



**T.C. SAğLIK BAKANLIğI  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAşTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KLİNİK BULGULARIN, GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN VE  
TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN ADNEKSİYEL KİTLELERDE  
MALİGNİTE POTANSİYELİNİN SAPTANMASINDAKİ YERİ**

**DR. EDİS KAHRAMAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2018**





**T.C. SAğLIK BAKANLIğI  
SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
İSTANBUL BAğCILAR SAğLIK UYGULAMA VE  
ARAŞTIRMA MERKEZİ**

**KADIN HASTALIKLARI VE DOğUM KLİNİğİ**

**KLİNİK BULGULARIN, GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİNİN VE  
TÜMÖR BELİRTEÇLERİNİN ADNEKSİYEL KİTLELERDE  
MALİGNİTE POTANSİYELİNİN SAPTANMASINDAKİ YERİ**

**DR. EDİS KAHRAMAN**

**TEZ DANIŐMANLARI:  
DOÇ. DR. ŞEFİK ESER ÖZYÜREK  
OP. DR. TOLGA KARACAN**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**İSTANBUL-2018**

## ÖNSÖZ

Asistanlık eğitimim süresi boyunca kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli hocalarım Sayın Prof. Dr. Erdal Kaya ve Doç. Dr. Hakan Güraslan'a teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlık eğitimimde, tez konumun ortaya çıkışında ve gerçekleştirilmesinde büyük katkısı olan, tüm aşamalarında yoğun temposuna rağmen yanımda olan, içtenlikle bilgi ve beceri ile yol gösteren, hoşgörü ve desteği ile yardımcı olan çok değerli tez hocam Doç. Dr. Şefik Eser Özyürek'e sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Ayrıca tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, bilimsel birikimleriyle bana destek olan ikinci tez danışmanım Op. Dr. Tolga Karacan'a teşekkür ederim.

4 yıl boyunca birlikte çalıştığım kliniğimizin değerli uzmanlarına, bu süre zarfında birlikte çalışmaktan keyif aldığım ve birçok güzel anı paylaştığım asistan arkadaşlarıma, ebe, hemşire, sekreter ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Beni büyütüp yetiştiren, maddi manevi desteklerini benden esirgemeyen rahmetli annem ve babama, kardeşlerime, yoğun ve stresli tempomda yanımda olan sevgisini ve sabrını benden hiç esirgemeyen değerli eşim Suna Skenderi Kahraman'a sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Edis Kahraman

İstanbul, 2018

# İÇİNDEKİLER

**Sayfa No:**

ÖNSÖZ.....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	iv
ŞEKİL LİSTESİ.....	vi
TABLO LİSTESİ .....	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT .....	x
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2. GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>3</b>
2.1. ANATOMİ.....	3
2.2. OVERLERİN HİSTOLOJİSİ.....	4
2.3. ADNEKSİYEL KİTLELER.....	4
2.3.1. Benign adneksiyel kitleler-Nonneoplastik.....	5
2.3.2. Benign adneksiyel kitleler-Neoplastik.....	9
2.3.2.1. Epiteyal Tümörler .....	9
2.3.2.2. Seks Kord Stromal Tümörler (SKST).....	10
2.3.2.3. Germ Hücreli Tümörler.....	11
2.4. Malign Adneksiyel Tümörler .....	12
2.4.1. İnsidansı ve Epidemiyolojisi.....	12
2.4.2. Etyoloji ve Risk Faktörleri.....	13
2.4.3. Semptom ve Bulgular .....	17
2.4.4. Histopatolojik Sınıflama .....	17
2.4.4.1. Malign Epiteyal Over Tümörleri.....	17
2.4.4.2. Malign Germ Hücreli Tümörler .....	22
2.3.4.3. Malign Seks Kord Stromal Tümörler.....	25
2.4.5. Metastatik Tümörler .....	28
2.4.6. Evreleme .....	30
2.4.7. Over Kanseri Prognuzu.....	32
2.5. ADNEKSİYEL KİTLELERİN TANISI .....	32

