

T.C
MARMARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM
ANABİLİM DALI

PELVİK KİTLELERİN PREOPERATİF
DEĞERLENDİRİLMESİNDE MALİGNİTE RİSK İNDEKSİNİN
PREDİKTİF DEĞERİ

PINAR (YÖRÜK) ERDOĞAN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL 2006

ÖZET

Pelvik kitle klinikte jinekologlara en sık başvuru nedenlerinden biridir. Bu çalışmanın amacı adneksiyel kitlelerin preoperatif olarak malign veya benign ayırımında malignensi risk indeksinin (RMI) değerini araştırmak ve literatürde mevcut indeksleri karşılaştırmaktır. Pelvik kitle nedeniyle özelleşmiş cerrahi amacıyla Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'ne yönlendirilmiş tüm kadınlar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Bütün hastalarda preoperatif dönemde serum CA-125 seviyeleri ölçülmüş ve transvajinal ultrasonografi yapılarak lezyonun multiloküleritesi, solid alanların varlığı, bilateralite, asit varlığı ve intraabdominal metastaz varlığı kaydedilmiştir. Takiben her kadın için RMI 1 ve RMI 2 hesaplanmıştır. Postoperatif olarak kesin patoloji raporları alındıktan sonra değişik malignite risk indekslerinin sensitivite, spesifite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmıştır. Benign ve malign gruplar arasında menopozal durum, yaş, ultrasonografi (USG) skoru ve serum CA-125 seviyeleri istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur. RMI 1 için sınır değer 200 kabul edildiğinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değeri sırasıyla %93.6, %86.7, %97, %74.3 ve %92.4 olarak hesaplanmıştır. RMI 2 için sınır değer 200 kabul edildiğinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değeri sırasıyla %90.7, %90, %97.7, %67.5 ve %90.6 olarak hesaplanmıştır. Bu çalışma preoperatif malign - benign ayırımında RMI'nin tek başına USG skorlaması veya serum CA-125 seviyesinden daha hassas olduğunu göstermiştir. Kolaylıkla klinik uygulamaya alınabilir ve primer cerrahi için uygun hastaların seçimini kolaylaştırır. Özelleşmemiş tüm merkezlerde ve tüm jinekologlar tarafından uygulanabilir. Ayrıca RMI'nin kullanımı operasyonun zamanın daha iyi planlanmasına ve cerrahi yaklaşımın belirlenmesi için (laparoskopi vs laparotomi, transverse vs median insizyon) faydalıdır. Non-epitelial over kanserlerinin ve borderline tümörlerin belirlenmesi için de yeni yöntemler geliştirilmelidir. RMI'ye benzer şekilde klinik pratikte kolay uygulanabilirliği bu metotların en önemli özelliği olmalıdır.

ABSTRACT

Pelvic mass is one of the main reasons for referral to gynecologists. The aim of this study is to evaluate the diagnostic value of risk of malignancy index (RMI) in preoperative discrimination (malign or benign) of a pelvic mass and to compare different indices. All women referred to Marmara University, Obstetric and Gynecology Department, Gynecologic Oncology Unite for specialized surgery are included into the study. All women underwent the measurement of serum CA-125 levels and transvaginal ultrasonography preoperatively and charecteristics of the lesion including multilocularity, presence of solid component, bilaterality, presence of ascites and intraabdominal metastasis were noted. RMI 1 and RMI 2 were calculated for each women. After confirming the histology by the postoperative pathology report, sensitivity, spesificity, positive predictive value and negative predictive value for each RMI were calculated.

Menopausal status, age, ultrasonographic (USG) score and serum CA-125 levels were significantly higher in patients with malign pathology compared to patients with benign pathology. Sensitivity, spesificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy for RMI 1 with a cut-off value of 200 were %93.6, %86.7, %97, %74.3 and %92.4 respectively. Sensitivity, spesificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy for RMI 2 with a cut-off value of 200 were %90.7, %90, %97.7, %67.5 and %90.6 respectively. The results of this sutdy confirm that RMI 1 and 2 are more sensitive in predicting malignity preoperatively than either USG scoring or serum CA-125 levels. These indices can easily be applied to clinical practice and provide appropriate selection for referral. Moreover RMI can aid in better planning of operation time and surgical approach (laparoscopy vs laparotomy, transverse vs median incision). It is important to note that new methods should be evaluated for detection of non-epithelial ovarian cancers and borderline tumors. Easy applicability in clinical practice, similar to RMI, should be one of the most important characteristics of these methods.

GİRİŞ VE AMAC

Pelvik kitle klinikte jinekologlara en sık başvuru nedenlerinden biridir. Ancak pelvik kitlelerin atipik prezentasyon ve davranış biçimleri sebebiyle (1,2) benign veya malign ayrımı klinikte oldukça zordur.

Malignite risk indeksi (RMI) ilk olarak 1990'da Jacobs ve ark. tarafından önerilmiş matematiksel bir formüldür. Hastanın menopozal durumu, kitlenin transvaginal ultrasonografik (TVUSG) özellikleri ve epitelial over kanserinde değerli bir tümör belirteci olan CA-125'in serum seviyeleri kullanılarak hesaplanır. Bu indeks özellikle over tümörlerinin benign-malign ayrımı için önerilmiş ve malignite şüphesi olan hastaların özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilerek yeterli debulking ve optimal cerrahi görmelerini amaçlamıştır. Ancak pelvik kitle tanımı over kanserinin yanı sıra birçok jinekolojik veya non-jinekolojik benign veya malign durumu içermektedir (Tablo 1).

Kesin tanıyı koyabilmek için standart strateji eksploratif laparotomi olduğundan, over kanserli hastaların büyük çoğunluğu ilk operasyonda suboptimal cerrahi geçirirler. Over kanserinde primer cerrahi sonrası residü tümör dokusunun miktarı (3-5), ameliyatın tipi ve cerrahın deneyimi (6) önemli prognostik faktörlerdir. Bu sebeple pelvik kitleyle başvuran kadınlarda tedaviyi optimal planlayabilmek için daha hassas preoperatif değerlendirme yöntemlerine ihtiyaç vardır. Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin kalitesi ve boyutu jinekolojik onkolog cerrahların spesifik yetenek ve deneyimi ile ilgilidir (4,7).

Bu çalışmanın amacı adneksiyel kitlelerin preoperatif olarak malign veya benign ayrımında malignensi indeksinin değerini araştırmak ve literatürde mevcut indeksleri karşılaştırmaktır.

Tablo 1. Reprodüktif dönemde pelvik kitlelerin jinekolojik ve non-jinekolojik ayırıcı tanısı

■ Dolu mesane	■ Urakal kist
■ Şiddetli antefleks veya retrofleks uterus	■ Paraovarian veya paratubal kistler
■ Gebelik	■ Myomlar
■ Ovarian ve adneksiyel kitleler	■ Daha nadir durumlar
a) Fonksiyonel kistler	i) Pelvik böbrek
i. folikül kisti	ii) Kolon,rektum ve appendiks karsinoması
ii. korpus luteum	iii) Fallopian tüp karsinoması
iii. teka lutein	iv) Retroperitoneal tümörler
b) Enflamatuvar kitleler	v) Uterin sarkom veya diğer malign tümörler
i. tuboovarian kompleks	
ii. divertiküler abse	
iii. appendiks absesi	
c) Peritoneal kist	
d) Endometrioma	
e) Neoplastik tümörler	

GENEL BİLGİLER

1. Pelvik Kitleler

Reprodüktif dönemdeki kadınlar için pelvik kitle tanısının sıklığını vermek kolay değildir, çünkü pelvik kitlelerin büyük çoğunluğu cerrahi ile tedavi edilmez ve spontan gerilerler.

Over tümörlerinin 2/3'üne reprodüktif dönemde (20-44 yaş arası) rastlanır. Bu dönemde görülen overyan kitlelerin çoğunluğu (%80-85) benigndir (2). Kırkbeş yaşından genç bir kadında primer over tümörünün malign olma olasılığı 1:15'den azdır (2). Benign ovaryan kitleler nonspesifik belirtiler yaparlar. En sık semptomlar abdominal distansiyon, abdomen ağrı ve rahatsızlık, alt abdominal baskı hissi, üriner veya gastrointestinal semptomlardır. Tümör hormonal olarak aktif ise östrojen üretimine bağlı vajinal kanama gibi hormonal dengesizlik belirtilerine neden olabilir. Adneksiyel torsiyon, rüptür veya kist içine kanama nedenleriyle akut ağrı oluşabilir.

Epitelial neoplazmlara yaş ilerledikçe artan sıklıkta rastlandığı bilinmektedir. Bir seride pelvik kitle nedeniyle laparotomi olan kadınlarda 30 yaşından küçük olanlarda %10 oranında maligniteye rastlanmıştır ve bu tümörlerin büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyeline sahip borderline over tümörleridir (8). Laparotomi esnasında rastlanan en sık pelvik kitle nedenleri matür kistik teratom (30 yaş > kadınların 1/3'ünde) ve endometriomadır (31-49 yaş arası kadınların 1/4'ünde) (8).

Bir kadında pelvik kitle saptandığında, bu kitlelerin prevelansları hayatın her döneminde farklı olduğu için ayırıcı tanıda hastanın yaşı en önemli faktörlerden biridir (Tablo 2). Fizik muayenede veya radyolojik incelemeler esnasında rastlantısal olarak tespit edilen pelvik kitlelerin olası sebepleri prepubertal dönemde, adolesanlarda ve postmenopozal kadınlarda birbirinden oldukça değişiktir.

Tablo 2. Pelvik kitlelerin yaşa göre ayırıcı tanısı

A. Çocukluk	B. Prepubertal
Fonksiyonel kistler	Fonksiyonel kistler
Germ hücreli tümörler	Germ hücreli tümörler
C. Adolesans	D. Reprodüktif
Fonksiyonel kistler	Fonksiyonel kistler
Gebelik	Gebelik
Germ hücreli tümörler	Myomlar
Obstrüktif anomaliler	Over tümörleri
E. Perimenopozal	F. Postmenopozal
Myomlar	Over tümörleri
Over tümörleri	Fonksiyonel kistler
Fonksiyonel kistler	Barsak kitleleri
	Metastazlar

1.1 Over Dışı Pelvik Kitleler

a) *Obstriktif Uterovajinal Anomaliler*

Obstriktif uterovajinal anomaliler (imperforate hymen, transverse vajinal septum ve uterus, serviks veya vajinanın hipoplazisi veya yokluğu ile karakterize Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser) genellikle adolesan dönemde, menarşla birlikte veya menarştan kısa bir süre sonra tanınırlar. Bu anomalilere sıklıkla üriner sistem anomalileri de eşlik edebilir. Hastalar siklik ağrı, amenore, vajinal akıntı veya abdominal, pelvik veya vajinal kitle şikayetleri ile prezente olabilirler. Hematometra veya hematokolpos varlığında oldukça büyük ve ağırlı bir kitle oluşabilir.

b) Myomlar

Uterin myomlar en sık benign uterin tümörlerdir. Genellikle fizik muayene ile tanınırlar. Subserozal, intramukozal, veya submukozal olabilirler veya servikte veya broad ligamanın içinde bulunabilirler. Özellikle intraligamenter, subserozal veya pedinküllü olanlar uterustan ayrı bir pelvik kitle imajı verebilirler. Reprodüktif dönem kadınlarının %20'sinde mevcuttur ve rutin yıllık muayenede insidental olarak farkedilirler. Otuzbeş yaşından büyük kadınların %40-50'sinde asemptomatik fibroidler mevcuttur (9). Tek olabildikleri gibi genellikle multipldirler. Anormal kanama veya pelvik bası gibi semptomlara yol açabilir ve bu sebeple tanınabilirler. Ancak myomların yarısından azının semptomatik olduğu tahmin edilmektedir (10).

c) Gebelik

İstemsiz veya evlilik dışı intrauterin ileri hafta gebelikler pelvik kitle şikayeti ile prezente olabilir. Bu hastalarda sekonder amenore de mevcutsa mutlaka serum β hCG bakılmalıdır. Ektopik gebelikte klasik olarak pelvik ağrı, sekonder amenore ve vajinal kanama semptom triadı mevcuttur. Ancak bu semptomlar hastaların %50'sinden azında mevcuttur. Ektopik gebeliğin tanısında en faydalı marker serum β hCG'dir. β hCG>1000-2000 mIU/ml ise TVUSG ile intrauterin gebelik kesesinin görülememesi ektopik gebeliği düşündürmelidir. Ektopik gebelik sıklıkla kompleks veya solid adneksiyel kitleler ile ilişkili olabilir.

d) Paraovaryan kistler

Pelvik muayene veya insidental olarak görüntüleme teknikleri ile tespit edilebilirler. Çoğu zaman USG ile ipsilateral over ayrı ve normal olarak izlenebilir. Bu kistlerin malignite potansiyeli oldukça düşüktür.

