün malignite potansiyeli düşüktür (60).

2.5.4. Diğer

I. Sarkomlar

Overin mezenkimal dokusundan kaynaklanırlar ve etiyolojisi net değildir. Over tümörlerinin ancak %1'den daha azını oluştururlar.

II. 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 yaşta kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

2.6. Over Kanseri Evrelemesi

Cerrahi evreleme ve histopatolojik konfirmasyon ile over kanserlerinin kesin evrelemesi yapılabilmektedir. Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir. Over kanserlerinde FIGO 2014 yılında cerrahi evreleme sistemini revize etmiştir. Tam bir cerrahi evreleme için asit/batın yıkama sıvısı örneklenmesi, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve kuşku lezyonlardan biyopsi alınmalıdır.

Tablo 10. FIGO 2014 Over Kanseri Sınıflaması (65).

EVRE 1:Tümör Overde Sınırlı

1A. Tümör bir overde sınırlı kapsül intakt,yüzeyde tümör yok peritoneal yıkantılar negatif

1B. Tümör iki overde sınırlı, kapsüller intakt, over yüzeylerinde tümör yok

1C. Tümör bir veya iki overde sınırlı

- **1C1.** Cerrahi sırasında kapsül rüptürü
- **1C2.** Cerrahiden önce kapsül rüptürü ya da ovaryan yüzeyde/yüzeylerde tümör mevcudiyeti
- **1C3.** Asit ya da peritoneal yıkantı sıvısında malign hücreler

EVRE II. Pelvik Girimin Altında Tümör Bir ya da İki Overi Tutmakta, ya da Pelvik Girimin Altında Pelvik Yayılımla Birlikte Bir ya da İki Overi Tutmakta ya da Primer Peritoneal Kanser

2A. Uterus üzerinde veya fallop tüplerinde tümöral implantlar veya tümöral yayılım

2B. Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım

EVRE III. Pelvis Dışındaki Peritoneal Yayılımın Sitolojik ya da Histolojik Olarak Tespit Edildiği Durumlarda Tümörün Bir ya da İki Overi Tutması ve/veya Retroperitoneal Lenf Nodu Tutulumu

EVRE 3A. Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği ve/veya pelvis dışında mikroskobik metastazlar

3A1. Sadece lenf nodu pozitifliği

- **3A1(i):** Metastaz $\leq 10\text{mm}$
- **3A1(ii):** Metastaz $> 10\text{mm}$

3A2. Pelvik girimin üzerinde mikroskobik ekstra pelvik peritoneal tutulum \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.

3B. $\leq 2\text{cm}$ ekstrapelvik peritoneal makroskobik metastaz \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer/dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.

III C. $> 2\text{cm}$ ekstra pelvik peritoneal makroskobik metastaz \pm retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer/dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.

EVRE 4. Peritoneal Metastaz Dışındaki Uzak Metastazlar

4A. Pozitif sitolojiyle birlikte plevral efüzyon

4B. Hepatik ve/veya splenik parankimal metastazlar, ekstraabdominal organlara metastaz (inguinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını da içerir.)

2.7. Adneksiyal Kitlelerde Tanı

2.7.1. Pelvik Muayene ve Anamnez

Normal muayenede overlerin değerlendirilmesi zor olabilir. Rutin pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı oldukça düşüktür (1/10,000). Menarş öncesinde ve postmenopozal dönemde palpe edilen kitlenin malign olma riski çok yüksek olduğu için hastanın yaşı önemlidir. Üreme çağındaki kadınlarda tespit edilen kitlelerin çoğunluğu benign karakterdedir. Over tümörleri belirti verme açısından diğer organlara göre daha sessizdir. Postmenopozal dönemde palpabl over, ilk kanserin belirtisi olabilir. Disaia ve ark palpabl over sendromu nedeniyle laparotomi yaptığı olguların % 10'unda over kanseri saptadığını bildirmektedir (57).

2.7.2. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri belirli bir tümör veya çevresindeki dokular tarafından salgılanan ve dolaşımda ölçülebilir miktarda bulunan biyolojik maddelerdir. Belirtecin kana verilebilmesi için çoğunlukla hücre grubundan damar sistemine ulaşması veya hücre membranının seçiciliğini yitirmiş olması gerekmektedir. Tümör belirteçlerine serumdan, idrardan, vücut sekresyonlarından kitleden ve/veya lokal sıvı koleksiyonundan bakılabilir.

Tümör belirteçlerinin kandaki seviyesi tümör hücrelerinin miktarı, kitle tarafından belirtecin sentezlenme hızı, belirtecin yapım-yıkım döngüsü özellikleri ve kan dolaşımına katılan miktarı ve biokimyasal yapısı ile ilişkilidir.

Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir. Tedavi öncesi başlangıç değeri bilinmelidir. Referans aralığı içerisindeki artışlar anlamlı olabilir. Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olabilir.

İdeal bir tümör belirtecinden sadece tümör tarafından üretilmesi, ölçülebilir seviyelerde salgılanması, kanda ve/veya vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilmesi, tümör kitlesi ile değersel bağıntı göstermesi, tümör gelişimini erken evrede saptayabilmesi, düzeyi radyoterapi, kemoterapi, cerrahi tedavi sonrası hastalığın verdiği cevapla uyum göstermesi ve düşük maliyetli olması beklenmektedir. Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz yoktur (66).

2.7.2.1. CA-125 (Kanser Antijen-125)

CA-125, normal yetişkinlerin çöломik epiteli, amniyon mayi, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır (67).

CA-125, immunglobulin G1 yapısında olup fareden hazırlanan bir monoklonal antikora serumda saptanabilen müsin benzeri bir glikoproteindir (68).

Molekül ağırlığı 220 -1000 kD'dur. İnsan vücudundaki yarılanma ömrü 20 günden daha fazladır (69).

CA-125 normal seviyesi 35 IU/ml'dir. Fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Normal yetişkinlerin çöломik epiteli, amnion mayii, plevra, periton, perikardium, bronş, mide, pankreas, safra kesesi, kolon, böbrek, endoserviks, endometrium ve tubada, epitelyal yüzeylerle servikal sekresyonlarda tespit edilmiştir. Normal yetişkin veya fetüs over dokusunda bulunmamaktadır (67). Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, birçok başka fizyolojik, enflamatuvar ve benign patolojilerde de serum düzeyi artmaktadır (Tablo 11) (67).

CA-125 yetişkinlerde çöломik epitelde köken alan dokularda sentezlenmektedir. En fazla konsantrasyonu tümör hücre yüzeyindedir. Normalin üst sınırı olan 35 IU/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 (67).

CA- 125 tümör belirtecinin klinikte başlıca 4 önemli rolü vardır.

Bunlar;

- Adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi,
- Epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın debulking cerrahi sonrası izlemi
- Nükslerin belirlenmesi
- Negatif "second look" laparotomi yönünden öngörüde bulunmak amacıyla

Tarama metodu olarak değeri erken evrelerde over kanserini tespit edememesinden dolayı sınırlıdır. Evre I over kanserinde olguların ancak %50'sinde CA-125 seviyeleri 35 IU/ml 'nin üzerindedir (70). Adneksiyal kitlesi olan postmenopozal kadınlarda CA-125 pozitifliği (> 35 U/ml) % 80 oranında maligniteye işaret etmektedir. Aynı grupta CA-125 <35 U/ml ise kitlenin malign olma ihtimali %15'e inmektedir.

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 kullanılması güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (71).

Tablo 11. CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar (67).

	Jinekolojik	Non-Jinekolojik
Benign	<ul style="list-style-type: none"> • Endometriozis • Adenomyozis • Ovaryan neoplaziler • PID • Fonksiyonel over kisti • Meigs sendromu • Menstruasyon • Ovaryan hiperstimulasyon • Açıklanamayan infertilite • Myoma uteri • Gebelik 	<ul style="list-style-type: none"> • Akut hepatit • Akut pankreatit • Kronik karaciğer hastalığı • Siroz • Konjestif kalp yetmezliği • Diabet (kontrolsüz) • Divertikülit • Mezotelyoma • Malignite dışı asit • Perikardit • Pnömoni • Poli arteritis nodosa (PAN) • Abdominal cerrahi sonrası
Malign	<ul style="list-style-type: none"> • Over kanseri • Endometrium kanseri • Primer tuba kanseri 	<ul style="list-style-type: none"> • Akciğer, GİS Kanserleri • Mezotelyoma • Peritonitis karsinomatoza

2.7.2.2. HE-4 (Human Epididimis Protein 4)

HE-4'nin over kanserinin erken tanısında yeni bir serolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği son dekatta yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (72).

HE-4 için eşik değeri 150 pmol/L'dir (73). Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayrımı için yapılan bir çalışmada serumda HE-4 ve CA-125 paneli birlikte bakılmış olup tek başına CA-125'e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33.1 oranında artırdığı gösterilmiştir (74).

Yapılan 40 hasta üzerindeki çalışmada; HE-4 ün malignite rekürrenslerinde CA-125'ten daha önce serumda yükselen bir belirteç olduğunu göstermiştir (75).