2.5.1. Pelvik Muayene .....	33
2.5.3. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS).....	35
2.5.4. Tümör Belirteçleri .....	36
2.5.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT).....	39
2.5.6. Manyetik Rezonans Imaging (MRİ).....	40
2.5.7. Kombine Pozitron Emisyon Tomografisi Ve Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT) .....	41
2.5.8. Adneksiyel Kitlelerde Benign/Malign Ayrımı İçin Önerilen Yöntemler .	42
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>45</b>
<b>4. BULGULAR .....</b>	<b>48</b>
<b>5. TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>6. SONUÇ.....</b>	<b>66</b>
<b>7. KAYNAKLAR .....</b>	<b>67</b>
<b>8. EKLER.....</b>	<b>81</b>
Ek-1 .....	81
Ek-2 .....	84
<b>9. ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>86</b>

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>ACOG</b>	: American College of Obstetricians and Gynecologists
<b>AFP</b>	: Alfa – Feto Protein
<b>ARID1A</b>	: AT- rich interactive domain 1A
<b>BRCA1</b>	: Breast Cancer Type 1
<b>BRCA2</b>	: Breast Cancer Type 2
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı Tomografi
<b>CA 125</b>	: Kanser Antijen 125
<b>CA 15-3</b>	: Kanser Antijen 15-3
<b>CA 19 -9</b>	: Kanser Antijen 19-9
<b>CEA</b>	: Karsino-Embriyonik Antijen
<b>DES</b>	: Dietilstilbestrol
<b>FDA</b>	: Food and Drug Administration
<b>FIGO</b>	: Federation of International Gynecology and Obstetrics
<b>FSH</b>	: Folikül Stimüle Edici Hormon
<b>LH</b>	: Luteinize Edici Hormon
<b>GnRH</b>	: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon
<b>HE4</b>	: Human Epididymis Protein 4
<b>IOTA</b>	: International Ovarian Tumor Analysis
<b>LHRH</b>	: Luteinize Hormon Releasing Hormon
<b>LR</b>	: Lojistik Regresyon
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Imaging
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
<b>NCİ</b>	: Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü
<b>NPD</b>	: Negatif Prediktif Değer
<b>OVA1</b>	: Ovarian Cancer Indicator
<b>PCOS</b>	: Polikistik Over Sendromu
<b>PET/BT</b>	: Kombine Pozitron Emisyon Tomografisi Ve Bilgisayarlı Tomografi
<b>PET</b>	: Pozitron Emisyon Tomografi
<b>PI</b>	: Pulsatil İndeks
<b>PID</b>	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
<b>PIK3/AKT</b>	: Phosphoinositide 3- kinase catalytic alpha

<b>PPD</b>	: Pozitif Prediktif Değer
<b>RCOG</b>	: Royal College of Obstetrician and Gynecologists
<b>RI</b>	: Rezistans İndeks
<b>RMI</b>	: Risk of Malignancy Index
<b>ROCA</b>	: Risk of Ovarian Cancer Algorithm
<b>ROMA</b>	: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
<b>SKST</b>	: Seks Kord Stromal Tümörler
<b>TAUSG</b>	: Transabdominal Ultrasonografi
<b>TOA</b>	: Tubo-Ovaryan Abse
<b>TVUSG</b>	: Transvajinal Ultrasonografi
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b><math>\beta</math>-HCG</b>	: Human Koryonik Gonadotropin

## ŞEKİL LİSTESİ

### Sayfa No:

- Şekil 1:** Adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen hastaların patolojik sonuçları ..... 8
- Şekil 2:** Over tümörlerinin histolojik tipleri ve sıklığı. .... 13
- Şekil 3:** Epitelyal Over Kanserinde Histopatolojik Tipin Dağılımı..... 18
- Şekil 4:** Adneksiyel kitle nihai patoloji sonuçları..... 54



## TABLO LİSTESİ

### Sayfa No:

<b>Tablo 1:</b> Adneksiyel kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması. ....	5
<b>Tablo 2:</b> Epitelyal Over Kanseri Histolojik Sınıflaması .....	19
<b>Tablo 3:</b> Overin germ hücreli tümörlerinin sınıflaması (78).....	23
<b>Tablo 4:</b> Overin seks kord-stromal tümörlerinin sınıflaması (78). ....	26
<b>Tablo 5:</b> Over Kanseri Evrelemesi, FİGO-2014 (87).....	31
<b>Tablo 6:</b> Adneksiyal Kitlelerin Malignite Düşündüren Demografik Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.....	48
<b>Tablo 7:</b> Adneksiyal Kitlelerin Ultrasonda Malignite Düşündüren Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.....	50
<b>Tablo 8:</b> Adneksiyal Kitlelerin MRI'de Malignite Düşündüren Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.....	52
<b>Tablo 9:</b> Adneksiyal Kitlelerde Tümör Markerların Malignite Düşündüren Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.....	53
<b>Tablo 10:</b> Adneksiyal Kitlelerin Histopatolojik Değerlendirilmesi .....	54
<b>Tablo 11:</b> Malignite varlığının öngörüsü için <i>multivariate lojistik</i> regresyon modeli.....	55
<b>Tablo 12:</b> Frozen kesit ve nihai teşhis sonuçları ve arasındaki tutarlılık ve tutarsızlık sonuçları. ....	56
<b>Tablo 13:</b> Kesin Patoloji sonuçlarına göre değişkenlerin Malignite ayırıcı tanısındaki yeri.....	57