1.2 Overin Non-Neoplastik Durumları

a) Enflamatuvar Kitleler

Cinsel yolla bulaşan hastalıklara bağlı enflamatuvar lezyonlar da pelvik kitle ayırıcı tanısı içinde düşünülmelidir. Enflamatuvar kitleler tuboovaryan kompleks (aglutine olmuş barsak, over ve tüpleri içeren kitle), tuboovarian abse (anatomik olarak tanımlanmış over gibi bir yapıda abse

kavitesi içeren bir kitle), pyosalfenks veya kronik olarak hidrosalfenks şeklinde sınıflandırılabilir ancak klinik takip ve tedavi hepsinde geniş spektrumlu sistemik antibiyoterapi ve cerrahi abse drenajıdır.

b) Endometriozis

Endometriozis endometrial dokunun (gland ve stroma) uterus dışında mevcut olmasıdır. En sık implantasyon alanları pelvik visera ve peritondur. Endometriozisin adolesan dönemde erişkinlere göre daha nadir olduğu bilinmekle beraber kronik ağrı şikayetiyle başvuran adolesanların %56-65'inde endometriosis varlığı gösterilmiştir (11). Endometriozisi olan kadınlarda 6-8 cm büyüklüğünde endometriomalar gelişebilir ve benign olan bu kitleler de ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Endometriomasi olan kadınlar asemptomatik olabileceği gibi dismenore, disparoni veya kronik pelvik ağrı da oluşabilir.

c) Fonksiyonel kistler

Reprodüktif dönemde fonksiyonel kistler oldukça sıktır. Bunlar muayenede insidental olarak bulunabilirler veya torsiyon veya rüptür olmasına bağlı akut ağrı semptomlarıyla beraber tespit edilebilirler. Fonksiyonel overyan kistler foliküler kistler, korpus luteum kistleri ve teka lutein kistleridir. Hepsi benigndir ve genellikle semptom vermez ve cerrahi müdahale gerektirmezler. En sık rastlanan fonksiyonel kist foliküler kisttir ve nadir olarak 8 cm'in üzerindedir. Kistik bir folikül 3 cm'den geniş olduğu zaman foliküler kist olarak tanımlanır. Bu kistler sıklıkla insidental olarak bulunurlar. Genellikle 4-8 haftada gerilerler.

Korpus luteum kistleri foliküler kistlerden daha nadirdir. Korpus luteum kistleri rüptüre olabilir ve cerrahi müdahale gerektirecek hematoperitoneuma neden olabilir. Bu kistlerin rüptürü genellikle sağ tarafta ve koitus esnasında meydana gelir. Rüptürlerin çoğunluğu siklusun 20-26. günlerinde oluşur.

Teka lutein kistleri en nadir fonksiyonel kistlerdir. Bunlar sıklıkla bilateraldir ve gebelikte oluşur. Multiple gestasyon, molar gebelik, koriokarsinom, diabetes mellitus, Rh uyumsuzluğu, klomifen sitrat kullanımı, human menopozal gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve gonadotropin-releasing hormon analoglarının kullanımı ile oluşabilirler. Teka lutein kistleri oldukça büyük olabilirler (30 cm), genellikle multikistiktirler ve spontan olarak gerilerler (12, 13).

d) Hiperplastik Kistler

Germinal inkluzyon kisti asemptomatiktir ve operasyon esnasında veya pelvik görüntüleme ile tesadüfen rastlanır. Overde bulunan kripta içinde tekrarlayan ovulasyonlar sonucunda germinal epitelin hapsolması sonucu oluştuğu düşünülmektedir. Birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişebilen boyutlarda olabilirler. Over yüzeyinde olabildikleri gibi korteksin derinliklerinde de bulunabilirler. Kist içeriği genellikle berrak olmakla birlikte bazen hemorajik olabilir.

Luteomalar genellikle gebelikte aşırı FSH uyarısına bağlı olarak atretik foliküllerdeki teka-lutein hücrelerinin hiperplastik cevabı olarak oluşan, doğumu takiben ortadan kalkan lezyonlardır. Gerçek bir tümörden ziyade fizyolojik hiperplazi olarak kabul edilirler. Olguların yarısında bilateral olan bu kitleler 15-20 cm büyüklüğe kadar ulaşabilirler ve solid yapıdadırlar. Olguların %25'inde luteomalar androjen salgırlar ve hiperandrojenizm bulguları gösterirler. Luteomalar gebeliğin dışında özellikle perimenopozal ve postmenopozal kadınlarda saptanırlar. Buradaki luteomalar 3-4 cm çapında, sarı, kahverengi hiperplastik lutein hücrelerinden oluşurlar. Bir kısmı androjen sentezleyerek lipid-hücresi tümörleri sınıfına dahil edilirler.

Overlerin dinamik organlar olduğu, hormonların etkisiyle yapı ve boyutlarında periyodik değişikliklerin meydana geldiği unutulmamalıdır. Dolayısıyla overlerin kistik büyümelerinin genellikle geçici olduğu bilinmeli, başka nedenlerle opere edilen hastalarda saptanan basit kistik büyümeler nedeniyle over feda edilmemelidir.

1.3 Overin Neoplastik Tümörleri

Overin primer neoplazmları korteks epitelinden, germ hücrelerinden veya stromal hücrelerden kaynaklanabilir. Ayrıca overler jinekolojik veya non-jinekolojik kaynaklı birçok malignitenin metastatik odağı da olabilirler. Overin neoplastik tümörlerinin sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir.

Tablo 3. Over neoplazmlarının majör histopatolojik kategorileri

Epitelial	Seks Kord Stromal
• seröz • müsinöz • endometrioid • berrak hücreli • transisional hücreli (Brenner) • undifferentiated	• granulosa hücreli • fibroma • tekoma • sertoli-leydig hücreli • gynandroblastoma
Germ Hücreli	Metastatik
• disgerminom • endodermal sinüs tümör • teratom ▪ immatür ▪ matür ▪ özelleşmiş • embryonal karsinoma • koriokarsinoma • gonadoblastoma • mikst germ hücreli • poliembryona	• meme • kolon • mide • endometrium • lenfoma

a) Epitelial Over Tümörleri

Tüm over tümörlerinin %65'ini oluştururlar ve multipotent çöломik epitelden kaynaklanırlar. Tuba epiteline benzeyen seröz tümörler, endoservikal epitele benzeyen müsinöz tümörler, endometrium epiteline benzeyen endometrioid tümörler, gebelikteki endometrium epiteline benzeyen berrak hücreli tümörler, ürotelial epitele benzeyen Brenner tümörü olmak üzere epitelial over tümörleri 5 majör alt gruba ayrılırlar (14). Mikst epitelial tümörler bu tümörlerin iki yada üç komponentini içerir ve iyi huylu tümörlerin %2'sini oluştururlar.

Seröz Kistadenoma: Tüm benign over tümörlerinin %25'ini, tüm seröz over tümörlerinin %60'ını oluşturur ve daha çok hayatın 3. ve 4. dekatında görülürler (15). Olguların %20-50 oranında bilateral olduğu bildirilmiştir (16). Seröz tümörler tüm batını doldurabilecek kadar büyük olabildikleri halde müsinöz tümörlerle kıyaslandıklarında daha küçük olurlar. Ortalama büyüklükleri 5-15 cm arasındadır. Seröz kistadenomlar genellikle benigndir ancak %5-10'u bordeline malign potansiyel taşırlar ve %20-25'i de maligndir. Düzgün yüzeyli ve lobüle kontürlü olup, uniloküle veya multiloküle olabilirler. Epitel hücreleri proliferasyon olarak %10-30 olguda intrakistik papiller projeksiyonlar geliştirirler. Bu papiller yapıların bir kısmı büyüyerek kist dışına uzanırlar. Papiller yapı bulunan tümörlerin bilateral olma ihtimali artmaktadır ve daha yüksek oranda malignite riski taşırlar. Kist içine kanama yaygındır ve normalde görülen sarı berrak sıvı kanlanabilir. Papiller yapı üzerinde Psammoma cisimciği olarak adlandırılan stromal kalsifikasyonlara rastlanır. Psammoma cisimciklerinde kalsifikasyon bazen direk batın filmlerinde görülebilecek kadar yoğun olabilir. Bu cisimciklerin immunolojik yanıtın göstergesi olduğu, dolayısıyla Psammoma cisimciği taşıyan tümörlerin de düşük malignite potansiyeli taşıdığı iddia edilmektedir (14). Genç hastalarda düşük gradeli tümörler saptanırken yaşlı hastalarda görülen tümörlerde anaplastik komponentler de eşlik edebilir. Diğer epitelial over tümörlerine olduğu gibi erken evrede semptom vermezler. Genellikle rutin pelvik incelemeler esnasında saptanırlar. Nadiren batında şişkinlik, ağrı, nonspesifik pelvik huzursuzluk gibi semptomlar olabilir.

Müsinöz kistadenomlar: İyi huylu over tümörlerinin %15-30'unu, müsinöz tümörlerin %75'ini oluştururlar. Müsinöz tümörlerde bilateralite oranı %5-10 arasındadır. Reprodüktif aktif dönemde, özellikle 30-50 yaşları arasında görülürler. Olguların %10'u postmenopozal dönemdedir (17). Seröz tümörlerle kıyaslandığında daha büyük boyutlara sahiptirler. Ortalama 15-30 cm arasında olmakla birlikte 50 cm ve 20kg'a kadar büyümüş olanlarına rastlamak mümkündür. Makroskopik olarak bakıldığında tümörün dış yüzeyi düzgün, pembe gridir. Genellikle ince septumlarla ayrılmış multiloküle görünümündedir. İç yüzeyde %15-25 oranında papiller yapı görülürken dış yüzeyde papiller yapı görülmez. Seröz tümörlerde olduğu gibi papiller yapıların varlığı malignite olasılığını arttırmaktadır. Boyutları ileri derece artan tümör multiloküle hal kazanır ve nadiren malign özellik taşır (%5-10). Genellikle hasta

asemptomatiktir. Ancak kitle ileri derecede büyüdüğünde hasta hekime karında şişlik yakınması ile başvurur.

Brenner tümörü: Tüm over tümörleri içinde %1-2 yer işgal eder. Her yaş grubunda görülmelerine rağmen olguların yarısı 50 yaş üstündedir. Nadiren malign karakterdedir (18, 19) ve %5-15 olguda bilateralidir. Makroskopik olarak genellikle solid yapıda olan Brenner tümörleri nadien kistik özellikler taşır. Ortalama büyüklükleri 10-15 cm olup 30 cm'e kadar büyüyebilir. Düzgün yüzeyli, gri beyaz renkli görünümü olan tümörün kesitlerinde iç içe geçmiş halka görünümü mevcuttur. Kistik alanların içinde berrak, sarı renkli seröz sıvı izlenir. Brenner tümörleri fibroma ve tekomalara gibi Meigs sendromunun bir komponenti olabilir. Hastalar genellikle asemptomatik olup tanı başka nedenle yapılan jinekolojik taramalarda konur. Ancak postmenopozal hastalarda stromadan hormon salgılanması durumunda endometrial hiperplazi ve beraberinde uterin kanama olabilir.

Endometrioid tümör: Benign endometrioid tümörler içerdikleri epitelial ve stromal elemanlar ile endometrium epiteline benzerler. Daha çok yaşlı hastalarda görülürler ve unilateral kistadenofibrom olarak prezente olurlar. Ortalama büyüklükleri 10 cm civarındadır.

Borderline Over Tümörleri: Borderline tümörleri karsinomlardan ayıran en önemli özelliği invazyon olmamasıdır. Benign adenomlardan ise gösterdikleri atipi ile ayrılırlar. En sık olarak seröz alt tip görülür. Sıklıkla 30-50 yaş arası kadınlarda görülürler. Kırk yaşından küçük bir kadında primer epitelial bir tümörün borderline veya invasiv malign olma olasılığı 1:10 iken, bu yaştan sonra 1:3'e yükselir (20). Borderline tümörler düşük malignite potansiyeline sahip tümörlerdir (21-24) ve bu sebeple uzun zaman overin içinde sınırlı kalma eğilimindedirler ve çok iyi bir prognoza sahiptirler.

Malign Over Tümörleri: Bütün kanser bölgeleri karşılaştırıldığında 30-54 yaşları arasında her ırk/etnik grup için kadınlarda erkeklere oranla daha yüksek insidans oranları görülür. Bunun sebebi meme ve genital sistem kanserlerinin bu yaş grubunda daha sık görülmesidir. 2001 SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) verilerinden çıkarımla elde edilen 2002 tahmini verilerine göre over kanseri 23.400 yeni vaka ve 13.900 ölüme sebep olacaktır.