2.7.2.3. Diğer Tümör Belirteçleri

CA 15 -3

Asıl kullanım alanı meme kanseri olduğu halde, benign over patolojilerinde ve malign over tümörlerinde Evre I ve Evre II'de CA 15-3'in %20 oranında yükseldiği tespit edilmiştir (76).

CA 19-9

Asıl kaynağı gastrointestinal sistem kökenli kanserlerdir. Gastrointestinal sistem adenokarsinomlarının % 21-42'sinde, pankreas karsinomlarının %71-93'ünde yükselmiş değerler tespit edilir. Ancak over kanserinin müsinöz tiplerinde %80, müsinöz olmayan tiplerinde ise %25 civarında yüksek (> 33 U/ml) bulunmuştur. Over kanserinin takibinde fazla değeri yoktur (77).

CEA (Karsino Embrionik Antijen)

Çoğunlukla gastrointestinal sistem kaynaklı, müsinöz yapılı karsinomlarda yükselmeye eğilimlidir. Sigara içmeyen erişkinlerde <2.5 ng/ml iken, sigara içenlerde <5 ng/ml'dir. Tümör hücrelerinin membran yapısında bulunur ve buradan kana salınır, benign bazı gastrointestinal sistem kaynaklı hastalıklarda (pankreatit, kolon polipleri, siroz, inflamatuvar barsak hastalıkları) yükselebileceği gösterilmiştir. Tarama testi olarak yetersizdir. Özgüllüğünün düşük olması ve hastalığın yayılımı ile de korele olamaması nedeniyle geri planda kalmıştır (67).

AFP (Alfa-Feto Protein)

Polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür. Erişkinde endodermal kökenli malign neoplazilerde örneğin embriyonal karsinomlarda ve overin endodermal sinüs tümörü (yolk sac tümörü) gibi gonadal tümörlerde pozitif olarak saptanabilir. Bir over neoplazisi şüphesi bulunan bir hastada AFP varlığı kuvvetle endodermal sinüs tümörünü düşündürür. Nadiren bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde AFP yükselmektedir.

LDH-1 (Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1)

Overin germ hücreli tümörlerinde %80'lere varan oranlarda yükselme olabileceği saptanmıştır. Disgerminom alt tipinde bu oran %95'lere çıkabilmektedir (67).

İnhibin

İnhibin B foliküler, İnhibin A ise luteal fazda daha ön plandadır. Günümüzde overin granüloza hücreli tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart belirteç olarak kabul görmüştür. Ayrıca gynandroblastom ve virilizan stromal over tümörleri gibi nadir tümörlerinde takibinde kullanılabilir (78,79).

Ayrıca müsinöz kistadenokarsinomların %89'unda, müsinöz borderline kistik tümörlerin %77'sinde, seröz tümörlerin %18'inde ve endometroid over kanserlerinin %10'unda inhibin seviyelerinde artış saptanmıştır (80).

NB/70K

Bir membran glikoproteinidir. Evre I epitelyal over kanserinde %38 pozitif bulunmuştur. Ancak hastalığın seyriyle korelasyon göstereceği CA 125'e net üstünlüğü bulunamamıştır (81).

CASA (Cancer Associated Serum Antigen)

Over kanserinde CA-125 ile kullanımında %70 civarında pozitif prediktif değere sahip olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber, over kanserinin tanı ve takibinde kullanımına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır (82).

2.7.3. Görüntüleme Yöntemleri

2.7.3.1. Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve uygulama kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede yaygın olarak kullanılan bir yöntemdir. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle jinekolojide çok büyük kitleler hariç TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir.

Sassone ve ark'ı 1991 yılında, malign ve benign tümörlerin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, ekojenite farkı, duvar kalınlığı ölçümü, iç duvar yapılanması ve varsa septa özelliklerini içermektedir. Skorlama sisteminin duyarlılığı %85-95, özgüllüğü %78-81, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer ise (NPD) %100 olarak bulunmuştur (11).

Morfolojik skorlama sisteminin, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda duyarlılıkları belirgin olarak azalmaktadır. Sadece USG ile malign over lezyonlarını saptayabilmenin duyarlılığı % 48-92 arasında değişmektedir (83). Erken evre over kanserini yakalamada transvajinal ultrasonografi görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri arasında vazgeçilemeyecek, ilk başvuru metodlarından biridir.

Over kistlerinde malignite riski yüksek ultrasonografi bulguları:

- Çap premenopozda > 10 cm, postmenopozda > 5cm
- Septalı olması
- Çift taraflı olması
- Septaların kalın olması
- Sınırlarının düzensiz olması
- Kist cidar kalınlığının artmış olması
- Heterojen görüntü (ekojenite farkı)
- Polipoid yapılar
- Asit (ileri evre)

2.7.3.2. Renkli Doppler USG

Bu yöntem tümöral dokuda artan yeni damar oluşumundan dolayı meydana gelen yüksek debili ve düşük dirençli kan akımlarının ölçümüne dayanmaktadır. Kan akımı malign olanlarda içte, benign olanlarda periferde olmaya eğilimlidir (84).

Transvajinal USG sırasında adneksiyal kitle duvarında, papiller projeksiyonlarda, solid alan veya septasyonlarda renkli akım araştırılmaktadır. Akım varlığında ise farklı akım parametreleri ölçülmektedir. En sık kullanılan parametreler pulsatilite indeksi (PI) ve rezistans indeksidir (RI). Sınır değerler $PI < 1,0$ ve $RI < 0,4$ malignite lehine kabul edilmektedir (85). Fakat son yıllarda Doppler USG'nin adneksiyal kitle yönetimindeki rolü tartışmalı hale gelmiştir. Çalışmalar iyi huylu ve kötü huylu adneksiyal tümörlerde PI ve RI değerlerinin ileri derecede örtüşüğünü göstermektedir (86).

2.7.3.3. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve

Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

BT, MRI ve PET adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak USG'ye göre pahalıdır ve kolay uygulanabilen yöntemler değildir. Adneksiyal kitlelerin tanısında ilk olarak USG kullanılmaktadır. BT, over kanseri evrenmesinde, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek bir yöntemdir (87).

MRI'nin diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damar yapıların inkontrast madde verilmeden değerlendirilebilmesi ve radyasyon etkisi bulunmadığından hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. MRI, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguyu takiben kitlenin yapısının ortaya konulması ve nitelendirilmesi açısından problem çözücü bir görüntüleme yöntemidir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takibinde de kullanılabilir (88).

PET, rekürren hastalığı tespit etmede BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir (88,89). Kurtz ve ark'ı, MRI'nin adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün

olabileceğini, ancak bu üç yöntemin de kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır (12).

Grab ve ark'ının çalışmasında ise, USG'nin MRI ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğu ifade edilmektedir. Yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceğini, negatif MRI veya PET sonuçları elde edilen hastalarda ise erken evre veya borderline over kanseri tanısından tamamen uzaklaşmaması gerektiği belirtilmektedir (13).

Fenchel ve ark'ı PET, TVUSG, RDUSG ve MRI 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. Bu yöntemlerin seçilmiş olgularda kullanılabileceğini, ancak rutin kullanım için uygun olmadıklarını ve sonografik olarak şüpheli kitlelerin histopatolojik incelenmeleri gerektiğini savunmaktadırlar (90).

2.8. Malignensi Riski İndeksi (RMI)

Jacobs ve ark'ı 1990 yılında, Adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılacak ultrasonografi skoru, serum CA-125 değeri ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignensi riski indeksini (RMI) geliştirmişlerdir (17). Menopoz durumu, ultrasonografi skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignensi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde bulunmaktadır.

RMI, Ultrasonografi skoru (U), menopoz skoru (M) ve Serum CA-125 değerleri kullanılarak; $[U] \times [M] \times [CA-125]$ formülü ile hesaplanır.

Ultrason skoru (U), 5 major bulgunun varlığına dayanmaktadır ve her birinin varlığı halinde 1 puan eklenmektedir:

USG Bulgusu

1. Multiloküler kist varlığı
2. Kist içinde solid alan varlığı
3. Metastaz varlığı
4. Batında asit varlığı
5. Bilateral lezyon varlığı



Ultrason skoru bu bulgulardan

- hiçbiri izlenmezse = 0
biri izlenirse = 1
≥2'si izlenirse = 3
olarak hesaplanır.

Menopoz skoru (M); Hasta eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 değerini almaktadır.

Serum CA-125 değeri; formüle doğrudan çarpan olarak eklenmektedir.

Jacobs ve ark'ı RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayrımı yapılabilmekte olup, RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan yaklaşık 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun ancak 0.15 katı kadar olmaktadır. Jacobs ve ark'ı, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağ kalımın artması ile sonuçlanacağı iddiasında bulunmuşlardır. Bu yöntemi kullanarak adneksiyal kitleler malignite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılarak takip veya operasyon açısından planlama önerisinde bulunmaktadır (17).