## ÖZET

**Amaç:** Adneksiyel kitle tanısı ile opere edilen ve intraoperatif frozen inceleme uygulanan olgularda klinik özellik, görüntüleme yöntemi (Manyetik Rezonans / Ultrasonografi) ve laboratuvar parametrelerinin malignite potansiyelini preoperatif safhada öngörme gücünün değerlendirilmesi.

**Gereç ve yöntemler:** Çalışma, 01.01.2013-01.04.2018 zaman aralığında Sağlık Birimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde adneksiyel kitle ön tanısı ile intraoperatif frozen inceleme yapılan olgularda klinik özellik, Ultrasonografi, Manyetik Rezonans ve tümör belirteç parametreleri incelenmiştir.

Olgular postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre benign (n=169) ve malign (n=55) over tümörü olarak iki gruba ayrıldı. İncelenen parametreler iki grup arasında anlamlı farklılık gösteren verilerin daha sonra lojistik regresyon analizi yapıldı ve preoperatif malignite potansiyelini öngörmeye yüksek güce sahip faktörler bulundu. Değişkenlerin malignitenin ayırıcı tanısında yerini belirlemek için duyarlılık, özgüllük, pozitif kestirim değerleri, negatif kestirim değerleri ve LR(+) değerleri hesaplanmıştır. Sonuçların yorumlanmasında  $P<0,05$  olduğunda anlamlı kabul edilmiştir.

**Bulgular:** İki grup (benign ve malign histopatoloji) arasında istatistiksel anlamlı farklılık gösteren faktörler yaş, şikayet, Ultrasonografi'de; assit ve solid alan varlığı, Manyetik Rezonans görüntülemeye; kontrast tutulumu, assit varlığı, solid alan varlığı ve malignite şüphesi varlığı, CA125, CA19-9, CA153 ve AFP değişkenleri saptandı ( $p<0,05$ ) ve bu faktörlerin multivariate lojistik regresyon analiz sonucunda Manyetik Rezonans görüntülemeye kontrast tutulumu ( $P=0,033$ ), Manyetik Rezonans görüntülemeye solid alan varlığı ( $p=0,0001$ ), Ca125 yüksekliği ( $P=0,012$ ) etkili faktörler olarak belirlenmiştir. Ayrıca çalışmamız frozen ve nihai patoloji sonuçlarının tutarlılığı değerlendirilmiştir. Sonuçlar benign 99,41% ve malign 92,73% iki ayrı grupta anlamlı sonuçlar elde edilmiştir.

**Sonuç:** Over kanseri jinekolojik malignitelerin içerisinde mortalitesi en yüksek kanserdir. Preoperatif klinik, ultrason ve tümör markerları ile adneksiyel

kitlelerde benign-malign ayrımının preoperatif yapılmasının amaçlandığı olgularda Manyetik Rezonans görüntüleme yapılmasının ek kazanımları vardır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre: en etkili prognostik olarak belirlenen *peroperatif* frozen kesit incelemesinin yanı sıra; *preoperatif* değerlendirmede; Ca125, Manyetik Rezonans görüntüleme solid alan(lar) varlığı ve/veya kontrast tutulumu gözlenmesi malignite potansiyelini belirlemede bağımsız ve etkin preoperatif faktörlerdir. Bu preoperatif bulgular hastada over kanserini tahmin etme ve hastayı jinekolojik onkolojik cerrahiye refere etme kritik kararında bilhassa belirleyici olmalıdır.

**Anahtar sözcükler:** Benign, malign, adneksiyal kitle, CA-125, manyetik rezonans görüntüleme, frozen kesit.

## ABSTRACT

**Purpose:** To evaluate the ability of clinical features, ultrasonography (USG), magnetic resonance imaging (MRI) and tumor markers to predict malignancy potential in the preoperative period for adnexal mass cases investigated by intraoperative frozen section.