Kadınlarda ölüm sebepleri arasında over kanseri beşinci sırada yer alır. Batı dünyasında jinekolojik malignitelerden ölümün en sık sebebi over kanseridir, tüm diğer genital kanserler birleştirildiğinde dahi over kanserinden ölen kadınlar daha fazladır. Birleşik devletlerde yaşayan kadınlar göz önüne alındığında tüm kanserler arasında 5. sırada yer alır, genital kanserler arasında ikinci en sık (%31) görüleni over kanseridir (25). Over kanseri 65-75 yaşları arasında insidansı en yüksektir (25), 20 yaşından önce ise %1'inden azı görülür (26). Postmenopozal kadınlarda over neoplazmlarının malign olma riski yaklaşık %30 iken premenopozal kadınlarda bu oran %7'dir (20).

Over kanserlerinin %90'ı çölemik epitel veya modifiye mesotel denilen dokudan gelişir (20). Bu hücreler primitif mesodermin ürünüdür ve metaplaziye uğrayabilirler. Neoplastik transformasyon, hücreler genetik olarak karsinogeneze yatkın olduğunda veya eksojen onkojenik ajanlarla karşılaştığında gerçekleşebilir.

Epitelial kanserlerin %75-80'i seröz histolojik tiptedir. Daha nadir tipler müsinöz %10, endometrioid %10, berrak hücreli < %1, Brenner < %1 ve undiferensiye < %1 kanserlerdir. Seröz veya papiller pattern fallop tüplerini döşeyen glandular epitele benzer bir görünüme sahiptir. Müsinöz tümörler endocervikal bezleri andıran hücreler, endometrioid tümörler de endometriumu andıran hücreler içerirler. Çölemik epitel dışında epitelial over tümörleri endometriosis odaklarından da köken alabilir. Nadir olarak epitelial over tümörleri teratomlardan da köken alabilir, bu durumda en sık görülen epitelial over tümörü squamoz karsinomdur ve vakaların %75 kadarını oluşturur, sonrasında %7 oranında adenokarsinom görülür.

b) Gonadal Stromal Tümörler

Over stromasından köken alırlar. Tüm over tümörleri içinde %5'lik yer tutarlar. Tipik fibromadan tipik tekomaya kadar değişen bir spektrumda hitolojik yapıya sahiptirler. Bu tümörlerin hemen hepsi benzer morfolojik özellikler gösterir. Tüm yaş gruplarında görülebilmelerine karşılık genellikle 50 yaş üstündeki hastalarda görülürler. Bu tümörler %15-30 oranında östrojen, progesteron, testosteron ve diğer androjenleri üretebildikleri için aynı zamanda fonksiyonel over tümörleri adını da alırlar.

Granulosa hücreli tümör: Bütün over malinansilerinin yaklaşık %2'sini oluştururlar. Çoğunluğu östrojen salgılar, ancak bir kısmı da androjeniktir. Hastaların çoğunluğu abdominal

kitle, karın ağrısı, şişkinlik veya gaz gibi nonspesifik şikayetler ile başvururlar. Postmenopozal hastada endometriumun stimülasyonuna bağlı olarak anormal vajinal kanama sık rastlanan bir bulgudur. Gros görünümü çok değişiktir. Bazen içeriği neoplastik ve fibrotekomal stroma nedeniyle sert ve solittir. İntrasellüler lipid içeriğine göre sarı veya gri görünümde olabilirler. Daha sıklıkla eksternal muayenede müsinöz kistadenom veya ksitadenokarsinom izlenimini verecek şekilde kistik yapıda da olabilir. Düşük malign potansiyellidir ve büyük çoğunluğu genellikle tanıda overe lokalizedir. Bilateralite %2-5 kadardır.

Fibroma: Benign over tümörlerinin %3'ünü oluştururlar (27). Tümör saf bağ dokusundan köken alabildiği gibi epitelial dokudan gelişen kistadenom ve Brenner tümörüyle birlikte de olabilir. Stromal hücrelerden kaynaklanan tümör kollajen üreten fibroblastlara dönüşüyorsa fibrom, hormon üreten teka hücrelerine dönüşüyorsa tekoma adını alır. İki tümör arasındaki fark ancak özel histokimyasal yöntemlerle ortaya konabilir. Fibromalar ortalama 5-6 cm büyüklüğünde olmalarına rağmen 10-15 cm'e kadar büyüyebilirler. Çoğunlukla (%90) unilateral ve sol taraftadır (%70). Bazen teka hücrelerine de (fibro-tekoma) rastlanır. Bunun yanında bazen kas dokusu (fibromyom), bazen kemik ve kartilaj (fibrokondrom) ve bazen de glandüler yapı (adenofibrom) ile birlikte olabilir. Tümöre özel semptom yoktur. Ancak büyük boyutlara ulaştıklarında ağrı ve dolgunluk hissi yapabilirler. Tümör asit ve hidrotoraks eşlik ettiği zaman Meigs sendromu adını alır (28).

Tekoma: Tüm over tümörlerinin %1'ini oluştururlar. Genellikle unilateral olup solid karakterdedir. Malignite potansiyelleri yok denecek kadar azdır. Makroskopik olarak düzgün yüzeyli, lobüle, oldukça sert, ve gri renklidir. Semptomlar daha ziyade üretilen hormonlara bağlıdır. Tekomaların yaklaşık %75'inin hormon üretme potansiyeli vardır. Çok az olguda tümör büyük boyutlara ulaşabilir ve bası semptomları ön plana çıkar.

Sertoli-leydig hücresi: Değişik oran ve diferansiyasyon derecesinde sertoli ve leydig hücrelerini içerirler. Özelleşmiş gonadal stromadan geliştikleri düşünülmektedir. Tüm over tümörlerinin %0.5-1'ini oluştururlar. Genellikle virilizasyonla beraberdir, 15% kadarı ise endokrinolojik olarak bulgu vermez. Düşük malign potansiyellidir.

Gynandroblastoma: Nadiren gonadostromal tümörler, granülosa hücre elemanları ve arenoblastomanın karakteristiği tübüller ve leydig hücreleri içerebilirler. Bu mikst tümörler gynandroblastoma olarak adlandırılır hem androjenik hem de östrojenik yapım görülür. Genellikle düşük malign potansiyellidirler.

Hilus hücreli tümör: Çok nadir görülürler, literatürde tanımlanmış sınırlı sayıda olgu vardır. Daha çok perimenopozal dönemdeki kadınlarda görülür. Ortalama büyüklükleri 4-5 cm kadardır. Genellikle unilateral olurlar. Tanımlanan hilus hücreli tümörlerden sadece bir tanesi maligndir. Semptomlar testosteron üretimiyle ilgilidir. Hirsutizm, alopesi, ses kalınlaşması, klitoral hipertrofi görülebilir.

c) Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler hayatın ilk on yılında en sık rastlanan over tümörleridir ve adolesan dönemde daha az sıklıkta görülürler. Çocukluktan yaşlılığa kadar her yaşta olabilir. Germ hücreli tümörlerde serum CA-125 ölçümü anlamlı değildir, AFP ve hCG gibi tümör belirtçeri artmış olabilir ve preoperatif tanı ve postoperatif takipte faydalı olabilirler.

Disgenetik gonadlardan neoplazi gelişebileceği göz önünde bulundurulmalıdır. Y kromozomu taşıyan ve disgenetik gonadları olan hastaların %25'inde malign tümörler bulunmuştur (29).

Teratom: Over tümörlerinin %20'sini dermod kist yada matür teratom olarak da adlandırılan benign kistik teratomlar oluşturur ve germ hücreli over tümörleri arasında ilk sırada yer alırlar. Matür kistik teratom çocuklukta ve adolesanlarda en sık görülen neoplastik over tümörüdür ve 20 yaşından küçük kızlarda rastalanan over neoplazmalarının yarısından fazlasından sorumludur (30) ancak dermoid kistlerin %80'inin reproduktif dönemde görüldüğü unutulmamalıdır (31). Tüm teratomların yaklaşık %95'i matür teratomdur. Primordial germ hücrelerinden köken alıp erken dönem embriyonun her üç germ yaprağının değişik oranda iyi diferansiyasyonundan oluşurlar. Büyük oranda benign karakterde olan teratomlar, %1-3 oranında yassı epitelden kaynaklanan maligniteler şeklinde görülebilir. Tümörün malign veya benign olması tümörün içerdiği elemanların maturasyon derecesine bağlıdır. Çapları çoğunlukla 5-10 cm arasında değişen dermoid kistler %10 oranında bilateral yerleşimlidirler ve aynı overde

birden fazla odakta bulunabilirler. Dermoidler genellikle bulgu vermezler ve hastalar asemptomatik olurlar. Makroskopik olarak yuvarlak, düzgün yüzeyli ve nispeten yumuşaktırlar. Kist açıldığında genellikle her üç germ tabakasını temsilen yoğun yağ dokusu, diş, kıkıracık ve kıl bulunabilir. İleri derecede yoğun kıl ve yağ dokusu USG ile hiperekojen alanlar olarak kendini belli eder.

Struma overi: Dermoid kistin tamamına yakını tiroid dokusu oluşturuyorsa struma ovarii ismi alır. Makroskopik görünümünü klasik dermoid kistten ayırt etmek mümkün değildir. Kesit incelemelerinde sarı-kahverengi kolloid dokusu ile boyalı olan boşluklar izlenir. Sanılanın aksine struma ovarii olgularının ancak %5'inde tirotoksikoz belirtileri görülür ve tümörün çıkarılması ile tablo normale döner.

Disgerminom: Primer over neoplazmlarının %1-2'sini, ovarian malignansilerin de %3-5'ini oluşturan nadir bir tümör olmakla beraber germ hücre kökenli ovarian kanserlerin %30-40'ını oluşturan en sık malign germ hücreli tümördür. Disgerminomların %5 kadarı anormal gonadı olan hastalarda görülmektedir. Bu olgularda disgerminom genellikle önceden var olan bir gonadoblastomdan gelişmektedir. Gonadal disgenезisi olan hastalarda gonadoblastoma çıkarılmadığı takdirde ovarian malignansi gelişme şansı %50 dir (32, 33). Semptomları diğer solid ovarian neoplazmlardaki bulgulara benzer. Çok hızlı büyüme eğiliminde olduğundan nispeten erken evrelerde yakalanmaktadır. Makroskopik olarak tümör sert veya et kıvamında, krem veya ten renklidir, hem eksternal hem de kesit yüzeyi lobüle olabilir.

Endodermal Sinüs tümörü (Yolk kesesi tümörü): Malign germ hücreli tümörlerin ikinci en yaygın tipidir (%22). Genellikle ilk belirti karın ağrısı ve pelvik kitledir. Çok hızlı büyüme ve ekstensif intraabdominal yayılımla karakterizedir. Hemen daima unilateraldir. Genellikle çok büyük boyuttadır, çoğu tümör 10-30 cm çaplıdır. Kesit yüzeyi gri-sarı renklidir, kanama ve kistik sahalar içerir, jelatinöz değişiklikler olabilir (34-36).

Gonadoblastoma: Anormal gonadların en sık görülen tümörüdür. Gonadoblastomalar germ hücreleri ve gonad stromal hücrelerinin malignleşmeye daha eğilimli olmasından dolayı sınıflamada germ hücreli tümörler içinde yer alır. Gonadoblastomlar genellikle küçük

tümörlerdir ve %30 oranında bilateral olurlar. Klinik prezentasyon tipik olarak virilizasyon veya seksüel gelişim bozuklukları ile birlikte primer amenorenin bulunmasıdır. Anormal gonadlara sahip bir kişide gonadoblastoma gelişme riski Y kromozomunun varlığına bağlıdır. Bunların %90'ı Y kromozomu taşır. Makroskopik görünimleri oldukça değişkendir. Birkaç milimetre olabileceği gibi büyük solid kitleler şeklinde de olabilirler. Kalsifikasyon derecesine ve germinom içeriğine bağlı olarak, yumuşak, sert veya pürütlü olabilir.

Diğer germ hücreli tümörler: Daha nadir görülen grem hücreli over tümörleri embryonal karsinoma, poliembriyoma ve koriokarsinomadır.

d) Metastatik Over Tümöleri

Over tümörlerinin %6-10'u metastatiktir ve sıklıkla meme veya barsaktan orijin alırlar. En sık overe metastaz yapan genital sistem kanseri ise endometrium adenokarsinomudur.

2. Ayırıcı Tanının Önemi

Günümüzde jinekolojik kanserler, tüm kanserlerin yaklaşık %15'inden ve tüm kanserden ölümlerin de %10'undan sorumludur. Over kanseri vakalarının %70'i ileri evrelerde tanınır ve bu evrede mortalite 2 yılda %70, 5 yılda %90'dır. Bu sebeple over kanseri populasyon taramasının uygun olabileceği bir jinekolojik kanserdir (37-39).