Düşük riskli grup: RMI=0-25

- Kanser riski %3'den azdır.
- Jinekoloji kliniklerinde takip edilebilir.
- Serum CA-125 seviyesi <30 ve çapı 5 cm.'den küçük basit kisti olan olgular konservatif olarak izlenebilir.
- Konservatif izlenen hastalar her dört ayda bir TVUSG ve serum CA-125 ile yeniden değerlendirilmelidir.
- Eğer kist herhangi bir değişiklik göstermiyor veya hasta cerrahi tedavi istiyorsa laparoskopik girişim uygulanabilir.

Orta riskli grup: RMI=25-250

- Kanser riski yaklaşık %20'dir.
- Jinekolojik onkoloji kliniklerinde takip edilmelidir.

-Malignite lehine bir bulgu olursa, hasta jinekolojik onkoloji merkezine tam evreleme cerrahisi için yönlendirilmelidir.

Yüksek riskli grup: RMI=25-250

- Kanser riski %75'ten fazladır.
- Jinekolojik onkoloji merkezlerinde takip edilmelidir.
- Tam evreleme cerrahisi en kısa zamanda uygulanır.

2.9. Tedavi

Over kanserinde dört tedavi yöntemi uygulanmaktadır; cerrahi tedavi, kemoterapi , kombine tedavi yöntemleri ve destek tedavisi (psikolojik, nutrisyonel , stoma bakımı).

2.9.1. Cerrahi Tedavi

I. Erken Evre

Over kanserinin primer tedavisi cerrahidir. Cerrahi tedaviye; tümör tipi, hastanın yaşı, fertilitesi, metastaz varlığı, tümörün bilateralitesi ve histolojik karakteri gibi faktörler değerlendirilerek karar verilir. Erken evre over kanseri tedavisinde standart yaklaşım total histerektomi, bilateral salpingooferektomi ve cerrahi evrelemedir.

Şüpheli adneksiyal kitlelerin cerrahisinde asit mayii örnekleme yapılmalıdır. Eğer asit yoksa batın yıkantı sıvısı alınmalıdır. Tüm peritoneal yüzeyler ve batın içi organlar araştırılmalı ve şüpheli alanlardan biyopsi alınmalıdır. Total abdominal histerektomi, bilateral salpingo ooferektomi ve omentektomi sonrasında pelvik lenf nodları çıkarılarak ve infrarenal paraaortik lenfadenektomi yapılarak cerrahi tamamlanır.

Evre IA ve IB, grade 1 ve 2 over kanserinde ek tedaviye gerek yoktur (91). Evre IA/IB grade 3, evre IC ve II hastalar yüksek riskli erken evre olarak tanımlanırlar ve operasyon sonrası 3-6 kür karboplatin ve paklitaksel kemoterapisi alanlarda 5 yıllık sağ kalım oranı daha yüksektir.

Evreleme sonrasında tümörün tek overde sınırlı olduğu durumlarda ailesini tamamlamamış hastalarda fertilitite koruyucu cerrahi yapılarak ultrasonografi ve CA-125 ile

takip edilebilir. Aile sayısı tamamlandığında histerektomi ve salpingooferektomi yapılması önerilmektedir (31).

II. İleri Evre

Hastaların üçte ikisi ileri evrede başvurmaktadır. İlk laparotomide sitoredüktif cerrahi ya da debulking ile tümörün ve metastatik odakların çıkarılması sağkalım oranını arttırmaktadır. Rezidü tümör kalmayan hastalarda 5 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %60 olarak bildirilmiştir (92). Hedef tümör yükünü mümkün olduğunca azaltarak optimal cerrahi sağlamak olmalıdır. Cerrahi suboptimal ise hastalara 3-4 kür kemoterapi sonrası interval debulking yapılabilir.

Genel durumu kitlenin çıkarılması için uygun olmayan hastalarda neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi bir tedavi seçeneği olabilir (93).

Sisplatin, karboplatin, siklofosamid, paklitaksel, doksorubisin, doksetaksel, topotekan, gemitabin gibi kemoterapötikler kullanılmakta ve halen araştırılmaktadır. Over kanserinin sistemik tedavisinde platin bazlı kemoterapi alanlarda 2 ve 5 yıl arası sağkalım oranı, almayanlara göre daha yüksektir (94).

Kemoterapi sonlandıktan 6-12 ay sonra nüks oluşması tümörün platin duyarlı olduğunu göstermektedir. Nüks sonrası sekonder sitoredüktif cerrahiye aday hastalar platin duyarlı, uzun hastalıksız periyodu olanlar, tek bir nüks odağı olanlar ve asit bulunmayan hastalardır (95).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada; adneksiyal kitle tanısıyla opere edilmiş hastaların prospektif olarak yaşı, menapoz durumu, menopoz yılı, preoperatif adneksiyal kitlenin ultrasonografik değerlendirmeleri ve postoperatif patoloji tanısı kaydedilerek kitlenin ultrasonografik özellikleri ile postoperatif histopatolojik bulgular arasındaki ilişkiyi sorgulamak amaçlandı.

Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde; Ocak 2011 – Mart 2014 tarihleri arasında opere olan 278 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif bir çalışma olarak planlandı. Hastanemizin Eğitim Planlama ve Koordinasyon Kurulu'nun gerekli izni ve hastalardan bilgilendirilmiş onam alındı. Hastaların yaş, menapoz durumu, USG bulguları ve CA-125 seviyeleri kaydedildi.

Ultrasonografik olarak hastanemiz jinekoloji uzmanları ve radyoloji uzmanları tarafından yapılan incelemeler kayda alındı. Ultrasonografi için Aloca Prosound 5500, Aloca Prosound 7, Toshiba Aplio 500, Hitachi Avius ve Hitachi Previus cihazları kullanıldı. Ultrasonografik olarak kistlerin en büyük çapları, kist duvarının en kalın yerden ölçüldüğü duvar kalınlığı, multilokularite, solid alan varlığı, bilateralite ve batında asit varlığı kaydedildi. Hastanemiz radyologlarının kist duvar kalınlığını ince olarak raporladıkları grup 3 mm altında, kalın olarak raporladıkları grup 3 mm üzerinde kaydedildi. Bu bulguların net ifade edilmediği gruplar çalışmaya dahil edilmedi. Hasta grubunda, kist duvar kalınlığının belirtilmediği 11 hasta kist duvar kalınlığı açısından çalışmaya dahil edilmedi.

CA-125 değeri; hastalardan alınan venöz tam kanın 3 dakika 4000 rpm'de santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, immulite 2000 kitleri kullanılarak elektro-kemi lüminans yöntemiyle saptandı.

Son 1 yıldır menstruasyon görmeyen kadınlar menapoz grubuna dahil edilirken, perimenapozal gruba ise son 1 yıl içinde üçten fazla kez menstruel düzensizlik yaşayan 45-55 yaş arası hastalar dahil edildi. Daha önce histerektomi geçiren hastalarda ise 50 yaş ve üzerinde olma kriteri arandı. Metastatik olan over karsinomları çalışmaya dahil edilmedi.

Veriler IBM SPSS Statistics 22 programına aktarılarak analizler tamamlandı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımları, sürekli değişkenler

için ise tanımlayıcı istatistikler (medyan, min.-maks.) verildi. Çalışmada sürekli veriler için Kolmogorov Smirnov normallik testi uygulandı. Test sonucunda normallik varsayımı sağlanamadığı ($p < 0,05$) için karşılaştırmalarda nonparametrik testler olan Mann Whitney U testi ve Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bağımsız iki kategorik değişken arasında ilişki olup olmadığına Ki-Kare testi ile bakıldı. Maligniteyi etkileyen faktörleri tespit etmek için Enter yöntemi ile iki durumlu lojistik regresyon analizi uygulandı.



4. BULGULAR

Çalışma grubumuzdaki 278 hastanın 209 (%75.2) 'u benign, 69 (%24.8)'u ise malign olarak rapor edildi. Patoloji sonucu borderline over tümörü olarak raporlanan 22 hasta (%7.9) istatistik analizlerinde malign gruba dahil edildi. Çalışmada teknik sebeplerle ve kist duvarının net izlenmediği 11 hastada kist duvar kalınlığı ölçülemedi ve kist duvar kalınlığı açısından çalışmaya dahil edilmedi. 256 (%92.1) hasta postmenapozal dönemde, 22 (%7.9) hasta ise perimenapozal dönemeydi. Benign hastaların %8.6'sı perimenapozal dönemeyken, %91.4'ü ise postmenapozal dönemeydi. Malign olan hastaların ise %5,8'i perimenapozal iken %94.2'si postmenapozal dönemeydi.

Benign olan hastaların yaş ortalaması 55, menopozun yıl medyanı 6; malign olan hastaların ise yaş ortalaması 58 iken menopozun yıl medyanı 7 idi. Her iki grupta malign ve benign kitleler için yaş ortalaması açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamadı.