**Materials & Method:** The study was performed at the Obstetrics and Gynecology Department of the Health Sciences University, Bağcılar Education and Research Hospital between the dates January 1st, 2013 and April 1st 2018. The clinical features, USG, MRI and tumor markers of the adnexal mass cases investigated by intraoperative frozen section were evaluated as potential predictive parameters.

The patients were divided into two groups as benign (n=160) and malignant (n=55) according to the postoperative histopathologic findings. Logistic regression analysis was performed for parameters that gave significant differences between the two groups to find the high yield ones (independent variables) for preoperative malignancy potential prediction. The sensitivity, specificity, positive and negative predictive values and LR (+)'s were calculated to evaluate the adequacy of the parameters in the differential diagnosis of malignancy.  $P < 0.05$  was accepted as significant.

**Results:** The parameters that showed significant difference between the two groups were age and chief complaints as clinical features, presence of ascites in USG and/or MRI, solid areas in USG and/or MRI, contrast enhancement in MRI as radiologic findings, malignancy suspect in the imaging, CA125, CA19-9, CA153 and AFP levels as tumor markers ( $P < 0.05$ ). The multivariate logistic analysis, contrast enhancement in MRI ( $P = 0.033$ ), presence of solid areas in MRI ( $P = 0.0001$ ) and high CA125 levels ( $P = 0.012$ ) were found as independently effective parameters. In addition to these, coherency of the frozen section and the definitive pathology results was evaluated, and were significant for both groups: 99.41% in the benign group and 92.73% in the malignant group.

**Conclusion:** Ovarian cancer is the most mortal gynecologic malignancy. The addition of Magnetic Resonance Imaging to preoperative evaluation with clinical features, Ultrasonography and tumor markers provides benefits for patients if preoperative distinction of benign vs malignant is aimed. This study shows that the contrast enhancement and/ or solid areas in of Magnetic Resonance Imaging and high CA125 are effective and independent preoperative factors in predicting the malignity potential. Accepting the intraoperative frozen section as the most important prognosticator, preoperative factors should be determinative particularly in predicting ovarian cancer risk and critical decision of referring the patient to specialized gynecologic oncologic surgery.

**Key words:** Benign, malign, adnexal mass, ovarian, CA125, magnetic resonance imaging, frozen section.

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kadınlarda malignitelere bağılı ölümlerde 5.sırada yer alan ve tüm jinekolojik maligniteler içerisinde ölüm/hasta oranı en yüksek olan over kanserleri, kadınlarda pek çok kez adneksiyel kitle olarak prezante olmaktadır(1). Bir kadının over kanserine yaşamının herhangi bir döneminde yakalanma ihtimali %1-1,5 arasındadır, over kanserinden ölme ihtimali ise yaklaşık %0,5'tir (2). Jinekolojik maligniteler arasında ikinci sıklıkta görülmesine rağmen, erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için tanı genellikle geç konulabilmektedir. Olguların yaklaşık %60-70'i ileri evrede tanı almakta ve 5 yıllık sağkalım erken evrede %80-90 iken, ileri evrelerde %20-30'lara kadar düşmektedir (3). Over kanseri majör ve güç bir cerrahi gerektirmekle birlikte optimal tedavisi cerrahi debulking ve takiben uygulanan platin tabanlı kombinasyon kemoterapisidir. Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin yeterliliği en önemli prognostik faktörlerden biridir (4).

Bu nedenle adneksiyel kitle ile başvuran bir hastada over kanserini doğru tahmin etme ve hastayı cerrahiye referans etme oldukça önem kazanmaktadır. Öte yandan kanser olmadığı halde gereksiz cerrahi yapılan olgulardaki morbidite, mortalite ve maliyeti de göz önünde bulundurmak gereklidir.

Benign ve malign tümörlerin ayrımı olguların tedavileri ve klinik yönetimleri açısından önemlidir. Pelvik kitlelerde bu ayrımın yapılması malign kitlelerde preoperatif operasyon şeklinin belirlenmesi, hastanın tersiyer merkezlere sevk edilebilmesi olanağını sağlar. Over kanserini erken dönemde saptama çabaları veya aksi durumda sayısı artan gerekli ek cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitede neden olduğu artış esas klinik ikilemi oluşturmaktadır. Over kanseri vakalarında prognozun kötü olması, geç tanı koyulması ve sık görülmesi nedeniyle, erken evre over kanserlerinin tanısında daha fazla tanı yöntemlerine ihtiyacı duyulmaktadır (5).