Over kanseri için en sık kullanılan tarama yöntemleri arasında pelvik muayene, TVUSG ve serum CA-125 ölçümü yer almaktadır. Randomize kontrollü bir çalışmada, ardışık CA-125 ölçümleri ve TVUSG kullanılarak tarama yapılmış ve tarama yapılan grupta median survivalın belirgin olarak arttığı gösterilmiştir (72.9 ay vs 41.8 ay) (40). Ancak tümör belirteçlerinin ve ultrasonografinin epiteliyal over kanseri taramasındaki değeri henüz prospektif çalışmalar ile yeterli seviyede belirlenememiştir. Kitlelerin malign-benign ayırımını sağlayan preoperatif prosedürler, optimize tedavinin planlanması için yararlıdır. Kitlenin preoperatif malign olarak tanınması jinekologların hastaları uygun tedavi ve optimize debulking için onkoloji unitelerine yönlendirmesine yardımcı olur (1, 2, 41)

2.1 Ayırıcı Tanıda Yaş

Kadınlarda saptanan adneksiyel kitlelerin tanı ve tedavisinde hastanın yaşı önemli bir parametredir. Adneksiyel kitlesi olan premenopozal kadınlarda %7-13 oranında malignite görülürken, postmenopozal kadınlarda oran %8-45 arasında değişebilir. Bu düşük malignite oranları nedeniyle özellikle premenopozal dönemde adneksiyel kitleler laparoskopik olarak değerlendirilebilir ve tedavi edilebilir. Ameliyat tipinin seçimi konusunda hastanın menopozal durumu, klinik muayene ve ultrasonografi bulguları yardımcı olabilir, postmenopozal hastalarda tümör belirteçlerine mutlaka bakılmalıdır.

2.2 Ayırıcı Tanıda USG

Bütün yaş gruplarında pelvik kitlelerin değerlendirilmesinde primer tanısal teknik ultrasonografidir ve genellikle transvajinal yöntem tercih edilir çünkü daha net imajlar alınabilir.

USG tetkikine Dopplerin eklenmesi ayrıca malignite ayırımında faydalı olabilir (42, 43). Malign tümörlerde düşük impedansı olan ince duvarlı, damar oluşumları ve arteriovenöz şantlar görülür. Bu yüzden diastolik kan akımı yüksek olarak bulunur ancak Doppler'in bu kitlelerde malignite ayırımı açısından yüksek spesifitesine rağmen (44) yeri halen tartışmalıdır.

USG'de overlerin pozisyonu oldukça değişkendir. Overler aşırı genişlemiş mesanenin basısına bağlı olarak kolayca yer değiştirirler. Normal overlerin içerisinde birkaç tane, birkaç milimetreden birkaç santimetreye kadar değişen boyutlarda kistik yapılar görülür. Bunlar değişik gelişim evresinde bulunan folikül kistleridir. Overlerin boyutu, bu kistlerin büyüklüğüne bağlı olarak, menstrüel siklus boyunca hafif değişiklikler gösterir. Menopozdan sonra uterus gibi overlerin de boyutu küçülür. Bu nedenle postmenopozal evredeki bir kadında normal boyutta bir over saptanırsa anormal kabul edilmelidir. Ultrasonografik olarak en kolay saptanan over kitleleri kistlerdir. Soliter basit kistler over içerisinde veya paraovarial lokalizasyonda, oldukça sık görülürler. Bu kistlerin değişik açılardan USG ile incelenerek içerisinde septa veya nodül olup olmadığının araştırılması önemlidir. İçerisinde solid komponentleri olmayan küçük bir kist, menstrual siklusun değişik evrelerinde incelenmelidir. Kist fonksiyonel ise hormonal stimülasyonun minimum olduğu menstruasyonun bitiminde kaybolacak veya en azından belirgin

şekilde küçülecektir. Küçük basit kistlerin (< 5cm) düşük kanser riskinden dolayı medikal tedavisi önerilmektedir ve bu kistlerin takipte %53'ünün küçüldüğü, %28'inin stabil kaldığı ve sadece %11'inin ise büyüdüğü gösterilmiştir (16). Premenopozal kadınlarda ise 7cm > basit kistlerin büyük çoğunluğunun 8 hafta içinde spontan olarak kaybolduğu, hatta bunlarda oral kontraseptiflerle supresyona dahi ihtiyaç olmadığı öne sürülmektedir (16).

Basit kistlerin içerisine kanama olabilir ve kan kistin ekojen görülmesine neden olabilir. Ekojen bir yapıda ses geçirgenliğinin iyi olması yani arka duvar yankılarının görülmesi kist içine kanamayı düşündürmelidir. Kistik teratomların görünümleri ihtiva ettikleri dokuya göre değişiktir. Tümüyle kistik, septasyonlu veya değişik alanlarda solid komponenti bulunan kistik yapıda lezyonlar şeklinde görülebilirler. Akustik gölge veren diş gibi oluşumlar bulunabilir. Belirgin artmış ekojenite ile birlikte ses demetinde zayıflama olmaması tipik bir görünüm oluşturur. Bu nedenle ekojen görülen solid yapıdaki over tümörlerinin ayırıcı tanısında dermoid kist ve içine kanama olmuş basit kist düşünülmelidir. Seri USG incelemeleri dermoid kistlerin ekojenitesinde bir değişiklik göstermezken hemorajik kistlerde ise zamanla ekojenite azalır. Birçok olguda hemorajik kistler menstruasyonun sonunda kaybolur.

Pelvis içerisindeki sıvı birikimi abse, endometriosis, hematoma ve ektopik gebelik sonucu ortaya çıkar. USG ile kolayca saptanmasına karşın, sıvılar için spesifik tanı genellikle mümkün değildir. Bu lezyonların hepsi benzer şekilde, miks ve/veya kistik yapılar şeklinde görülür. Bir çoğu Douglas boşluğunda uterusun arkasında yerleşirler. Over ve fallopiyan tüp bölgeleri de tutulabilir. Anamnez ve klinik muayene ayırıcı tanıya yardım eder. Abseler overleri ve fallopiyan tüpleri tutabilir. Over bölgeinde kalın kenarlı kistik veya miks yapıda bir lezyon uygun bir anamnez veriyor ise over absesini temsil edebilir. Genişlemiş fallopiyan tüpler anekoik ise hidrosalpinks, internal ekolar içeriyorsa piyosalpinks düşündürür. Endometriosisin USG görünümü abseye benzer, değişik yapıda kompleks kitleler şeklindedir.

Over kitleleri büyüdükçe uterus ve overde yer değişikliğine neden olurlar. Bu durumda kitleyi bu yapılardan ayırmak mümkün olmayabilir. Birçok olguda, over kitlelerinin miks yapıda olması daha solid olan uterus kitlelerinden ayırmaya yardımcı bir bulgudur çünkü solid over kitleleri oldukça nadirdir. Miks yapıda bir over kitlesi saptandığında peritoneal serbest sıvı, peritoneal yayılım veya lenf nodlarına ve karaciğere metastaz gibi maligniteye eşlik edebilecek muhtemel bulgular araştırılmalıdır. Bunlardan herhangi birinin görülmesi malignite olasılığını çok arttırır.

2.3 Ayırıcı Tanıda CA-125

Tümör belirteçleri, kanser hücrelerinden salınan ve onları normal hücrelerden ayırt etmemizi sağlayan maddelerdir. İyi bir tümör belirteci, henüz herhangi bir klinik belirti yokken hastalığı gösterebilmeli ve bu sayede gerek hastalığın erken evrede tanınmasında, gerek tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde ve gerekse tümör rekürrensini erken saptanmasında faydalı olabilmelidir.

CA-125 yüksek moleküler ağırlıklı bir hücre yüzey glikoproteindir (220-1000 kd), ağırlığının %25'ini karbonhidratlar oluşturur. Hücre yüzeyinden döküldüğü için, sağlıklı kişilerin amnios sıvısı, servikal mukus, seminal sıvı ve serumlarında bulunabilmektedir. Erişkinlerde fallop tüpleri, endometrium, endoserviks, periton, plevra, perikard ve bronkus dokularının yüzeyel hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (45). Son zamanlarda kadın genital sistemi dışında, akciğerler, meme, konjunktivanın epitelial hücrelerinde ve prostatın glandüler hücrelerinde de bulunmuştur (46).

CA-125 antijeni, OC-125 isimli bir murine monoklonal antikor tarafından tanımlanabilmektedir. OC-125, insan papiller seröz over kanser hücreleriyle immünize edilen farelerde yükselmektedir (47). OC-125 antikoru CA-125 molekülü üzerinde birden fazla bulunan benzer epitopa bağlanabilir, bu yüzden klinikte kullanılan testler arasında %15 varyasyon görülebilir (farklı sonuçlar elde edilebilir). CA-125, overin epitelial kanserlerinde %80-90 oranında yükselirken, çeşitli benign ve malign hastalıklarda da yüksek değerlere ulaşabilmektedir (Tablo 4).

Normalin üst sınırı olan 35 U/ml göreceli bir sınır değerdir ve CA-125'in bazı uygulamaları için uygun olmayabilir. Örneğin, postmenopozal kadınlarda ve histrektomi sonrası CA-125 seviyeleri genel popülasyondan daha düşük olma eğilimindedir ve bu durumlarda 20 U/ml veya 26 U/ml gibi kut-off değerler daha uygun olabilir (48, 49).

CA-125'i over kanseri taramasında kullanma fikri epitelial over kanseri olan hastaların %83'ünde bunun ≥ 35 U/ml olması gerçeğinden çıkmıştır (50, 51). Ek olarak CA-125 prelinik asemptomatik dönemde de yüksek olabilir çünkü over kanseri tanısından 5 yıl önce alınmış ve dondurulmuş serum örneklerinin %25'inde yüksek bulunmuştur (52).

Tablo 4A. CA-125'in yükseldiği durumlar

<u>Jinekolojik Nedenler</u>	<u>Nonjinekolojik Nedenler</u>
- Endometriozis	- Peritonit
- Adenomyozis	- Peritoneal tüberküloz
- Myomlar	- Siroz
- Gebelik	- Pankreatit
- Ektopik gebelik	- Radyasyon
- PID	- Meme kanseri
- Menstrual dönem	- Akciğer kanseri
- Epitelial over kanseri	- Pankreas kanseri
- Endometrial kanser	- Kolon kanseri
- Endoservikal kanser	
- Disgerminom	
- Granuloza hücreli tümör	
- Sertoli Leydig hücreli tümör	

Tablo 4B. Çeşitli hastalıklarda CA-125'in yükseldiği hasta oranları

<u>Hastalık</u>	<u>CA-125 > 35 U/L hasta oranı (%)</u>		<u>Malignite</u>
Endometriozis	24	31-33	Endometrial
Benign ovaryan tümörler	10	25	Servikal
Akut salfenjit	40	17-20	Meme
Kronik salfenjit	8	15	Kolorektal
Myomlar	10	52-58	Pankreas
Siroz	67	29-37	Akciğer
Siroz ve asit	100	50-78	Karaciğer
Kronik aktif hepatit	10	30	Gastrik
Akut pankreatit	32	46	Safra Yolları
Kronik pankreatit	2		
Renal yetmezlik	15		

2.4 Malignite Risk İndeksi (RMI)

Pelvik kitlelerin malign olma riskini öngörme ve yalacı pozitifleri azaltmak için birçok tarama protokolü, skrlama sistemi veya morfolojik indeks geliştirilmiştir (53,54). İndeksler septasyonlar, solid komponentin varlığı, büyüklüğü gibi morfolojik özelliklerin yanında yaş gibi demografik faktörleri ve bir kısmı Doppler analiz özelliklerini de içermektedir (55,56). Bu indeksler değerlendirilen değişkenlerin sayısı ve tipi açısından farklılık göstermektedir (57,58) ve henüz standart bir indeks bulunmamaktadır.

Orijinal olarak Jacobs ve arkadaşları (59) 1990'da ultrason görüntüsü, serum CA 125 değerleri ve kadının menopozal statüsüne dayanan bir malignensi indeksi geliştirdiler. RMI yüksek riskli kadınların jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi için geliştirilmiştir. Takiben 1996'da Tingulstad ve ark enzer parametreler ancak farklı bir skrlama sistemi ile RMI 2'yi geliştirdiler (60). Bu indeksler Morgante ve ark. tarafından USG ile belirgin malign kriterleri (hepatik ve uzak metastazlar gibi) bulunan hastalarda değerlendirilmiştir ve RMI 2'nin over malignitesini ön görmede en iyi performans gösterdiğini bulmuşlardır (61).

Literatürde mevcut RMI 1 ve RMI 2'nin değerlendirildiği çalışmaların sonucunda ve sadece USG kullanılarak yapılan morfolojik skrlama sistemleri ile bulunan tanısal doğruluk değerleri Tablo 5'de özetlenmiştir.