Çalışmaya dahil edilen benign hastaların (n:209) histopatolojik sonuçlarına göre dağılımına baktığımızda 107 hastada (%51.3) seröz kistadenom, 31 hastada (% 14.8) müsinöz kistadenom, 31 hasta fibrom (%14.8), 2 hastada (%1) ise granüloza hücreli tümör görüldü. 3 hastada (%1.4) seröz epitelyal dışında kistadenom (2'si Brenner tümörü, 1'i berrak hücreli tümör) izlendi ve diğer epitelyal kistadenom olarak gruplandırıldı. 28 hastada (%13.4) ise germ hücreli tümör (21 matür kistik teratom, 5 rete kisti, 2 struma ovarii) izlendi. 4 hastada (% 1.8) endometrioma, 2 hastada apse (%0.95), 1 hastada (%0.45) torsiyon gözlemlendi. Bu hastalar istatistiksel analizlerde diğer olarak gruplandırıldı (Tablo 12).

Tablo 12. Benign hastaların histopatolojik dağılımı.

Patolojik Tip	N	%
Seröz kistadenom	107	51.3
Müsinöz kistadenom	31	14.8
Fibrom	31	14.8
Diğer epitelyal kistadenom	3	1.4
Granüloza hücreli tümör*	2	1.0
Germ hücreli tümör	28	13.4
Diğer	7	3.3
Toplam	209	100.0

* Hastaların 1 tanesinde ilk patoloji raporu granüloza hücreli tümör olarak bildirilip, ayırım için retikülin boyası ve immunhistokimyasal boyama yapılarak son rapor fibrotekom olarak belirtilmiştir. Diğer hastada ise fibrom zemininde geliştiği düşünülen mitoz oranı 1/10 olup granüloza tümör özellikleri gösteren benign yapıda tümör olarak rapor edilmiştir.

Malign hastaların histopatolojik dağılımlarında ise; 26 hastada (%37.7) seröz karsinom, 22 hastada (%31.9) borderline epitelyal karsinom (5 hastada borderline müsinöz, 1 hastada borderline Brenner, 16 hastada borderline seröz), 10 hastada (%14.5) seröz epitelyal dışında epitelyal tipte karsinom (5'inde endometrioid tip, 3'ünde Brenner, 2'sinde Clear Cell), 4 hastada Sertoli-Leydig hücreli tümör izlendi. 6 hastada (%8.7) ise mikst tipte epitelyal karsinom (2 hastada seröz+clear cell, 1 hastada seröz+endometrioid, 1 hastada seröz+transisyonel, 1 hastada müsinöz+Brenner) olduğu görüldü. Yalnızca 1 hastada stromal karsinosarkom izlendi (Tablo 13).

Tablo 13. Malign hastaların histopatolojik dağılımı.

Malignite Var	N	%
Seröz karsinom	26	37.7
Mikst tipte epitelyal karsinom	6	8.7
Borderline epitelyal karsinom	22	31.9
Diğer epitelyal karsinom	10	14.5
Sertoli-Leydig hücreli tümör	4	5.8
Stromal karsinom	1	1.4
Toplam	69	100.0

Benign hastaların %8.6'sı perimenapozal dönemde, %91.4'ü postmenapozal dönemde değerlendirildi. Benign vakaların %90.4'ünde kitle ünilateral, %9.6'sında bilateral; %63.6'sında multiloküle, %36.4'ünde uniloküle izlendi. Benign hastaların %48.8'inde solid alan izlenmezken, %51.2'sinde solid alan izlendi. Hastaların %98.1'inde asit yok iken %1.9'unda ultrasonografik olarak asit tespit edildi. Hastaların %86.6'sında CA-125 değeri 35 U/ml altında, %13.4'ünde 35 U/ml ve üstünde, %55.5'inde kist duvarı 3 mm'in altında, %44.5'inde ise kist duvarı 3 mm'in üzerinde izlendi (Tablo 14).

Malignite olan hastaların, %5.8'i perimenapozal dönemde, %94.2'si menapozal dönemde değerlendirildi. %80.9'unda bilateralite yok iken %19.1'inde bilateralite vardı. %24.6'sı multiloküler izlenmezken %75.4'ü multiloküler izlendi. Malign hastaların

%8.7'sinde solid alan izlenmezken %91.3'ünde solid alan izledi. %82.6'sında asit tespit edemezken %17.4'ünde asit tespit edildi. Hastaların %44.9'unda CA-125 değeri 35 U/ml altında, %55.1'inde ise 35 U/ml ve üstünde saptandı. Çalışma grubunun %10.4'ünde kist duvarı kalınlığı 3 mm altında, %89.6'sında ise 3 mm'in üstündeydi (Tablo 14).

Tablo 14. Menapoz, Bilateralite, Ca125 Düzeyi, Kist Duvarı Kalınlığı (mm), Multiloküle, Solid ve Asit değişkenlerinin maligniteye göre dağılımı.

	Malignite Yok		Malignite Var	
	N	%	N	%
Menapoz				
Yok	18	8.6	4	5.8
Var	191	91.4	65	94.2
Toplam	209	100.0	69	100.0
Bilateral				
Yok	188	90.4	56	80.9
Var	20	9.6	14	19.1
Toplam	208	100.0	70	100.0
Ca125				
35 U/mlAltı	181	86.6	31	44.9
35 U/mlVe üstü	28	13.4	38	55.1
Toplam	209	100.0	69	100.0
Kist Duvarı mm				
3 altı	111	55.5	7	10.4
3 üstü	89	44.5	60	89.6
Toplam	200	100.0	67	100.0
Multiloküle				
Yok	76	36.4	17	24.6
Var	133	63.6	52	75.4
Toplam	209	100.0	69	100.0
Solid				
Yok	102	48.8	6	8.7
Var	107	51.2	63	91.3
Toplam	209	100.0	69	100.0
Asit				

Yok	206	98.1	57	82.6
Var	4	1.9	11	17.4
Toplam	210	100.0	68	100.0

Uygulanan Ki-Kare Testi sonucunda, malignite ile multilokülite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken ($p>0.05$) iken malignite ile bilateralite, CA-125 seviyesi (eşik değeri 35 U/ml), solid alan içeriği, asit ve kist duvarı kalınlığı (mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Buna göre; bilateral kitleye sahip olan hastalarda, CA-125 değeri 35 U/ml ve üzerinde olanlarda, solid alan içeren kitlelerde ve asitin saptandığı hasta grubunda malignite olma oranı, olmama oranından anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu. Kist duvarı kalınlığı 3 mm'in üstünde olan hastalarda, malignite olma oranı, olmama oranından anlamlı derecede daha yüksek bulundu (Tablo 15).

Tablo 15. Malignite ile Bilateralite, CA-125 Düzeyi, Multilokülide, Solid, Asit, Kist Duvarı kalınlığı (mm) Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

			Malignite		Toplam	P
			Yok	Var		
Bilateral	Yok	N	188	56	243	0.036
		%	90.4	80.9	88.0	
	Var	N	20	14	34	
		%	9.6	19.1	12.0	
Toplam		N	208	70	278	
		%	100.0	100.0	100.0	
CA-125	35 U/ml Altı	N	181	31	212	<0.001
		%	86.6	44.9	76.3	
	35 U/ml ve Üstü	N	28	38	66	
		%	13.4	55.1	23.7	
Toplam		N	209	69	278	
		%	100.0	100.0	100.0	
Multiloküle	Yok	N	76	17	93	0.073
		%	36.4	24.6	33.5	
	Var	N	133	52	185	
		%	63.6	75.4	66.5	
Toplam		N	209	69	278	
		%	100.0	100.0	100.0	
Solid	Yok	N	102	6	108	<0.001
		%	48.8	8.7	38.8	

Toplam	Var	N	107	63	170	
		%	51.2	91.3	61.2	
	Yok	N	209	69	278	
		%	100.0	100.0	100.0	
Asit	Yok	N	206	57	260	
		%	98.1	82.6	94.2	
	Var	N	4	11	15	<0.001
		%	1.9	17.4	5.8	
Toplam	N	210	68	278		
	%	100.0	100.0	100.0		
Kist mm	Duvarı 3 mm altı	N	111	7	118	
		%	55.5	10.4	44.2	
	3 mm üstü	N	89	60	149	<0.001
		%	44.5	89.6	55.8	
	Toplam	N	200	67	267	
		%	100.0	100.0	100.0	

Çalışmamızda uygulanan Mann Whitney U Testi sonucunda (Tablo 16), kitle boyutu (mm) ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır (Z:-1.684 p>0.05). Malign olan kitlelerde ortalama boyut 71 mm iken, benign olan grupta ortalama kitle boyutu 83 mm olarak saptandı.

Tablo 16. Kitle Boyutunun Malign ve Benign Grup Arasındaki Farklılığının İncelenmesi.

	Malignite	N	Medyan (Min – Maks.)	Z	P
Boyut mm	Yok	209	71 (25 – 250)	-	0.092
	Var	69	83 (27 – 240)	1.684	

Uygulanan Kruskal Wallis Testi sonucunda, kitle boyutlarına göre patolojik tipler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulundu (Ki-kare:31.654 p<0.001). Buna göre, müsinöz kistadenom ve müsinöz tipte karsinomun içinde bulunduğu diğer epitelyal karsinomlarda kist boyutu diğer gruplara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 17).

Tablo 17. Boyut (mm) Sonuçlarına Göre Patolojik Tipler Arasındaki Farklılığın İncelenmesi.