Bir kitlenin malign potansiyelini saptamada çeşitli klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemler pelvik muayene, ultrasonografi, bazı tümör belirteçleri ya da bunların kombinasyonlarıdır. Ancak bu yöntemlerin kullanılması ile yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Ayrıca adneksiyel kitlelerin

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

Günümüzde Risk of Malignancy Index (RMI) 1-4, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA), International Ovarian Tumor Analysis (İOTA) gibi spesifik ve uzmanlaşmış gözlemciler tarafından edinilen demografik, radyolojik ve laboratuvar datalarına dayalı modelleme sistemleri mevcuttur.

Kesin tanının konulabilmesi için, eksploratif laparotomi eksploratif laparotomi sonucu çıkarılan materyalde yapılan patolojik parafin blok inceleme sonuçlarıyla verifikasyonu/doğrulanması gerektiğinden dolayı intraoperatif olarak frozen kesit ile benign ve malign ayırımı yaygın olarak kullanılmaktadır. Benign veya malign over tümörlerinde frozen kesitinin tanısal doğruluğu %90 ile %96 arasında değişmektedir (6, 7).

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, günümüzde over kanserinin erken tanısı ve benign over hastalıklarından ayrılmanması için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip kesin bir yaklaşım olmadığı görülmektedir. Maligniteleri erken evrede saptamak için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, böyle düşük insidanslı bir hastalıkta yanlış pozitiflikleri en aza indirecek bir araç, belirteç/belirteç paneli veya strateji bulmak için çalışmalar devam etmektedir.

Mevcut bilgiler ışığında çalışmamızda 01.01.2013-01.04.2018 zaman aralığında kliniğimizde genel kadın doğum sahasında çalışan kadın doğum uzmanları tarafından adneksiyel kitle ön tanıları ile opere edilen ve intraoperatif frozen kesit uygulanan olgularda klinik özellik, tümör belirteç parametrelerinin, Ultrasonografi (USG) ve MRI'de rapor edilen patolojik bulguların preoperatif malignite potansiyelini öngörmeye sahip oldukları etkinliği retrospektif olarak araştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. ANATOMİ

Overler, uterusun her iki tarafında bulunan ve lateral pelvik duvarı kapatan organlardır. Rektumun önünde ve broad ligamentin arkasında bulunurlar. Overler peritonla sarılı değildir fakat direkt olarak peritoneal boşluğa uzanım gösterir. Overler soluk beyaz renkli olup yumurtaların gömülü olduğu yoğun fibröz doku içerirler. Ovulasyon başlamadan önce düz bir yüzeye sahiptirler, fakat daha sonra yüzeyleri dejenerasyona uğrayan korpus luteum nedeniyle skarlaşarak düzensizleşir (8). Reprodüktif erişkin kadında ortalama çapları 4x2x3 cm'dir; gebelik sırasında bu boyutlar iki katına çıkar. Menarştan hemen önce normal boyutlarının yaklaşık 1/3'üne ulaşırlar ve vücut gelişimi ile birlikte giderek boyutları da artar ve menopozdan sonra belirgin olarak azalır (9, 10).

Overlerin mediyal kısımları utero-ovaryan ligament aracılığı ile uterusla birleşmiştir. Herbir over, yanlarda overin damar ve sinirlerini içeren, overin suspensor ligamenti olarak da tanımlanan infundibulopelvik ligament aracılığı ile pelvik duvara bağlanmaktadır. Mezovaryum Overi broad ligamentin posterior yaprağına bağlayan kısa bir peritoneal katlantıdır. Ovaryen hilusa kan damarlarını ve sinirleri taşır.

Overlerin kan dolaşımı, böbrek arterlerinin başladığı yerin tam altından abdominal aortanın ön yüzünden çıkan ovaryan arterler ve uterin arterlerin ovaryan dallarından gelir. Ovaryan venler, arterler gibi aynı retroperitoneal seyri izlerler. Sağ ovaryan ven inferior vena kavaya boşalırken, sol ovaryan ven, sol böbrek venine boşalır.

Overlerin lenfatik drenajı, ovaryan damarları izleyerek, alt abdominal aortadaki paraaortik lenf nodlarına drene olurlar.