Tablo 5. Çeşitli USG skrolama sistemleri, RMI 1 ve RMI 2'nin tanısal doğruluk oranları

	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
USG skrolama sistemleri				
Sassone ⁶²	100	83	37	100
Lerner ⁶³	96,8	77	29,4	99,6
De priest ⁶⁴	88	40	28	93
Granberg ⁶⁵	87	49	31	93
Ferrazi ⁶⁶	87	67	41	95
RMI 1				
Jacobs ⁵⁹	85	97	-	-
Obeidat ⁶⁷	90	98	96	78
Davies ⁶⁸	87	89	75	-
RMI 2				
Torres ⁶⁹	73	86	-	-
Soegaard ⁷⁰	70,6	89,3	66,1	91,1
Shuiqing ⁷¹	87,3	84,4	82,1	89

Takip eden yıllarda teknolojinin ilerlemesiyle bu skrolama sistemlerine Doppler bulguları eklenerek ve USG bulguları detaylandırılarak regresyon analiz modelleri ortaya atılmıştır. Bunların sensitivite değerleri daha basit, ucuz ve kolay uygulanabilen RMI ile benzerdir (62, 66). RMI'nın en büyük avantajı Doppler ultrason, 3-boyutlu ultrason ve değişik tümör belirteçleri gibi diğer yöntemlere kıyasla, özelleşmemiş bütün merkezlerde ve özel eğitim almamış hekimler tarafından kolaylıkla uygulanabilen bir teknik olmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Pelvik kitle nedeniyle özelleşmiş cerrahi amacıyla Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'ne yönlendirilmiş tüm kadınlar bu çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların yaş, gravida, parite ve son adet tarihleri dahil olmak üzere demografik karakterleri kaydedilmiştir. Daha önceden over kanseri tanısı olan kadınlar ve pozitif gebelik testi olanlar inceleme dışı bırakılmıştır.

Bütün hastalarda preoperatif dönemde serum CA-125 seviyeleri Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Biokimya laboratuvarında radioimmunoassay (IMX; Abbott laboratories, Abbott Park, IL) yöntemiyle ölçülmüştür. Benzer şekilde hastalara operasyondan bir gün önce veya operasyondan hemen önce aynı operatör (PY) tarafından 3.75-MHz transvajinal prop (Logic 500 machine, GE, General Electric) kullanılarak TVUSG yapılmıştır ve lezyonun multiloküleritesi, solid alanların varlığı, bilateralite, asit varlığı ve intraabdominal metastaz varlığı kaydedilmiştir.

Her kadın için RMI 1 ve RMI 2 hesaplanmıştır. Bu hesaplamalar aşağıdaki formüller kullanılarak gerçekleştirilmiştir;

$$RMI\ 1 = U \times M \times \text{serum CA125}$$

“U” ultrason skorudur – Aşağıdaki hallerden her birisinin varlığı için 1 puan verilir; multiloküler lezyon, solid alanlar, bilateral lezyon, asit varlığı ve intraabdominal metastaz varlığı.

“U” = 1 eğer ultrason skoru 0 veya 1 ise; “U” = 3 eğer ultrason skoru 2-5 ise.

“M” menopozal statü skorudur – premenopozal kadınlarda 1, postmenopozal (En az 1 yıldır amenore veya önceden histerektomi geçirmiş 50 yaşın üstündeki kadınlar) kadınlarda 3.

$$RMI\ 2 = U \times M \times \text{serum CA125}$$

“U” ultrason skorudur – Aşağıdaki hallerden her birisinin varlığı için 1 puan verilir; multiloküler lezyon, solid alanlar, bilateral lezyon, asit varlığı ve intraabdominal metastaz varlığı.

“U” = 1 eğer ultrason skoru 0 veya 1 ise; “U” = 4 eğer ultrason skoru 2-5 ise.

“M” menopozal statü skorudur – premenopozal kadınlarda 1, postmenopozal (En az 1 yıldır amenore veya önceden histerektomi geçirmiş 50 yaşın üstündeki kadınlar) kadınlarda 4.

Postoperatif olarak kesin patoloji raporları alındıktan sonra değişik malignite risk indekslerinin sensitivite, spesifisite, pozitif ve negatif prediktif değerleri hesaplanmış ve kıyaslanmıştır. Oranların karşılaştırılması için menopozal durum ve USG skoru için *ki-kare* testi; yaş ve CA-125 değerleri için t-testi; tüm parametrelerin tanısal doğruluğunu hesaplamak için receiver operating eğrileri (ROC) kullanılmıştır. İstatistiksel hesaplamalar için SPSS 12.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL, A.B.D.) programı kullanılmıştır ve $P < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.



BULGULAR

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Jinekolojik Onkoloji Ünitesi'ne operasyon amacıyla Haziran 2004 – Haziran 2006 tarihleri arasında palpabl veya ultrasonografik olarak gösterilmiş pelvik kitlesi olan 170 kadın preoperatif dönemde RMI ile değerlendirilmiştir.

Spesmenlerin histolojik incelemesi sonrası hastaların 30 (%17.6) tanesi borderline dahil malign tümör olarak geri kalan 140 (%82.4) tanesi ise benign ovarian veya non-ovarian kitle olarak teşhis edilmiştir. Tüm kitlelerin histolojik olarak doğrulanmış postoperatif tanıları, oranları ve RMI 1 ve RMI 2 median değerleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tüm pelvik kitlelerin 156 (%91.8) tanesi primer over tümörü idi. Malign over tümörlerinin 18 (%60) tanesi epitelial over tümörü, 5 (%16.7) tanesi borderline, 2 (%6.6) tanesi non-epitelial over tümörü, 5 (%16.7) tanesi ise metastatik over tümörü olarak tespit edildi. Borderline tümörlerin tamamı Evre I'di ve borderline tümörler dahil tüm epitelial tümörlerin %53.3'ü Evre I/II, %46.7'si Evre III/IV olarak belirlendi. Metastatik over tümörlerinin primer odakları endometrium, kolon ve meme adenokarsinomları ile serviks squamöz hücreli karsinomdu. Nonepitelial over tümörlerinden disgerminom (1/7) için hesaplanan her iki RMI değeri < 200 idi. Epitelial over tümörü olanlardan hiç birinde (3 tane borderline tümör hariç) RMI değerleri < 200 değildi.

Benign ve malign gruplar arasında menopozal durum, yaş, USG skoru ve serum CA-125 seviyelerinin istatistiksel anlamlı olacak şekilde farklı bulunmuştur (Tablo 7). Malign tümörü olanların belirgin şekilde daha yaşlı (40.9 ± 15.6 vs 55 ± 16.8), daha yüksek oranda postmenopozal (%8 vs %22), daha yüksek USG skoruna (%7 vs %23) ve serum CA-125 seviyelerine (29.4 ± 48.5 U/ml vs 656 ± 206.3 U/ml) sahip oldukları gösterilmiştir.

Menopozal durum, USG skoru ve serum CA-125 seviyesinin (> 35 U/ml) her birinin tek başına malignite varlığını öngörme açısından sensitivitesi sırasıyla %77.9, %64.3 ve %85; spesifitesi sırasıyla %73.3, %76.7 ve %90; pozitif prediktif değeri sırasıyla %93.2, %92.8 ve %97.5; negatif prediktif değeri sırasıyla %41.5, %31.5 ve %56.2; doğruluk değeri ise sırasıyla %77.1, %66.5 ve %85.9 olarak hesaplanmıştır (Tablo 8).

Tablo 6. Pelvik kitlelerin histolojik değ erlendirilmesi, RMI 1 ve RMI 2 değ erleri

	n	%	RMI 1 > 200			RMI 2 > 200		
			n	median	range	n	median	range
MALIGN OVER T�M�RLER�								
Epitelial Over Tümörleri								
Stage 1-2	10	5,9	10	913,5	217,2-9672	10	1424	289,6-16032
Stage 3-4	8	4,8	8	9563,8	211,4-92889	8	12751,8	281,8-165136
Nonepitelial								
Granulosa	1	0,6	1	3284,1	3284,1	1	5838,4	5838,4
Metastatik	5	2,9	5	1602	228-6111	5	2848	304-10864
Disgerminom	1	0,6	0	119,6	119,6	0	159,5	159,5
Borderline	5	2,9	2	151,5	8,22-1789,2	3	202	8,22-3180,8
Toplam	30	17,7	26	1695,6	8,22-92889	27	3014,4	8,22-165136
BENİGN OVER T�M�RLER�								
Adenofibrom	3	1,8	1	126,3	10,18-242,1	1	168,4	10,18-430,4
Dermoid	13	7,6	1	56,8	11,89-415,62	2	75,7	11,89-738,88
Endometrioma	35	20,6	2	33,9	10-413,7	2	34,9	10-551,6
Fibrom	5	2,9	2	65,16	14,6-605,5	2	86,88	14,6-807,3
Fonksiyonel kist	42	22,4	0	26	6-196,2	1	30,6	6-319,2
Kistadenom	30	11,8	2	67,5	15,3-303	3	90	15,3-538,7
Korpus hemorajikum	6	3,5	1	18,54	6,9-458	1	18,54	6,9-458
Torsiyon	6	3,5	0	18,1	9,9-55,6	0	18,1	9,9-74,1
NON-OVARIAN BENİGN KÜTLELER								
Myom	3	1,8	0	17,2	14,07-95,1	0	17,2	14,07-126,8
Paraovaryan kist	5	2,9	0	45	8,63-168	1	60	8,63-224
Retroperitoneal kist	1	0,6	0	36,9	36,9	0	49,2	49,2
Hidrosalfinks	3	1,8	0	9,2	6,2-25,5	0	9,2	6,2-34
Abse	2	1,2	0	22,15	20,9-23,4	0	22,15	20,9-23,4
Toplam	140	82,3	9	31,2	6-605,49	13	35,1	6-807,3

Tablo 7. Pelvik kitlelerin benign-malign ayırımında yaş, menopozal durum, serum CA-125 seviyeleri ve USG skoru

	Benign Ortalama $\pm$ SD	Malign Ortalama $\pm$ SD	Test	<i>p</i>
Yaş (yıl)	40,9 $\pm$ 15,6	55 $\pm$ 16,8	<i>t</i> -testi	< 0,0001
CA-125 (U/ml)	29,4 $\pm$ 48,5	656 $\pm$ 206,3	<i>t</i> -testi	< 0,0001
	n (%)	n (%)		
USG Skoru			X^2	< 0,0001
0	27 (100)	0 (0)		
1	63 (90)	7 (10)		
2-5	50 (68,5)	23 (31,5)		
Menopozal Durum			X^2	< 0,0001
premenopoz	109 (93,2)	8 (6,8)		
postmenopoz	31 (58,5)	22 (41,5)		

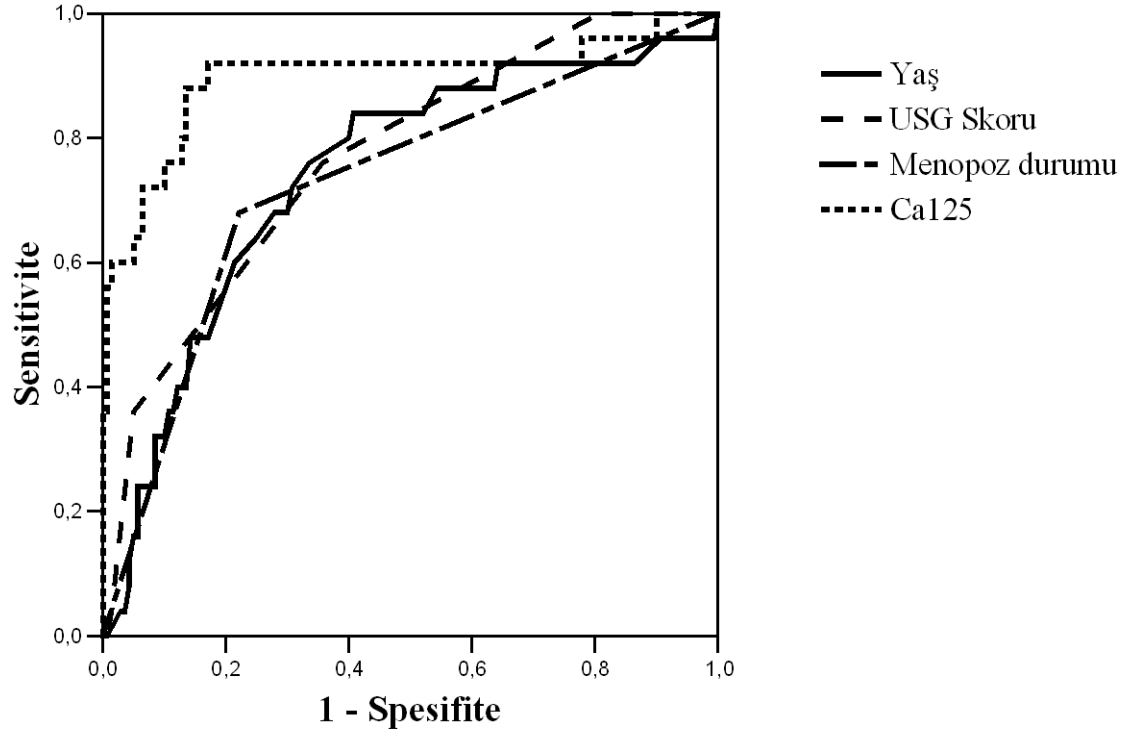
Karakteristik ROC eğrileri ve lojistik regresyon analizleri yaş, menopozal durum, USG skoru ve serum CA-125 seviyelerinin maligniteyi öngörmede yüksek doğruluk oranları olduğunu göstermiştir (Şekil 1) ancak en yüksek doğruluk oranları RMI 1 ve RMI 2 için hesaplanmıştır (Şekil 2). Eğri altında kalan alan RMI 1 ve RMI 2 için en yüksekti (sırasıyla 0.923 ve 0.925). (Tablo 9)