Boyut (mm)	Patolojik Tip	N	Medyan	Min. Maks.
		Seröz kistadenom	107	69
	Seröz karsinom	26	72	34 - 180
	Müsinöz kistadenom	31	100	25 - 250
	Fibrom	31	59.5	30 – 150
	Miks tipte epitelyal karsinom	6	100	54 – 240
	Borderline epitelyal	22	82.5	27 -195
	Diğer epitelyal karsinom	10	123.5	35 – 180
	Sertoli-Leydig hücreli tümör	4	62	62-120
	Diğer Epitelyal kist adenom	3	68	39-180
	Granüloza Hücreli Tümör	2	70.5	46 – 105
	Diğer	7	60	40 – 95
	Germ Hücreli Tümör	28	75	45 - 110
	Stromal karsinom	1	56	56

Tablo incelendiğinde, seröz kistadenom görülen hastaların %26.5'inde kist duvarı 3 mm'in üstünde iken seröz karsinom görülen hastaların %88'inde, müsinöz kist görülen hastaların %43.3'ünde, fibrom görülen hastaların %86.7'sinde, mikst tipte epitelyal karsinom görülen hastaların %85.7'sinde, borderline epitelyal karsinom görülen hastaların %90.5'inde, diğer epitelyal karsinom görülen hastaların %75'inde, granüloza hücreli tümör görülen hastaların tamamında, diğer olarak gruplandırılan hastaların %85.7'sinde, germ hücreli tümör görülen hastaların %57.7'sinde kist duvarı 3 mm'in üstünde izlendi (Tablo 18).

Tablo 18. Patolojik Tip ile Kist Duvarı Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

Patolojik Tip	Kist Duvarı		Toplam
	3 mm altı	3 mm üstü	
Seröz kistadenom	N 75	27	102
	% 73.5	26.5	100.0
Seröz karsinom	N 3	22	25
	% 12.0	88.0	100.0
Müsinöz kist	N 17	13	30
	% 56.7	43.3	100.0

Fibrom	N 4	26	30
	% 13.3	86.7	100.0
Mikst tipte karsinom	N 1	6	7
	% 14.3	85.7	100.0
Borderline epitelyal	N 2	19	21
	% 9.5	90.5	100.0
Diğer epitelyal karsinom	N 3	9	12
	% 25.0	75.0	100.0
Gonadal stromal hücreli tümör	N 0	6	6
	% 0.0	100.0	100.0
Diğer	N 1	6	7
	% 14.3	85.7	100.0
Germ hücreli tümör	N 11	15	26
	% 42.3	57.7	100.0
Toplam	N 117	149	266
	% 44.0	56.0	100.0

Uygulanan ki-kare testi sonucunda, malignite ile boyut arasında (eşik değeri 5 cm)alındığında da anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0.05$). Malignite ile boyut (eşik değeri 50 mm) ve kist duvarı (eşik değeri 3 mm) arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Buna göre, duvar kalınlığı için 3 mm ve kist boyutu için 50 mm değerlerinin birlikte sensitivitesi %73.1, spesifitesi ise %68.0'dır (Tablo 19, 20).

Tablo 19. Boyut ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

		Malignite		Toplam	
		Var	Yok		
Boyut	>50 mm	N	56	158	214
		%	81.2	75.6	77.0
	≤50 mm	N	13	51	64
		%	18.8	24.4	23.0
Toplam	N	69	209	278	
	%	100.0	100.0	100.0	

Tablo 20. Boyut ve Kist Duvarı ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

			Malignite		Toplam
			Var	Yok	
Boyut ve Kist Duvarı	>3mm ve >50 cm olanlar	N	49	64	113
		%	73.1	32.0	42.3
Duvarı	>3mm ve >50 cm olmayanlar	N	18	136	154
		%	26.9	68.0	57.7
Toplam		N	67	200	267
		%	100.0	100.0	100.0

Uygulanan ki-kare testi sonucunda, malignite ile kist duvarı (eşik değeri 3 mm) arasında anlamlı bir ilişki bulunmaktadır ($p<0.01$). Buna göre, 3 mm değerinin sensitivitesi %89.6, spesifitesi ise %55.5'tir (Tablo 21).

Tablo 21. Kist Duvarı ile Malignite Arasındaki İlişkinin İncelenmesi.

			Malignite		Toplam
			Var	Yok	
Kist Duvarı	≥ 3 mm	N	60	89	149
		%	89.6	44.5	55.8
	<3 mm	N	7	111	118
		%	10.4	55.5	44.2
Toplam		N	67	200	267
		%	100.0	100.0	100.0

Maligniteyi; kist duvarı kalınlığı, bilateralite, boyut, solid alan içeriği, asit, multilokülarite ve CA-125 seviyesi ile açıkladığımız modelimiz anlamlı bir modeldir (Ki-Kare:88.470, $p<0.01$). Maligniteyi etkileyen faktörleri tespit etmek için kurulan lojistik regresyon sonucuna göre; bilateralite ve boyut değişkenlerinin malignite üzerinde etkisi olmadığı ($p>0.05$) görülmekte iken, kist duvarı kalınlığı, solid alan varlığı, asit, multilokülarite ve CA-125 değerinin 35 U/ml ve üstünde olmasının malignite üzerinde etkisinin olduğu görülmektedir ($p<0.05$). Buna göre, kist duvarı kalın (≥ 3 mm) olan kitlelerde malignite varlığı, kalın olmayan (<3 mm) kitlelere göre 3.448 kat daha fazladır. Solid alan içeren kitlelerde malignite varlığı, solid alan içermeyen kitlelere göre 5.840 kat daha fazladır. Eşlik eden asit olması durumunda malignite varlığı, asit görülmeyen hastalara göre 6.914 kat daha fazladır. Multiloküler olan kitlelerde malignite varlığı, multiloküler olmayanlara göre 2.397 kat daha fazladır. CA-125 değeri 35 U/ml ve üstünde olan hastalarda malignite varlığı, CA-125 değeri 35U/ml altında olan hastalara göre 3.813 kat daha fazladır (Tablo 22).

Tablo 22. Maligniteyi Etkileyen Faktörler.

Bağımsız Değişkenler	B	Wald	p	Exp (B)	G.A. Alt Sınır	G.A. Üst Sınır
Sabit	-4.280	37.843	0.000	0,014		
Kist Duvarı (0:<3, 1:>3)	1.238	6.327	0.012	3.448	1.314	9.047
Bilateral (0:yok, 1:var)	-0.233	0.184	0.668	0.792	0.273	2.298
Boyut (0: ≤ 50 , 1:>50)	-0.181	0.167	0.683	0.835	0.351	1.986
Solid (0:yok, 1:var)	1.765	10.683	0.001	5.840	2.027	16.824
Asit (0:yok, 1:var)	1.934	7.013	0.008	6.914	1.653	28.922
Multilokülite (0:yok, 1:var)	0.874	4.733	0.030	2.397	1.091	5.270
CA-125 (0:<35, 1: ≥ 35)	1.338	12.544	0.000	3.813	1.818	7.996

5.TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler jinekoloji pratiğinde sıklıkla karşılaşılan bir durumdur. Adneksiyal kitlelerin en önemli kısmını over kitleleri oluşturur. Adneksiyal kitlelerde malignite oranı premenapozal grupta %9 iken, postmenapozal grupta %32 olarak saptanmıştır (96). Kadınların tüm yaşamları boyunca %5-10'una ovaryan neoplazi şüphesi ile cerrahi uygulandığı ve bu kadınların sadece %13-21'inde malignite saptandığı düşünülecek olursa preoperatif benign-malign ayırımının ne kadar önemli olduğu daha net anlaşılmış olur (28). Mevcut tanı yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle cerrahi öncesi adneksiyal kitle histopatolojik tipi öngörülemediğinde; bazı durumlarda gereksiz cerrahi işleme, bazı durumlarda ise yetersiz cerrahi tedaviye neden olmaktadır. Bu nedenle ultrasonografik kriterler, menapoz durumu, doppler ultrasonografi, tümör markırlarının tek başlarına ve kombine kullanılarak adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemedeki yerleri araştırılmıştır.

Rullin ve arkadaşları 150 postmenapozal kadın üzerinde yaptıkları çalışmada 5 cm'den küçük 32 adneksiyal kitlenin yalnızca 1 tanesinin malign olduğunu saptarken, 5 cm altındaki kistik overlerde malignite olasılığının yaklaşık %3 olduğunu belirtmişlerdir (97). Buna karşılık Ovadia ve Goldman 5 cm'den küçük adneksiyal kitlelerde %6.9 oranında malignite saptamışlar ve bu nedenle postmenapozal kadınlarda boyuttan bağımsız olarak laparotomi planı yapılabileceğini vurgulamışlardır (98). Bizim çalışmamızda premenapozal ve postmenapozal dönemde malignite ile kist boyutu arasında anlamlı fark saptanmadı. Malign olan grupta ortalama kist boyutu 83 mm iken, benign grupta ortalama kist boyutu 71 mm olarak ölçüldü. Postmenapozal ve perimenapozal grupta kist boyutu için sınır değer 50 mm üzeri ve altında alındığında da her iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi. Buna göre postmenapozal ve perimenapozal grupta malignite ön görmede boyutun tek başına yerinin olmadığı, buna eşlik edecek ultrasonografik diğer kriterlerle birlikte değerlendirilmesi gerektiği kanısına varıldı.