Overlerin innervasyonu, infundibulopelvik ligamentteki ovaryan damarların boyunca seyreden, renal pleksusun uzantıları tarafından sağlanmaktadır (11).

## 2.2. OVERLERİN HİSTOLOJİSİ

Genç kadınlarda over yüzeyi, az bir kısmı yassı olabilen tek katlı küboidal epitel ile kaplıdır. Over epiteli soluk beyaz renkliyken, mezovaryumu örten mezotelyal peritoneal yapılar parlaktır ki bu ikisi birbiriyle devamlılık gösterir. Epitelin hemen altında sıkı kollajenöz bir tabaka vardır ve tunika albuginea olarak adlandırılır. Bu yapının çevrelediği ovaryen doku, folikülleri barındıran korteks ve ovaryen damarlar ile sınırların hilustan girdiği medulla olarak ikiye ayrılır.

Puberteden önce bütün foliküller primordiyal foliküllerdir. Pubertenin başlamasıyla birlikte hipotalamustan salgılanan gonadotropin salgılatıcı nörohumorallerin (GnRH-LHRH) etkisiyle, hipofiz ön lobundan Folikül Stimüle Edici Hormon (FSH) ve Luteinize Edici Hormon (LH) salınımı başlar (12). Folikül gelişimi esnasında hücreler arası boşluklarda folikül sıvısı toplanmaya başlar ve bu boşluklar birleşerek antrumu oluştururlar. Bu aşamaya sekonder (veziküler) folikül ismi verilir. Gelişim devam ederek granuloza tabakası hücreleri folikül duvarında bir alanda yoğunlaşır ve oositi de içeren kumulus ooforus adı verilen bir tepecik oluştururlar. Bu yapı folikül antrumuna doğru uzanır ve oosit büyümesi sona erer. Ovulasyondan önceki son aşama olan Graaf folikülü ortalama 2,5 cm çaptadır ve overin dış yüzünden görülebilen saydam bir vezikül şeklindedir. Ovulasyon sonrasında granuloza ve teka hücrelerinde luteinizasyon artar ve korpus luteum oluşur. Siklus sonunda çevre bağ doku regrese olmuş korpus luteumu sarar ve zamanla skar dokusuna (korpus albicans) dönüşür (13).

## 2.3. ADNEKSİYEL KİTLELER

Kadın pelvisi içersine yerleşmiş; bilateral overlerden, tubalardan, ligamentum latum ve paraovaryumdaki embriyolojik yapılandan oluşan, uterin adneks adını verdiğimiz anatomik bölgelerden köken alan, anormal olarak büyümüş kistik, solid ya da bunların karışımı şeklinde çıkan patolojik yapılara *adneksiyel kitle* adı verilmektedir.

Adneksiyel kitleler, genel olarak jinekolojik yapılardan kaynaklı benign ya da malign oluşumlar şeklinde tespit edilmesine rağmen, zaman zaman komşu pelvik yapı ya da organlardan kaynaklanan tümörler de adneksiyel kitleleri taklit

edebilmekte ve ayrıca tanıda akılda bulundurulması gerekmektedir (2). Adneksiyel kitle olarak nitelendirdiğimiz genital sistem kaynaklı olan ve olmayan patolojik oluşumlar **TABLO-1**'de özetlenmektedir.

Genel jinekoloji pratiği sırasında sık karşılaşılan bu kitlelerin gerek tanı gerekse de yönetimi sırasında sıkıntılar yaşanabilmektedir. Kadınların yaklaşık olarak %5 ile 10'unda, yaşamları boyunca bu adneksiyel kitleler nedeni ile cerrahi bir tedaviye gereksinim duyulur. Bu vakalarda en önemli nokta, benign ya da malign olduğu yönünde destek sağlayabilecek klinik özelliklerin belirlenebilmesidir.