Tablo 8. Over malignitelerini öngörmeye RMI 1, RMI 2, Menopozal durum, USG skoru ve serum CA-125 seviyelerinin tanısal değerleri,

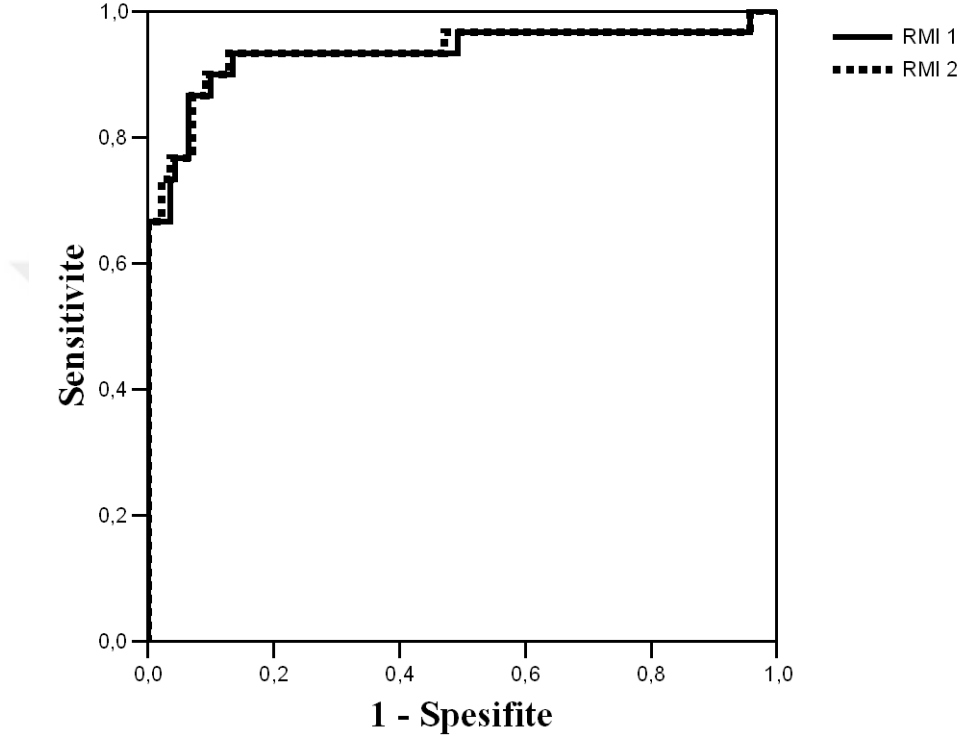
	Sensitivite %	Spesifite %	PPD %	NPD %	Doğruluk %
RMI 1					
100	85	93,3	98,3	57,1	86,5
150	90	90	97,7	65,9	90
200	93,6	86,7	97	74,3	92,4
250	94,3	86,7	97,1	76,5	92,9
RMI 2					
100	77,1	93,3	98,1	46,7	80
150	87,1	93,3	98,4	60,9	88,2

Tablo 9. RMI 1, RMI 2, Yaş, USG skoru, serum CA-125 seviyeleri ve menopozal durum için ROC eğrilerinde eğri altında kalan alan (AUC) değerleri

	AUC	%95 CI	<i>p</i>
RMI 1	0,923	0,841-1,004	< 0,0001
RMI 2	0,925	0,844-1,006	< 0,0001
Yaş (yıl)	0,742	0,633-0,850	< 0,0001
USG skoru	0,705	0,597-0,813	< 0,0001
CA-125 (U/ml)	0,897	0,807-0,986	< 0,0001
Menopozal durum	0,729	0,616-0,843	< 0,0001



Şekil 1. Yaş, USG skoru, menopoz durumu ve serum CA-125 seviyeleri için sensitivite ve spesifite değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrileri



Şekil 2. RMI 1 ve RMI 2 için sensitivite ve spesifite değerleri arasındaki ilişkiyi gösteren ROC eğrileri

RMI 1, 135 hastada < 200 , 129 hastada < 150 olarak, RMI 2 ise 130 hastada < 200 , 124 hastada ise < 150 olarak saptandı. RMI 1 için sınır değer 200 kabul edildiğinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değeri sırasıyla %93,6, %86,7, %97, %74,3 ve %92,4 olarak hesaplanmıştır. RMI 2 için sınır değer 200 kabul edildiğinde sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değeri sırasıyla %90,7, %90, %97,7, %67,5 ve %90,6 olarak hesaplanmıştır. RMI 1 ve

2 için çeşitli sınır değerler ile sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer ve doğruluk değeri Tablo 9’da gösterilmiştir.

Toplamda RMI 1 için 9 adet, RMI 2 için 12 adet yalancı pozitif (RMI > 200, benign) ve RMI 1 için 4 adet, RMI 2 için 3 adet yalancı negatif (RMI < 200, malign) tespit edilmiştir (Tablo 10). Yalancı pozitiflerin içinde en yüksek oranda kistadenom, fibrom ve endometrioma bulunurken, adenofibrom, dermoid, paraovaryan kist ve korpus hemorajikum da yalancı pozitiflik yapan diğer nedenlerdi. Yalancı negatif olanlar esas olarak borderline tümörlerdi (RMI 1 için %75, RMI 2 için %66.7).

Tablo 10. RMI 1 ve RMI 2 için yalancı negatif ve yalancı pozitif vakalar

	RMI 1 n (%)	RMI 2 n (%)
Yalancı negatifler		
Borderline	3 (75)	2 (66,7)
Disgerminom	1 (25)	1 (33,3)
Yalancı pozitifler		
Adenofibrom	1 (11,1)	1 (8,3)
Endometrioma	2 (22,2)	2 (16,7)
Kistadenom	2 (22,2)	3 (25)
Dermoid	1 (11,1)	2 (16,7)
Fibrom	2 (22,2)	2 (16,7)
Korpus hemorajikum	1 (11,1)	1 (8,3)
Paraovaryan kist	-	1 (8,3)

TARTIŞMA

Over kanserinin prognozunda en önemli parametrelerden biri primer cerrahi esnasında optimal debulking ve uygun cerrahi evrelemenin yapılmasıdır. Bunu sağlamak için bu hastalar mutlaka özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmelidir. Ancak over kanseri atipik prezentasyonu ve hastaların çoğunluğunda asemptomatik veya nonspesifik semptomlarla prezente olması nedeniyle, hastaların büyük bir kısmı primer operasyonu özelleşmemiş merkezlerde geçirmekte ve postoperatif dönemde jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilmektedirler. Bu da prognozu ve takibi olumsuz etkilemektedir. Bu çalışmanın sonuçları, RMI 1 veya RMI 2 kullanılarak özelleşmemiş merkezlerde tespit edilen pelvik kitlenin malign over tümörü olma olasılığını yüksek olasılıkla doğru tahmin edilebildiğini ve bu hastaların uygun şekilde ilgili merkezlere refere edilmesi gerektiğini ortaya koymaktadır.

Maligniteyi predikte etmede pelvik muayene ve USG'nin değeri benzerdir, ancak TVUSG'deki son zamalardaki gelişmeler (72-75) erken evre over kanserinin tanısında çok yüksek sensitivite değerleri (>95%) göstermiş olmasına rağmen (44) bu testin tek başına kullanımı over kanseri tespit etmek için 10-15 laparotomi yapmayı gerektirmektedir (59). CA-125 ile taramanın spesifisitesi pelvik USG ile over volümü ve morfolojisini değerlendirmenin eklenmesiyle artmıştır (75-77). Asemptomatik postmenopozal bir kadında yüksek CA-125 değeri ile beraber TVUSG ile anormal morfoloji saptanıyorsa, hastanın over kanseri riski tamamen normal olan kontrollere oranla 327 kat artmıştır (78).

USG ile taramadaki amaç karsinogenesize eşlik eden mümkün olan en erken morfolojik değişiklikleri tespit etmektir. İlk görüntülemeden 4-6 hafta sonra ilk tetkikte tespit edilen anormalliklerin persistansı yalancı pozitif oranları düşürmekte yardımcıdır (79). Malign ve benign tümör ayırımında kullanılan kitleye özgü bazı özellikler vardır. Kitlenin büyüklüğü bunlardan bir tanesidir ve değerlendirmeye hastanın yaşı da dahil edilmelidir (16). Malignite lehine dikkat edilmesi gereken bulgular arasında over hacmi (premenopozal > 20cm³, postmenopozal > 10cm³), yüzey özellikleri, tümör sınırları (papiller veya kompleks projeksiyonlar) (64), internal yapı, septa varlığı, solid nodül varlığı, omentum tutulumu (80), kist duvarı ve septaların kalınlığı (> 3mm), lezyon büyüklüğü, multilokülerite (65) ve asit varlığı yer alır. Başlangıçta tarama için over hacmi kullanılmış olsa da anormal morfolojinin daha önemli olduğu görülmüştür (78). Gri-skala USG'de en önemli bulgu kistik kitle duvarındaki papiller

projeksiyonların varlığıdır (65). Malignansi USG’de görülen papilla sayısı ile ilişkilidir, beşden fazla papiller yapı içeren adneksiyel kitlelerin büyük çoğunluğu maligndir. Bu parametrelerin çeşitli kombinasyonları ve değişik skorlanması ile ortaya çıkan USG skorlama sistemleri de preoperatif dönemde pelvik kitlelerin malign benign ayrımında faydalı olabilmektedirler (81).

Karlan ve ark.’nın prospektif çalışmasında 11283 kadın değerlendirilmiş, vakaların 486’sına cerrahi eksplorasyon yapılmış ve 19 over kanseri vakasına tanı konulmuştur ve tanı konulan 19 over kanserinin 13 tanesi Evre 1’de yakalanmıştır (82). Sonuç olarak bir tane erken evre over karsinomu yakalayabilmek için tahmini olarak 2000 USG yapılmalıdır (82).

Yaşlı kadınlarda bile benign ovarian lezyonlar yüksek prevalansda olduğu unutulmamalıdır. USG’nin rutin kullanıma girmesiyle asemptomatik postmenopozal kadınlarda sıklıkla küçük ovaryan kistlere rastlanmaktadır ve bu kistlerin takip ve tedavisi klinikte önemli bir sorun oluşturmaktadır. Jinekolojik veya intraperitoneal kanser dışı bir sebepten ölmüş postmenopozal kadınların %56’sında ≤ 5 cm adneksiyel lezyonlar bulunmuştur (83). Benzer şekilde USG ile taramanın yapıldığı bir çalışmada <10 cm küçük, unilokule over kistleri asemptomatik, >50 yaş, postmenopozal kadınların %18’inde tespit edilmiştir ve çok düşük düzeyde maligniteyle ilişkilidir. Buna karşılık kompleks, anormal konturleri olan veya solid alanlar içeren kistlerde malignite riskinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (79, 84).

Bu durumda USG’nin kullanımı birçok benign over tümörünün tespitine ve asemptomatik, sağlıklı kadınlarda gereksiz cerrahi işlemlerin gerçekleşmesine sebep olmaktadır. Yaygın görüş, hasta asemptomatik ise, kist küçük (<5 cm), uniloküle, ince cidarlı ise ve serum CA-125 seviyeleri normal ise kitlenin malign olma riskinin oldukça düşük olduğu ve bu kitlelerin konservatif olarak takip edilebileceği şeklindedir (85-89).

CA-125, epitelial over kanserlerinin regresyonu veya rekürrensi açısından önemli bir belirteçtir (90,91). Ayrıca preoperatif yüksek değerler, hastalığın evresi ile orantılıdır (59, 76, 77, 92-97). CA-125 epitelial over kanserinin birçoğunda artmasına rağmen, preklinik hastalığı yakalamada yetersizdir. Over kanserinde Evre 1’de hastaların sadece yarısında CA-125 değeri > 35 U/ml’nin üzerindedir fakat sonraki evrelerde %88 oranında pozitiflik vardır (98, 99). Ayrıca non-müsinöz over tümörlerinin ≥ 75 CA-125 düzeyi yüksek bulunurken, müsinöz epitelial over kanseri olan hastalarda CA-125 yüksekliğine daha az rastlanır. Borderline over tümörü olan hastaların ise neredeyse %50 kadarında CA-125 düzeyi normal olarak bulunabilir (100).