Hennann ve ark benign over tümörlerinin %58'inin solid komponent içerdiğini ve bunların % 10' nunun over dış yüzeyine papiller büyüme gösterdiğini bildirmişlerdir. Aynı çalışmada asit ve adhezyona uğramış barsak anslarının ileri evre over kanserinin tek USG bulgusu olabileceği belirtilmiştir (99).

Bizim hasta grubumuzda ise solid alan içeriği ile malignite arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Malign kitlelerin %91.3'ünde solid alan saptanırken, benign hasta grubunun ise %51.2'sinde solid alan saptandı. Buna göre solid alan içeriğinin maligniteyi öngörmeye yerinin olabileceği ancak benign kitlelerinde yaklaşık yarısında solid alan içeriği olabileceği akılda tutulmalıdır. Asit, malign olan grubun %17.4'ünde saptanırken, benign olan grupta sadece %1.9 oranında asit saptandı. Eşlik eden asit olması durumunda malignite varlığı, asit görülmeyen hastalara göre 6.914 kat daha fazla bulundu. Bu bulgular ışığında asit tespit edildiği durumlarda malignite riskinin yüksek olduğu, ancak malign kitlelerde asit saptanma sıklığının diğer ultrasonografik kriterleri saptama sıklığından düşük olduğu kanısına varıldı.

Over kanserini ön görmede boyutun ya da diğer kriterlerin tek başına yeterli olmadığı düşüncesiyle güncel yaklaşımlarda ultrasonografik kriterlerin bir arada kullanıldığı skorlama sistemlerine ihtiyaç doğmuştur. İlk olarak tanımlanan skorlama sistemi 1991 yılında Sassone ve ark tarafından geliştirilmiştir. 281 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada ultrasonografik olarak kist duvarının çıkıntı içerip içermediği, duvar kalınlığı, septa içeriği ve ekojenite içerip içermediği kriter olarak alınmıştır. Benign kitleleri ayırmada skorlama sisteminin sensitivitesi %100, spesifisite %83, pozitif prediktif değer (PPV) %37, negatif prediktif değer (NPV) %100 olarak bulunmuştur (11). Granberg ve ark hastanın yaşından bağımsız olarak papiller çıkıntısı olmayan lezyonların malignite riskinin çok düşük olduğunu ve uniloküler kistlerde tümör büyüklüğünün malignite oranını etkilemediğini vurgulamışlardır (100).

Lerner ve ark 'nın geliştirdiği bir skorlama sisteminde ise 0-8 puan arasında puanlama yapmıştır. Duvar yapısı, gölgelenme, septa, ekojenite olmak üzere dört değişken belirtilmiştir. Bu metodda skoru <3 olanlar benign, >3 olanlar ise malign kabul edilmiştir. Sensitivite %96.8, spesifisite %77 tesbit edilmiştir. Yaş bağımsız bir değişken olduğundan bu skorlama sisteminde kullanılmamıştır (101).

De priest ve ark'nın 121 hasta üzerinde çalıştıkları ultrasonografik skorlama sisteminde kist hacmi (cm³), kist duvar kalınlığı, septa içermesi, solid alan içermesi kriter olarak alınmıştır. Morfolojik skoru 5'in altında olan tüm hastaların postoperatif histopatolojileri benign olarak rapor edilmiştir. Postmenapozal dönemde morfolojik indeks skoru 5 ve üzerinde olanlarda sensitivite yüksek bulunmuştur. Postmenapozal grupta tüm

malign kitlelerin duvar yapısı ve duvar kalınlığı skoru yüksek ve tümör hacmi 10 cm³ üzerinde bulunmuştur (102).

Ferrazi ve ark tarafından geliştirilen multisenter skorlama sisteminde ise; duvar kalınlığı ve duvar yapısı, ekojenite, septa ve papiller çıkıntı içerip içermediğine göre kitleler skorlanmıştır. 9 ve üzerindeki skorlarda sensitivite %87, spesifite %67 olarak bulunmuştur (103).

Ferrazzi ve ark dört farklı skorlama sistemiyle geliştirdikleri multisenter skorlama sisteminin malignite açısından sensitivitesini ve spesifitesini karşılaştırmışlardır. Skorlama sistemlerinin sensitivitesi birbirine yakın bulunurken, spesifitesi multisenter skorlama sisteminde (%67), Sassone skorlama sisteminde (%65) daha yüksek olarak bulunmuştur. Tüm skorlama sistemleri içinde en iyi sensitivite (%87) ve spesifite (%67) değerleri ile multisenter skorlama sistemi için bulunmuştur (103).

Adneksiyal kitlelere skorlama sistemleriyle yaklaşarak malignite için özellikle spesifitenin artırıldığı görülmektedir. Kist duvar kalınlığının ve septa yapısının değerlendirildiği skorlama sistemlerinde sensitivite ve spesifitenin arttığı izlenmektedir. Güncel skorlama sistemlerinde ultrasonografik kriterler arasında sıklıkla boyut yer almamaktadır. Çalışma grubumuzda kist duvar kalınlığı ile malignite arasında yüksek anlamlı ilişki saptandı. Malign olan hastaların %89.6'sında kist duvarı kalınlığı 3 mm üzerinde saptandı. Benign olan grubun ise %44.5'inde kist duvar kalınlığı 3 mm üzerindedir. Buna göre, duvar kalınlığı için 3 mm değerinin sensitivitesi %89.6, spesifitesi ise %55.5'tir. Kist duvar kalınlığı 3 mm üzerinde olan hastalarda malignite 3.448 kat daha fazla görüldü. Malignite ile boyut (eşik değeri 50 mm) ve kist duvarı (eşik değeri 3 mm) kriterleri birlikte değerlendirildiğinde malignite ile anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre, duvar kalınlığı için eşik değeri 3 mm ve kist boyutu için eşik değeri 50 mm alındığında birlikte sensitivitesi %73.1, spesifitesi ise %68 olarak bulunurken, yalnızca kist duvar kalınlığına bakıldığında malignite için sensitivitesi %89.6, spesifitesi ise %55.5 olarak izlendi. Ancak benign grubun %14.8'ini oluşturan müsinöz kistadenomların boyutlarının diğer hasta gruplarından anlamlı olarak yüksek olması nedeniyle boyutun sensitivitesinde yanıltıcı bir düşüklüğe sebep olabileceği de göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca yine benign grubun %14.8'ini oluşturan fibromların %86.7'sinde kist duvar kalınlığı 3 mm üzerinde saptandı. Buna dayanarak fibromlar için kist duvar kalınlığının maligniteyi ön görmede yanıltıcı olabileceği düşünüldü. Yalnızca kist

duvar kalınlığına bakarak bile geliştirilmiş skorlama sistemlerine yakın sensitivite ve spesifite yakalanabileceği öngörüldü. Çalışmamızda postmenapozal ve perimenapozal hasta grubunda kist boyutunun maligniteyi ön görmede yerinin düşük olduğunu ancak kist duvar kalınlığı ile malignite arasında anlamlı bir ilişki olduğu saptandı.

Jacobs ve ark'ı, 1990 yılında serum CA-125, menopozal durum ve USG bulgularına dayanarak geliştirdiği malignansi riski indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılmasını önermişlerdir. Jacobs ve ark'ına göre RMI kullanılarak adneksiyal kitlelerin malign benign ayırımı, USG ve serum CA-125 yöntemlerinin ayrı ayrı kullanılmasından daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle (RMI = 200 için sırasıyla %85.4 ve %96.9) yapılabileceğini öne sürmüşler ve RMI kullanılarak olguların daha uygun ve etkin cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilebileceğini ifade etmişlerdir (17).

2009 yılında Geomini ve ark'larının yaptığı çalışmada 21.750 adneksiyal kitleyi ve 109 çalışmayı içine alan metaanalizde, belirtilen skorlama sistemleri kendi aralarında karşılaştırıldı. En iyi skorlama sisteminin RMI olduğu vurgulandı. RMI'nin hesaplanması daha kolay, sonuçlarının daha doğru, klinik uygulamalarda daha faydalı olduğunu ortaya koydular (104). Pek çok merkezde RMI adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde kullanılmakta 200 üzerindeki değerlerde Jinekolojik Onkoloji Uzmanına refere edilmektedir.