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

<b>Adneksiyel kitle</b>	<b>Jinekolojik organ kaynaklı</b>
<b>Neoplastik olmayan</b>	<b>Ovaryan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Fizyolojik kist</li><li>- Folikül kisti</li><li>- Korpus Luteum</li><li>- Teka-Lutein kisti</li><li>- Gebelik Luteoması</li><li>- Polikistik over</li><li>- Endometrioma</li></ul> <b>Ovaryan kaynaklı olmayan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Ektopik gebelik</li><li>- Konjenital anomali</li><li>- Embriyolojik kalıntı</li><li>- Tubal kaynaklı</li><li>- Pyosalpenks</li><li>- Hidrosalpenks</li></ul>
<b>Neoplastik</b>	<b>Ovaryan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Epitelyal tümörler</li><li>- Germ hücreli tümörler</li><li>- Seks kord-stromal tümörler</li><li>- Mikst tümör</li></ul> <b>Ovaryan kaynaklı olmayan</b> <ul style="list-style-type: none"><li>- Leiomyoma</li><li>- Paraovaryan kist</li></ul>

### **2.3.1. Benign adneksiyel kitleler-Nonneoplastik**

Overin benign neoplastik olmayan kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır.

- **Folikül Kisti**

En sık görülen fonksiyonel over kistidir. Ovulasyondan önce antral follikülün seröz sıvı dolmasıyla oluşur. Boyutları genelde 3 ila 8 cm arasındadır ve pelvik muayenede tesadüfen saptanırlar. Spontan regrese olmaları beklenir (14).

- **Korpus Luteum kisti**

Korpus luteum kistleri, folikül kistlerinden daha az görülür. Ovulasyon sonrası oluşan bu kistik yapıların içinde kanamaya bağlı internal ekolar bulunabilir. Korpus luteum kistleri rüptüre olarak hemoperitoneuma ve bunun sonucunda cerrahi girişime neden olurlar. Antikoagulan tedavi altındaki hastalar, özellikle rüptür riski altındadırlar. Çoğu rüptürler, siklusun 20-26 günleri arasında oluşur (15). Hassas gebelik testlerinden önce adet gecikmesi, adneksiyal kitle ve ağrı triadı ile tanımlanan, ayırıcı tanıda ektopik gebelikten ayırt edilmesi gereken Halban sendromu'na yol açmaktadır.

- **Teka Lutein Kisti**

Teka lutein kistleri fonksiyonel over kistlerinin en seyrek görülenidir. Gonadotropinin aşırı salgılanması veya ekzojen gonadotropin kullanımına bağlı olarak over stromasınının aşırı lüteinizasyonu ile karakterizedir. Bu kist gestasyonel trofoblastik hastalık, koryokarsinom, diabetes mellitus, çoğul gebelik, ovulasyon indüksiyonu gibi durumlarla birlikte görülebilir. Çoğunlukla bilateral ve multiloküle olan bu lezyonlar ince duvarlı olup çok büyük boyutlara ulaşabilir ve gonadotropin seviyelerinin düzelmesi ile spontan regrese olurlar (16).

- **Gebelik luteoması**

Gebelikte teka hücrelerinin aşırı Human Koryonik Gonadotropin ( $\beta$ -HCG) uyarısına maruziyeti sonrası geliştiği düşünülür. Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır. En yaygın klinik bulgu maternal virilizasyon olmakla beraber kanama ve torsiyon sonucu akut batına da yol açabilir (17).

- **Hemorajik kist**

Korpus luteum stromasındaki damarların kistik yapı içine kanaması nedeni ile oluşur. USG’da endometrioma ile karışabilir. Kanama diyatezi olan hastalarda daha sık görülebilir. Rüptüre olup hemoperitoneuma neden olabilir.

- **Endometriozis**

Endometriozis, endometrial gland ve stromanın uterus dışında bulunması olarak tanımlanan, kronik nonmenstruel ağrı ve subfertiliteye yol açabilen ve sık görülen jinekolojik hastalıklardan biridir. En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Ayrıca bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir (18). Endometriozis hormona bağımlı bir hastalıktır ve öncelikle reproduktif yaş grubu kadınlarda görülür. Endometriyal doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içleri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur.