CA-125'in over kanserlerinin erken tanısında bir tarama testi olarak kullanılması sözkonusu değildir çünkü bu konudaki sensitivitesi ve spesifitesi çok düşüktür. CA-125'in kut off seviyelerini arttırdıkça spesifitesi ve pozitif prediktif değeri artarken sensitivitesi azalmaktadır. Bu da belli bir oranda erken dönem olgunun atlanması anlamına gelir. Prospektif bir İsveç çalışmasında spesifite %97, pozitif prediktif değer %4.6 bulunmuş. Ayrıca postmenopozal kadınlarda yüksek CA-125 değerleri over kanseri yokluğunda diğer malign hastalıklardan ölme riskini arttırmaktadır (101, 102). Postmenopozal bir kadında adneksiyel kitle ve yüksek CA-125 değerleri varsa (>95 U/ml), malignite için pozitif prediktif değeri %96'dır.

Einhorn et al 5550 sağlıklı kadınla yaptıkları çalışmada 175 kadında CA-125 düzeyini yüksek olarak bulmuşlardır ve tüm hastaların sadece %6'sında over kanseri saptamışlardır (93). Sonuçlarına göre 23 tane evre 1 over kanseri yaklamak için 126.510 kişide CA-125 ölçülmelidir (93).

CA-125 spesifitesinin USG ile kombine edildiğinde veya zaman içinde seri ölçümleri yapıldığında sensitivitesinin arttığı gösterilmiştir (40, 96, 103-108). CA-125 ile taramanın yapıldığı bir çalışmada, CA-125 > 35 U/ml olan olgularda tekrar CA-125 ölçümleri yapılmış ve yalnızca tekrarlayan ölçümleri de yüksek saptanan olgularda kanser belirlenmiştir. Tek bir ölçümün çok önemli olmadığı ama progresif CA-125 yüksekliğinin malignite yönünden anlamlı olduğu öne sürülmüştür (109). CA-125'in uzun dönem (8,6 yıl) takibinin yapıldığı bir çalışmada over kanseri olmayan kadınlarda bunun zamanla düşme eğiliminde olduğu, kanseri olanlarda ise artma eğiliminde olduğu ortaya konmuştur (56).

Tingulstad ve ark. bulgularına göre postmenopozal kadında CA-125 değeri 22.2 U/ml ve ≥ 2 USG bulgusu pozitif ise (multiloküle kist, solid alan, bilateral lezyon, asit veya intraabdominal metastaz bulgusu) malignite oranı %70'dir. Premenopozal olguda ise aynı USG bulguları eşliğinde CA-125 66.7 U/ml ise %70 malignite riski söz konusudur. Başka bir çalışmanın sonuçlarına göre ise postmenopozal pelvik kitlesi olan bir hastada CA-125 > 65 U/ml ise, %80-90 olasılıkla malignite sözkonusudur (110). CA-125 yükseldikçe kitlenin malign olma şansı da artmaktadır.

Çok merkezli bir çalışmada 288 postmenopozal olgu değerlendirilmiş ve pelvik kitlelerde benign-malign ayırımında doğruluk oranları pelvik muayene ve CA-125 (35 U/ml kut-off) için %77, pelvik muayene için %76, USG için %74 olarak bulunmuştur (111). Lojistik regresyon analizi yapıldığında maligniteyi belirlemede CA-125, USG'den daha değerli ama

pelvik muayeneden daha az değerli bulunmuştur (111). Bu çalışmada her 3 testte negatif olan olguların hiçbirinde malignite saptanmamıştır (111).

Sadece CA-125 kullanılarak preoperatif malignite olasılığını tahmin etme oranları erken evrelerde %50 iken ileri evrelerde %80-90 olabilmektedir (112). Borderline tümörler için Evre I'de %40, Evre III/IV'de ise %90-100'dür. Bu çalışmada serum CA-125 seviyeleri ile sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri sırasıyla %85, %90, %97.5 iken USG skoru ile sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değeri ise sırasıyla % 64.3, % 76.7, % 92.8 idi. Sadece USG skorunun kullanımının serum CA-125 seviyesinin kullanımına oranla daha fazla yalancı pozitiflere sebep olduğu gözlemlendi.

RMI sistemleri serum CA-125 seviyelerinin, menopozal durum ve USG skoruyla entegrasyonudur. Bu kombine sistemler sadece USG skorlamasıyla ortaya çıkan yüksek yalancı pozitifleri elimine ederek tek tek bütün parametrelere oranla tanısal doğruluğu (sensitivite ve spesifite) artırır. Ayrıca RMI sistemlerinin pozitif prediktif değeri serum CA-125 seviyesinden daha fazladır. Bu çalışmada RMI 1 için sınır değer 200 kabul edildiğinde sensitivite ve spesifite sırasıyla %93.6 ve %86.7 olarak, RMI 2 için sınır değer 200 kabul edildiğinde ise sensitivite ve spesifite sırasıyla %90.7 ve %90 olarak hesaplanmıştır. Bu değerler Jacobs ve Tingulstad'ın sonuçlarında daha yüksektir (1, 60, 61, 70, 113) ancak daha sonaki yıllarda yapılan (67, 114) çalışmalarda RMI skorları için sensitivite ve spesifite değerleri ile benzerdir. Bu durum son 10-15 yılda USG teknolojisinde gerçekleşen gelişmelere ve kitlelerin daha iyi görüntülenebilmesine ve bu çalışmanın yapıldığı ünitenin bir referans merkezi olmasına bağlanabilir.

İdeal olarak preoperatif değerlendirme ile tüm malign over tümörlerini tanımak gerekir. Ancak benign pelvik kitlelerin büyük çoğunluğu ve malign kitlelerin de bir kısmı düşük RMI skorlarına sahiptirler. Granuloza hücreli tümör ve borderline tümörler gibi düşük malign potansiyele sahip tümörler genel olarak düşük skorlar verir (71). Bu çalışmada malignitesi olan toplam 30 kadından 4'ünde (% 13.3) RMI 1, 3'ünde (%10) ise RMI 2 < 200 idi. Ayrıca borderline tümörlerin ayırımında da bir zorluk ortaya çıkmıştır. RMI 1 ile %40'ı (2/5), RMI 2 ile ise %60'ı (3/5) malign olarak ayırt edilmiştir ancak bu çalışmada borderline tümör sayısının oldukça düşük olması ve istatistiksel sonuçların çok dikkatli yorumlanması gereklidir. Daha fazla hasta sayısı olan önceki raporlarda bu oranlar daha düşük bildirilmiştir (70). Borderline tümörlerin biyolojik doğasını ve davranış biçimlerini düşünüldüğünde bu tümörlerin özelleşmiş

 nitelerde cerrahi tedavisinin ve evrelemesinin yapılması tartışılmaktadır.  zelleşmiş jinekolojik onkoloji ünitelerinde agresif tedavinin gerekli olmadığı  ne sürülmektedir (70).

Literatürde Evre I epitelial kanserlerin tanınmasında RMI sensitivitesinin düşük olduğu gösterilmiştir (70). Bu çalışmada ise bu sonuç desteklenmemiştir çünkü bir referans ünitesinde yapılması nedeniyle erken evre tümörler normal populusyona göre oldukça yüksek bir oranda (%55.5) mevcuttu ve tüm operasyon geçiren ve pelvik kitlesi olan kadınlar dahil edildiğinden over kanseri oranı bahsi geçen diğer çalışmalara göre oldukça düşüktü, %17.6 vs %72 (67), %90.2 (70). Sonuç olarak bu konuya dair uygun istatistiksel çıkarımlar için yeterli sayıya ulaşılamamıştır.

Endometrioması ve pelvik inflamatuvar hastalığı olan kadınlarda serum CA-125 seviyeleri sıklıkla oldukça yüksektir (112). Bu yüksek değerler belirgin şekilde RMI skorlarında artışa sebep olurlar. Bu çalışmada endometrioması olan kadınların %25.7'sinde (9/35) serum CA-125 seviyeleri belirgin olarak artmış bulunmuştur. Ancak endometriozi olan kadınların büyük çoğunluğunun genç ve premenopozal olduğu da unutulmamalıdır.

SONUC

Bu çalışma preoperatif malign - benign ayrımında RMI'nin tek başına USG skorlaması veya serum CA-125 seviyesinden daha hassas olduğunu göstermiştir. Kolaylıkla klinik uygulamaya alınabilir ve primer cerrahi için uygun hastaların seçimini kolaylaştırır. Özelleşmemiş tüm merkezlerde ve tüm jinekologlar tarafından uygulanabilir. Ayrıca RMI'nin kullanımı operasyonun zamanın daha iyi planlanmasına ve cerrahi yaklaşımın belirlenmesi için (laparoskopi vs laparotomi, transverse vs median insizyon) faydalıdır. Non-epitelial over kanserlerinin ve borderline tümörlerin belirlenmesi için de yeni yöntemler geliştirilmelidir. RMI'ye benzer şekilde klinik pratikte kolay uygulanabilirliği bu metotların en önemli özelliği olmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol.* 2001; 81(2):225-9.
2. Yuen PM, Yu KM, Yip SK, Lau WC, Rogers MS et al. A randomized prospective study of laparoscopy and laparotomy in the management of benign ovarian masses. *Am J Obstet Gynecol.* 1997; 177(1):109-14.
3. Hacker NF, van der Burg ME. Advanced ovarian cancer. Debulking and intervention surgery. *Ann Oncol.* 1993; 4 Suppl 4:17-22.
4. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer.* 1994; 70(5):1014-7.
5. Levin L, Lund B, Heintz AP. Advanced ovarian cancer. An overview of multi-variate analyses of prognostic variables with special reference to the role of cytoreductive surgery. *Ann Oncol.* 1993; 4 Suppl 4:23-9.
6. Gillis CR, Hole DJ, Still RM, Davis J, Kaye SB. Medical audit, cancer registration, and survival in ovarian cancer. *Lancet.* 1991; 337(8741):611-2.
7. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1992; 47(2):203-9.
8. Hernandez E, Miyazawa K. The pelvic mass. Patients' ages and pathologic findings. *J Reprod Med.* 1988; 33(4):361-4.
9. Marshall LM, Spiegelman D, Barbieri RL, Goldman MB, Manson JE et al. Variation in the incidence of uterine leiomyoma among premenopausal women by age and race. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(6):967-73.

10. Buttram VC Jr, Reiter RC. Uterine leiomyomata: etiology, symptomatology, and management. *Fertil Steril*. 1981; 36(4):433-45.
11. Laufer MR, Goitein L, Bush M, Cramer DW, Emans SJ. Prevalence of endometriosis in adolescent girls with chronic pelvic pain not responding to conventional therapy. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 1997; 10(4):199-202.
12. Joshi R, Dunaif A. Ovarian disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1995; 24(1):153-69.
13. Wajda KJ, Lucas JG, Marsh WL Jr. Hyperreactio luteinalis. Benign disorder masquerading as an ovarian neoplasm. *Arch Pathol Lab Med*. 1989; 113(8):921-5.
14. Karseladze AI. On the site of origin of epithelial tumors of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2001; 22(2):110-5.
15. Beck RP, Latour JP. Review of 1019 benign ovarian neoplasms. *Obstet Gynecol*. 1960; 16:479-82.
16. Ayhan A, Başaran A. Over Kanseri. In: *Jinekoloji Jinekolojik Onkoloji*. Ed: Ayhan A, Kösebay D, Yüce K. First edition. Ankara: Medical Network; 2006; 1433-69.
17. Disaia PJ, Creasman WT. *Clinical gynecologic oncology*. 4th ed. St. Louis: CV Mosby 1993.
18. Roth LM, Czernobilsky B. Ovarian Brenner tumors. II. Malignant. *Cancer*. 1985; 56(3):592-601.
19. Yoonessi M, Abell MR. Brenner tumors of the ovary. *Obstet Gynecol*. 1979; 54(1):90-6.

20. Scully RE, Young RH, Clement PB. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology, fascicle 23 3rd series. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998: 1-168
21. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, Omura GA, Yordan E et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol*. 1995; 13(11):2752-6.
22. Seidman JD, Kurman RJ. Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(11):1331-45.
23. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2003; 17(4):909-25.
24. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer*. 1988; 62(10):2212-22.
25. Tortolero-Luna G, Mitchell MF. The epidemiology of ovarian cancer. *J Cell Biochem Suppl*. 1995; 23:200-7.
26. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000; 19(1):3-10.
27. Young RH, Scully RE. Ovarian sex cord-stromal tumors: recent progress. *Int J Gynecol Pathol*. 1982; 1(1):101-23.
28. Kamiyama K, Moromizato H, Toma T, Kinjo T, Iwamasa T. Two cases of supernumerary ovary: one with large fibroma with Meig's syndrome and the other with endometriosis and cystic change. *Pathol Res Pract*. 2001; 197(12):847-51.