Çalışmamızda kist boyutu, kist duvar kalınlığı ve ultrasonografik değerlendirme kriterleri ile malignite arasındaki ilişkiyi araştırdık. Kist duvar kalınlığı için literatürde skorlama sistemlerinde kullanılan 3 mm kalınlığı eşik değer olarak aldığımızda malignite için sensitivitesini %89.6 spesifitesini %55.5 bulduk. Kitle boyutu için benign grupta ortalama kitle boyutu 71 mm iken malign grupta 83 mm olarak gördük. Ancak her iki grup için anlamlı fark saptamadık. Günlük pratikte pek çok merkezde kullanılan RMI'de ultrasonografik skorlamada yer almayan kitle boyutu ve duvar kalınlığı kriterlerinin malignite ile ilişkisini irdelediğimizde kitle boyutunun perimenapozal ve postmenapozal hasta grubunda tek kriter olarak anlamlı olmadığı kanısına vardık. RMI kriterleri ile birlikte kitle duvar kalınlığını da preoperatif değerlendirmede kullanarak malignite için daha iyi bir preoperatif ön tanı koyulabileceği kanısındayız.

Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda belirgin olarak azalmaktadır. Özellikle tek

başına boyut yerine skarlama sistemlerinde kullanılan kist hacmi ile birlikte sensitivite artırılabilir. Ayrıca boyutun diğer ultrasonografik kriterlerle birlikte kullanılması malignite için daha anlamlı sonuçlar doğurabilir. Kist duvar kalınlığının benign olan hasta grubunun %44.5'inde 3 mm üzerinde saptandığı düşünülecek olursa tek başına kullanılmayıp ancak skarlama sistemlerindeki diğer kriterlerle birlikte günlük jinekoloji pratiğinde kullanılabilceğini düşünmekteyiz.



6.SONUÇ

Çalışmamızın sonuçlarına göre; perimenapozal ve postmenapozal hasta grubunda, malignite ile multilokülite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken iken malignite ile bilateralite, CA-125 seviyesi (eşik değeri 35 U/ml), solid alan içeriği, asit ve kist duvarı kalınlığı (mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Buna göre; bilateral kitleye sahip olan hastalarda, CA-125 değeri 35 U/ml ve üzerinde olanlarda, solid alan içeren kitlelerde ve asitin saptandığı hasta grubunda malignite olma oranı, olmama oranından anlamlı derecede daha yüksek olarak bulundu. Kist duvarı kalınlığı 3 mm'in üstünde olan hastalarda, malignite olma oranı, olmama oranından anlamlı derecede daha yüksek bulundu. Malign olan kitlelerde ortalama boyut 71 mm iken, benign olan grupta ortalama kitle boyutu 83 mm olarak saptandı. Ancak kitle boyutu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı. Malignite ile kist duvarı (eşik değeri 3 mm) arasında ise anlamlı bir ilişki bulundu.

Çalışmamızın sonuçları doğrultusunda ultrasonografik olarak ölçülen kitle boyutunun maligniteyi işaret etmede tek başına kullanımının yetersiz olduğunu düşünmekteyiz. RMI kriterleri ile birlikte kitle duvar kalınlığını da preoperatif değerlendirmede kullanarak malignite için daha iyi bir preoperatif ön tanı koyulabileceği kanısındayız. Ancak mevcut skorlama sistemlerine rağmen erken evre kanserleri yakalamada yeterli seviyede olunamadığı ve daha duyarlı tanı yöntemlerinin geliştirilmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

7.ÖZET

Çalışmamızda; hastanemizde 2011-2014 yılları arasında perimenapozal ve postmenapozal dönemde olup adneksiyal kitle tanısı ile opere olan hastalar prospektif olarak taranıp preoperatif ultrasonografik değerlendirme kriterleri ile postoperatif histopatolojik tanıları arasındaki ilişkinin incelemesi amaçlanmıştır.

Kriterlere uyan 278 hasta çalışmamıza dahil edildi. Hastaların yaş, menapoz durumu, menapoz yılı, USG bulguları (multilokülarite, bilateralite, kitle boyutu, kitle duvar kalınlığı, solid alan ve asit içerip içermediği) ve CA-125 seviyeleri kaydedildi.

Çalışmamızın bulgularına bakıldığında ise; malign olan kitlelerde ortalama boyut 71 mm iken, benign olan grupta ortalama kitle boyutu 83 mm olarak saptandı. Ancak kitle boyutu ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamadı ($p>0.05$). Malignite ile multilokülarite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamazken ($p>0.05$), malignite ile bilateralite, CA-125 seviyesi (eşik değeri 35 U/ml), solid alan içeriği, asit ve kist duvarı kalınlığı (mm) arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ($p<0.05$). Kist duvarı kalınlığı için eşik değeri 3 mm olarak alındığında (≥ 3 mm) olan kitlelerde malignite varlığı, kalın olmayan (<3 mm) kitlelere göre 3,448 kat daha fazla bulundu.

Günlük pratikte pek çok merkezde kullanılan RMI'de ultrasonografik skorlamada yer almayan kitle boyutu ve duvar kalınlığı kriterlerinin malignite ile ilişkisini irdelediğimizde kitle boyutunun perimenapozal ve postmenapozal hasta grubunda tek kriter olarak anlamlı olmadığı kanısına vardık. Maligniteyi tespit etmede daha iyi bir preoperatif ön tanı için RMI kriterleri ile birlikte kitle duvar kalınlığı da kullanılmalıdır.

8. ABSTRACT

The objective of our study was to examine the relationship between the postoperative histopathological diagnoses and preoperative sonographic evaluation criteria of patients who had surgery due to an adnexal mass in the perimenopausal and postmenopausal period between 2011 and 2014 in Zekai Tahir Burak Women's Health Training and Research Hospital by prospectively reviewing their medical records.

278 patients who matched the criteria were included in our study. Patient age, menopausal status, menopausal year, sonographic findings (multilocularity, bilaterality, mass size, mass wall thickness, solid area and presence or absence of ascites) and CA 125 levels were documented.

In the study, the average size of adnexal masses that were malignant was found to be 71 mm, whereas the average size of benign masses was 83 mm. There was no statistically significant relationship between adnexal mass and malignancy ($p < 0.05$). While there was no statistically significant relationship between malignancy and multilocularity ($p < 0.05$), there was a statistically significant relationship between malignancy and bilaterality, CA-125 level (cut-off value of 35 U/ml), solid content, ascites and cyst wall thickness in mm. When 3 mm (≥ 3 mm) was used as the cut-off value for cyst wall thickness, malignancy in adnexal masses was found to be 3.448 times greater than masses with wall thickness less than 3 cm.

When assessing the relationship between malignancy and criteria of mass size and wall thickness, which are not used in sonographic scoring in RMI, used in many centers in daily practice, we have reached the conclusion that mass size in perimenopausal and postmenopausal women was not significant as the only criterion. Wall thickness must be used along with RMI criteria, for a better preoperative early diagnosis for detecting malignancy.

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. Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: Swedish Cancer Registry Centre for Epidemiology National Board of Health and Welfare; 1996.
3. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı 2004 yılı Türkiye Kanser İstatistikleri.
4. Centre for Epidemiology National Board of Health and Welfare; 1996.
5. Priver MS, Baker TR. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Rander Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993; 71: 582-588.
6. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement Ovarian Cancer: screening, treatment and fallow-up. *Gynecol Oncol.* 1994; 55: 4-14.
7. Goff BA, Mandel LS. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics *JAMA* 2004; 291: 2705.
8. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000; 70: 207-312.
9. Rufford BD, Jacobs IJ. Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG Guideline No. 34, 2003. Available at: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Ovarian_Cysts_No34.pdf.
10. Klug TL, Bast RC. Monoclonal antibody immunoradiometric assay for an antigenic determinant (CA-125) associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1984; 44.
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: 70-76.
12. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny 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.
13. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000; 77: 454–459.
14. Young RC, Decker DG, Wharton JT. Staging laparotomy in early ovarian cancer *JAMA* 1983; 250: 3072-3076.
15. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997; 67: 208-214.
16. Van Der Burg Mel, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995; 332: 629-634.
17. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status for the

- accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 922–929.
18. Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD. *Te Lindes's Operative Gynecology, Eighth Edition*. Philadelphia, Lipincott/Raven Publishers. 1997; 28: 625-656.
 19. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998: 331-397.
 20. Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1997; 20: 607-623.
 21. Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1780-1789.
 22. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996: 767.
 23. Hernandez E, Miyazawa K. The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. *J Reprod Med* 1988; 33: 361-40.
 24. Seidman JD, Russel P, Kurman RJ. Surface epithelial tumors of the ovary. In: Kurman RJ, ed. 5th ed. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*. New York: Springer-Verlag; 2002. 791-811.
 25. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 921-926.
 26. Haggerty AF, Hagemann AR, Chu C, Siegelman ES, Rubin SC. Correlation of pelvic magnetic resonance imaging diagnosis with pathology for indeterminate adnexal masses. *Int J Gynecol Cancer*. 2014; 24(7): 1215-1221.
 27. 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: 589–593.
 28. Yüce K, Dursun P (çev.). Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: Di Saia PJ, Creasman WT. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Çev. Editörü: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003; 10: 259-288.
 29. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts. how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175: 1498-1501.
 30. Amos CI, Sruewing JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 566-572.
 31. Miller DS, Schorge JO. Epitelyal Over Kanseri. In: Schorge JO, Cunningham G. *Williams Jinekoloji*. 1.baskı. Çev. Editörü: Ceylan Y, Yıldırım G, Aslan H. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi, 2010; 716-737.
 32. Gowen L.C, Avrutskaya A.V. BRCA1 required for transcription-coupled repair of oxidative DNA damage. *Science* 1998; 281: 1009-1012.
 33. Frank TS, Manley SA. Sequence analysis of BRCA1 and BRCA2: correlation of mutations with family history and ovarian cancer risk. *J Clin Oncol*. 1998; 167: 2417-2425.