29. Schellhas HF. Malignant potential of the dysgenetic gonad. Part 1. *Obstet Gynecol.* 1974; 44(2):289-309.
30. Kozlowski KJ. Ovarian masses. *Adolesc Med.* 1999; 10(2):337-50.
31. Blaustein A, Kurman RJ. Blaustein's pathology of the female genital tract, 4th ed. New York: Springer-Verlag, 1994: 1280
32. Ayhan A, Bildirici I, Gunalp S, Yuce K. Pure dysgerminoma of the ovary: a review of 45 well staged cases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2000; 21(1):98-101.
33. Bonazzi C, Peccatori F, Colombo N, Lucchini V, Cantu MG et al. Pure ovarian immature teratoma, a unique and curable disease: 10 years' experience of 32 prospectively treated patients. *Obstet Gynecol.* 1994; 84(4):598-604.
34. Ayhan A, Taskiran C, Bozdag G, Altinbas S, Altinbas A et al. Endodermal sinus tumor of the ovary: the Hacettepe University experience. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2005; 123(2):230-4.
35. Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, Minagawa J, Yamada T et al. Retrospective review of 41 patients with endodermal sinus tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer.* 1993; 3(5):329-335.
36. Morris HH, La Vecchia C, Draper GJ. Endodermal sinus tumor and embryonal carcinoma of the ovary in children. *Gynecol Oncol.* 1985; 21(1):7-17.
37. Menon U, Jacobs IJ. The current status of screening for ovarian cancer. In: Jacobs IJ, Shepherd JH, Oram DH, Blackett AD, Luesley DM, Berchuck A, Hudson CN, eds. *Ovarian cancer.* London: Oxford University Press. 2002:171-8
38. Oriel KA, Hartenbach EM, Remington PL. Trends in United States ovarian cancer mortality, 1979-1995. *Obstet Gynecol.* 1999; 93(1):30-3.

39. Menon U, Talaat A, Rosenthal AN, Macdonald ND, Jeyerajah AR et al. Performance of ultrasound as a second line test to serum CA125 in ovarian cancer screening. *BJOG*. 2000; 107(2):165-9.
40. Jacobs IJ, Skates SJ, MacDonald N, Menon U, Rosenthal AN et al. Screening for ovarian cancer: a pilot randomised controlled trial. *Lancet*. 1999; 353(9160):1207-10.
41. Benedet JL, Bender H, Jones H 3rd, Ngan HY, Pecorelli S. FIGO staging classifications and clinical practice guidelines in the management of gynecologic cancers. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. *Int J Gynaecol Obstet*. 2000; 70(2):209-62.
42. Kurjak A, Shalan H, Kupesic S, Kosuta D, Sosic A et al. An attempt to screen asymptomatic women for ovarian and endometrial cancer with transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *J Ultrasound Med*. 1994; 13(4):295-301.
43. Bonilla-Musoles F, Ballester MJ, Simon C, Serra V, Raga F. Is avoidance of surgery possible in patients with perimenopausal ovarian tumors using transvaginal ultrasound and duplex color Doppler sonography? *J Ultrasound Med*. 1993; 12(1):33-9.
44. Buckshee K, Temsu I, Bhatla N, Deka D. Pelvic examination, transvaginal ultrasound and transvaginal color Doppler sonography as predictors of ovarian cancer. *Int J Gynaecol Obstet*. 1998; 61(1):51-7.
45. Kabawat SE, Bast RC Jr, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC et al. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983; 2(3):275-85.
46. Nap M. Immunohistochemistry of CA 125. Unusual expression in normal tissues, distribution in the human fetus and questions around its application in diagnostic pathology. *Int J Biol Markers*. 1998; 13(4):210-5.

47. Bast RC Jr, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981; 68(5):1331-7.
48. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A et al. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol.* 1994; 53(1):93-7.
49. Bon GG, Kenemans P, Verstraeten R, van Kamp GJ, Hilgers J. Serum tumor marker immunoassays in gynecologic oncology: establishment of reference values. *Am J Obstet Gynecol.* 1996; 174(1 Pt 1):107-14.
50. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983; 309(15):883-7.
51. Canney PA, Moore M, Wilkinson PM, James RD. Ovarian cancer antigen CA125: a prospective clinical assessment of its role as a tumour marker. *Br J Cancer.* 1984; 50(6):765-9.
52. Zurawski VR Jr, Orjaseter H, Andersen A, Jellum E. Elevated serum CA 125 levels prior to diagnosis of ovarian neoplasia: relevance for early detection of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1988; 42(5):677-80.
53. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC. Comparison of serum CA 125, clinical impression, and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(4):659-64.
54. Twickler DM, Forte TB, Santos-Ramos R, McIntire D, Harris P et al. The Ovarian Tumor Index predicts risk for malignancy. *Cancer.* 1999; 86(11):2280-90.

55. Anandakumar C, Chew S, Wong YC, Chia D, Ratnam SS. Role of transvaginal ultrasound color flow imaging and Doppler waveform analysis in differentiating between benign and malignant ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1996; 7(4):280-4.
56. Leeners B, Schild RL, Funk A, Hauptmann S, Kemp B et al. Colour Doppler sonography improves the pre-operative diagnosis of ovarian tumours made using conventional transvaginal sonography. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1996; 64(1):79-85.
57. Rebbeck TR, Levin AM, Eisen A, Snyder C, Watson P et al. Breast cancer risk after bilateral prophylactic oophorectomy in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst.* 1999; 91(17):1475-9.
58. Chen LM, Berek JS. Ovarian and fallopian tubes. In: Haskell CM, ed. *Cancer treatment*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2000:55:900-32
59. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97(10):922-9.
60. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996; 103(8):826-31.
61. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1999; 106(6):524-7.
62. 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(1):70-6.

63. 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(1 Pt 1):81-5.
64. DePriest PD, Gallion HH, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Transvaginal sonography as a screening method for the detection of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997; 65(3):408-14.
65. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol.* 1989; 35(2):139-44.
66. Ferrazzi E, Zanetta G, Dordoni D, Berlanda N, Mezzopane R et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses: comparison of five scoring systems in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997; 10(3):192-7.
67. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet.* 2004; 85(3):255-8.
68. Prys-Davies A, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a Risk of Malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993; 100:927–31.
69. Torres JC, Derchain SF, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ et al. Risk-of-malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J.* 2002; 120(3):72-6.
70. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(1):109-12.
71. Ma S, Shen K, Lang J. A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Chin Med J (Engl).* 2003; 116(3):396-9.

72. van Nagell JR Jr, DePriest PD, Reedy MB, Gallion HH, Ueland FR et al. The efficacy of transvaginal sonographic screening in asymptomatic women at risk for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000; 77(3):350-6.
73. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol.* 2003; 91(1):46-50.
74. Cohen LS, Escobar PF, Scharm C, Glimco B, Fishman DA. Three-dimensional power Doppler ultrasound improves the diagnostic accuracy for ovarian cancer prediction. *Gynecol Oncol.* 2001; 82(1):40-8.
75. Kurjak A, Kupesic S, Sparac V, Prka M, Bekavac I. The detection of stage I ovarian cancer by three-dimensional sonography and power Doppler. *Gynecol Oncol.* 2003; 90(2):258-64.
76. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. *BMJ.* 1993; 306(6884):1030-4.
77. Rustin GJ, van der Burg ME, Berek JS. Advanced ovarian cancer. Tumour markers. *Ann Oncol.* 1993; 4 Suppl 4:71-7.
78. Menon U, Jacobs I. Screening for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2002; 16(4):469-82.
79. Kauff ND, Satagopan JM, Robson ME, Scheuer L, Hensley M et al. Risk-reducing salpingo-oophorectomy in women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *N Engl J Med.* 2002; 346(21):1609-15.

80. Achiron R, Schejter E, Malinger G, Zakut H. Observations on the ultrasound diagnosis of ovarian neoplasms. *Arch Gynecol Obstet*. 1987; 241(3):183-90.
81. Roman LD, Muderspach LI, Stein SM, et al. Pelvic examination, tumor marker level, and gray-scale and Doppler sonography in the prediction of pelvic cancer. *Obstet Gynecol* 1997; 89:493-500.
82. Karlan BY, Platt LD. The current status of ultrasound and color Doppler imaging in screening for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1994; 55(3 Pt 2):S28-33.
83. Rebbeck TR, Lynch HT, Neuhausen SL, Narod SA, Van't Veer L et al. Prevention and Observation of Surgical End Points Study Group. Prophylactic oophorectomy in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346(21):1616-22.
84. Haber D. Prophylactic oophorectomy to reduce the risk of ovarian and breast cancer in carriers of BRCA mutations. *N Engl J Med*. 2002; 346(21):1660-2.
85. Kroon E, Andolf E. Diagnosis and follow-up of simple ovarian cysts detected by ultrasound in postmenopausal women. *Obstet Gynecol*. 1995; 85(2):211-4.
86. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2001; 184(2):48-54.
87. Bailey CL, Ueland FR, Land GL, DePriest PD, Gallion HH et al. The malignant potential of small cystic ovarian tumors in women over 50 years of age. *Gynecol Oncol*. 1998; 69(1):3-7.
88. Sasaki H, Oda M, Ohmura M, Akiyama M, Liu C et al. Follow up of women with simple ovarian cysts detected by transvaginal sonography in the Tokyo metropolitan area. *Br J Obstet Gynaecol*. 1999; 106(5):415-20.

89. Aubert JM, Rombaut C, Argacha P, Romero F, Leira J et al. Simple adnexal cysts in postmenopausal women: conservative management. *Maturitas*. 1998; 30(1):51-4.
90. Ozols RF, Rubin SC, Thomas G, Robboy S. Epitelial ovarian cancer. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. Ed: Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott-Raven: 1997;919-86
91. Buller RE, Vasilev S, DiSaia PJ. CA 125 kinetics: a cost-effective clinical tool to evaluate clinical trial outcomes in the 1990s. *Am J Obstet Gynecol*. 1996; 174(4):1241-53.
92. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, Woolas RP, Jeyerajah A et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ*. 1996; 313(7069):1355-8.
93. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1992; 80(1):14-8.
94. Jacobs IJ, Oram DH, Bast RC Jr. Strategies for improving the specificity of screening for ovarian cancer with tumor-associated antigens CA 125, CA 15-3, and TAG 72.3. *Obstet Gynecol*. 1992; 80(3 Pt 1):396-9.
95. Berek JS, Bast RC Jr. Ovarian cancer screening. The use of serial complementary tumor markers to improve sensitivity and specificity for early detection. *Cancer*. 1995; 76(10 Suppl):2092-6.
96. Skates SJ, Xu FJ, Yu YH, Sjøvall K, Einhorn N et al. Toward an optimal algorithm for ovarian cancer screening with longitudinal tumor markers. *Cancer*. 1995; 76(10 Suppl):2004-10.
97. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM, Wiemann MC et al. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med*. 1996; 41(3):140-2.

98. Patsner B. Preoperative serum CA-125 levels in early stage ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 1990; 11(5):319-21.
99. Zurawski VR Jr, Knapp RC, Einhorn N, Kenemans P, Mortel R et al. An initial analysis of preoperative serum CA 125 levels in patients with early stage ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 1988; 30(1):7-14.
100. Gershenson DM. Primary cytoreduction for advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1994; 21(1):121-40.
101. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol.* 2002; 85(1):175-8.
102. Jeyarajah AR, Ind TE, MacDonald N, Skates S, Oram DH et al. Increased mortality in postmenopausal women with serum CA125 elevation. *Gynecol Oncol.* 1999; 73(2):242-6.
103. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem.* 2001; 276(29):27371-5.
104. Lloyd KO, Yin BW, Kudryashov V. Isolation and characterization of ovarian cancer antigen CA 125 using a new monoclonal antibody (VK-8): identification as a mucin-type molecule. *Int J Cancer.* 1997; 71(5):842-50.
105. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD et al. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol.* 2001; 22(6):348-66.
106. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ.* 1993; 306(6884):1025-9.

107. European Randomised Trial of Ovarian Cancer Screening (protocol). Department of Environmental and Preventive Medicine, Wolfson Institute of Preventive Medicine, Barts and The London, Queen Mary's School of Medicine and Dentistry, London, United Kingdom, 1999
108. Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH et al. Calculation of the Risk of Ovarian Cancer From Serial CA-125 Values for Preclinical Detection in Postmenopausal Women. *J Clin Oncol*. 2003; 21(10 Suppl):206-10.
109. Zurawski VR Jr, Sjøvall K, Schoenfeld DA, Broderick SF, Hall P et al. Prospective evaluation of serum CA 125 levels in a normal population, phase I: the specificities of single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1990; 36(3):299-305.
110. Malkasian GD Jr, Knapp RC, Lavin PT, Zurawski VR Jr, Podratz KC et al. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol*. 1988; 159(2):341-6.
111. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, Kristen P, Crombach G et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA 125 in postmenopausal women with a pelvic mass. An international multicenter study. *Cancer*. 1994; 74(4):1398-406.
112. Schwartz PE, Taylor KJ. Is early detection of ovarian cancer possible? *Ann Med* 1995; 27:519-528.
113. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol*. 1999; 93(3):448-52.
114. Aslam N, Tailor A, Lawton F, Carr J, Savvas M et al. Prospective evaluation of three different models for the preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 2000; 107: 1347–1353.