34. Purdie DM, Bain CJ. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International Journal of Cancer* 2003; 104(2): 228-232.
35. Hinkula M, Pukkala E. Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women: A population-based study in Finland. *Gynecol Oncol.* 2006; 103:207.
36. Franceschi S, La Vecchia C. Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at menarche and at menopause. *International Journal of Cancer.* 1991; 49(1): 57-60.
37. Quirk JT, Natarajan N: Ovarian Cancer Incidence in United States 1992-1999. *Gynecol Oncol* 97, 2005: 48: 519.
38. Goodman MT, Howe HL. Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992-1997. *Cancer* 2003; 97: 2676.
39. Kiani F, Knutsen S, Singh P: Dietary risk factors for ovarian cancer: The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control.* 2006; 17: 137.
40. Zhang M, Lee AH, Binns CW: Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol.* 2004; 92: 320.
41. Green A, Purdie D, et al. Tubal sterilization, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1998; 71: 948-951.
42. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91: 1459-1467.
43. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji, 12. Baskı. Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998: 331-397.
44. 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: 1441-1444.
45. Paik CK, Waetjen LE, Xing G, Dai J, Sweet RL. Hospitalizations for pelvic inflammatory disease and tubaovarian abscess. *Obstet Gynecol.* 2006; 107(3): 611-616.
46. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW. *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi*, Çev. Editörü: Güner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti. 2007: 767.
47. 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: 1029-1031.
48. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal Over Kanseri. In: Güner H, *Jinekolojik Onkoloji*, 3. Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002; 14: 201-243.
49. Atasü T, Şahmay S. Overin Selim Tümörleri. In: Güner H, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: 339-347.
50. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc, 2003; 37.
51. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989; 74: 921-926.
52. Willemse PHB. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987; 60: 178.

53. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: De Cherney AH, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc. 2003;49.
54. Vargas-Hernández VM, Moreno-Eutimio MA, Acosta-Altamirano G, Vargas-Aguilar VM. Management of recurrent epithelial ovarian cancer. *Gland Surg.* 2014; 3(3): 198-202.
55. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2011; 23: 521-525.
56. Guerrero-Martínez E, Mateos-Vizcayno J, Huerta-Hentschel JM. Brenner tumor: one case report and bibliographic review. *Ginecol Obstet Mex.* 2014; 82(6): 415-419.
57. Berek JS, Adashi EY. Berek- Novak Jinekoloji. Bölüm 13. Over ve Tuba malignansileri. 13.Baskı. Çev Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Yayınevi, 2004: 418-512.
58. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H, Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15: 245-255.
59. Dilek S, Dede M. Overin Germ Hücreli Tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004; 84: 945-952.
60. Abu-rusTüm NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998; 25(2): 235-242.
61. Ulbright TM , Young RH. Gonadoblastoma and selected other aspects of gonadal pathology in young patients with disorders of sex development. *Semin Diagn Pathol.* 2014; 740-2570(14): 64-71.
62. L Giuntoli, J Webb. Sertoli Leydig cell tumors of the ovary and pregnancy, CME. *Journal of Gynecologic Oncology.* 2002; 7: 134–139.
63. Güner H. Overin seks kord stromal tumorleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004; 85: 953-957.
64. Emerson RE, Wang M, Roth LM, Zheng W, Abdul-Karim FW, Liu F, Ulbright TM. Molecular Genetic Evidence Supporting the Neoplastic Nature of the Leydig Cell Component of Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. *Int J Gynecol Pathol.* 2007; 26(4): 368-374.
65. FIGO Ovarian Cancer Staging Effective Jan.1, 2014. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014; 124(1): 1-5.
66. Moss EL, Hollingworth J, Holland M, Murphy DJ, Fernando I, Reynolds TM. The use and understanding of CA125 as a tumor marker for ovarian cancer: a questionnaire-based survey. *Int J Gynecol Cancer.* 2008; 18(3) :439-445.
67. Hekim N, Kaleli S. Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri. In: Atasü T.Aydınlı K. Jinekolojik Onkoloji. 2. Basım. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999; 85-101.
68. Bast RC, Feenay N, Lazarus H: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981; 68(5): 1331-1337.
69. Van der Burg NL, Lammes FB, van Putten WLJ: Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of the CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988; 30(3): 307-312.

70. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum Tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedicine & Pharmacotherapy* 2004; 58: 24-38.
71. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21: 215-45.
72. Hellstorm I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003; 63(13): 3695–3700.
73. Winarto H, Laihadi BJ, Nuranna L. Modification of cut off values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(5): 1949-1953.
74. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel Tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2007; 108: 402–408.
75. Anastasi E, Giovanna, Marchei G, Viggiani V, Gennarini G, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010; 31(2): 113–119.
76. Scambia G, Benedetti P. CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology* 1998; 45: 263-267.
77. Donach M, Yu Y, Artioli G, Banna G, Feng W, Bast RC Jr, Zhang Z, Nicoletto Combined use of biomarkers for detection of ovarian cancer in high-risk women. *MO Tumour Biol*. 2010; 31(3): 209-215.
78. Kauppila A, Santala M. New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1999; 78(10): 833-837.
79. Rishi M, Howard LN, Brathauer GL, Tavassoli FA. Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1997; 21: 583-589.
80. Healy UL, Burger HC, Mamers E. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med* 1993; 329(21): 1539-1542.
81. Petru Af, Sevin BU, Avarette HE. Comparison three markers. CA125, lipid associated sialic acid and NB/70K in monitoring ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 38(2): 181-186.
82. Sehouli J, Akdogan Z, Heinze T, Könsgen D, Stengel D, Mustea A, Lichtenegger W. Preoperative determination of CASA (Cancer Associated Serum Antigen) and CA-125 for the discrimination between benign and malignant pelvic tumor mass: a prospective study. *Anticancer Res*. 2003; 23(2A): 1115-1118.
83. Aydın K, Kaleli S, Atasü T. Jinekolojik Kanserlerin Erken Tanısı. In: Atasü T, Aydın K (eds). *Jinekolojik Onkoloji*. 2nd ed. İstanbul: Logos Yayıncılık; 1999. 133-146.
84. Prompeler HJ, Madjar H, Sauerbrei W. Classification of adnexal tumors by transvaginal color Doppler. *Gynecol Oncol* 1996; 61(3): 354-363.
85. Berlanda N, Ferrari MM, Mezzopane R. Impact of a multiparameter, ultrasound based triage on surgical management of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(2): 181-185.
86. Alcazar JL, Ruiz/Perez ML, Errasti T. Transvaginal color Doppler sonography in adnexal masses: which parameter performs best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996; 8(2): 114-119.
87. Walsh JW. Computerized tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992; 30: 817-830.

88. Kubik-Huch RA, Dorffler W, Von Schulthess GK, et al. Value of 18-FDG PET, CT and magnetic resonance imaging in diagnosis primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000; 10(5): 761-767.
89. Koroğlu R: Metastatik Over Kanserlerini Değerlendirmede PET/BT. *Derleme: Konuralp Tıp Dergisi* 2012; 4(1): 44-49.
90. 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: 780-788.
91. Young RC, Walton LA. Adjuvant therapy in stage I and stage II epithelial ovarian cancer. Results of two prospective randomized trials. *The New England journal of Medicine* 1990, 322(15): 1021-1027.
92. Heintz AP, Odicino F. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *International Journal of Gynaecology and Obstetrics*. The official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2006; 95: 161-192.
93. Chan YM, Neg TY. Quality of life in women related with neoadjuvant chemotherapy for advanced ovarian cancer: a prospective longitudinal study. *Gynecol Oncol* 2003; 88(1): 9-16.
94. Muggia FM, Braly PS. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus Cisplatin and Paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer. A gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol* 2000; 18(1): 106-115.
95. Chi DS, Mc Caughey K. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, Platinum sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006; 106(9): 1933-1939.
96. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012; 62: 10-15.
97. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987; 70: 578.
98. Ovadia J, Goldman GA. Ovarian masses in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstet* 1992; 39: 38.
99. Hennann U, Locher G, Goldrith A. Sonographic patterns of ovarian tumors; Prediction of malignancy. *Obstet Gynaecol* 1987; 69; 777-781.
100. Granberg S, Norstrom A, Wilklund M. Tumors in the lower pelvis imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 224-229.
101. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol*. 1994; 170: 81-85.
102. De Priest PD, Shenson D, Fried A. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993; 51: 7-11.
103. Ferrazi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R, Lissoni G. Transvaginal ultrasound characterization of ovarian masses. Comparison of the scoring system in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 1997; 10 (3): 192-197.
104. Geomini P, Kruitwagen R, et al. The Accuracy of Risk Scores in Predicting Ovarian Malignancy: A Systematic Review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384.