- **Polikistik Over Sendromu (PKOS)**

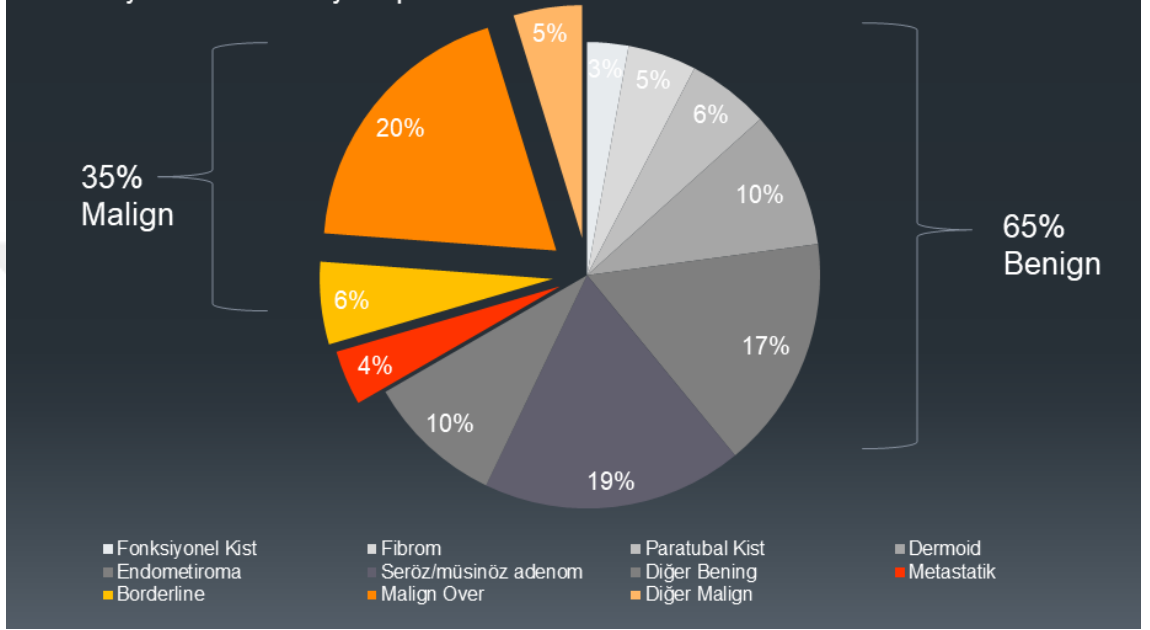
İlk kez 1935’te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezitedir. Overler çift taraflı olarak normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeğinde genellikle çapları 1 cm’yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks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

- **Paraovaryan ve Paratubal kistler**

Paraovaryan kistler paramezonefrik ve nadiren mezonefrik kanal kaynaklı, muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir (19). Paraovaryan tümörlerde malignite sıklığı oldukça düşüktür. Anekojen, ince cidarlı olan ve kendi kendine gerilemeyen bu kistler semptomatik olmaları veya çok büyümeleri halinde eksize edilebilir. En sık rastlanılan paratubal kist, tipik olarak saplı ve fimbriyanın birine asılı olan Morgagni hidatid kistidir.

- **Peritoneal İnküzyon Kistleri**

Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda görülebilir. Peritoneal katlar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi ile oluşurlar. Peritoneal inküzyon kistleri mezotelyal hücrelerle çevrili olduklarında, benign kistik mezotelyoma olarak da adlandırılırlar.



**Şekil 1: Adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen hastaların patolojik sonuçları**

*International Ovaryan Analysis Group (IOTA) 2016.*

- **Ektopik Gebelik**

Günümüzde kolay ve duyarlı  $\beta$ -hCG ölçümü ve yüksek çözünürlüklü USG kullanımının artması ile erken tanı şansı artan ektopik gebelik daha çok tuba ve nadiren de overde izlenir (20). Klasik olarak adet gecikmesi, vajinal kanama, ağrı semptomları triadı ile prezante olur. İzlem, medikal ve cerrahi tedavi seçenekler hasta bazında değerlendirilmelidir.

- **Hidrosalpenks**

Tekrarlayıcı veya kronik adneksiyel enfeksiyonlar fallop tüplerinde kistik dilatasyona yol açarak adneksiyel kitle şeklinde ortaya çıkabilir. Asemptomatik olabildiği gibi alt kadranda baskı hissi, kronik pelvik ağrı ve infertilite sebebi de olabilir.

- **Tubo-ovaryan abse (TOA)**

Pelvik inflamatuvar hastalığın son basamağı olan TOA irregüler sınırlı, serbest mayinin olabildiği, malignite kriterleri taşıyan USG bulgularına sahip olabilen bir tablodur. Genellikle ateş, karın ağrısı, yoğun vajinal akıntı veya uterin hassasiyet şeklinde belirtileri olan TOA'ların medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

- **Leiomyoma**

Uterusun saplı, subseröz ve intraligamenter leiomyomları sıklıkla adneksiyal kitle olarak karşımıza çıkmaktadır. Üreme çağındaki kadınların en az %20'sinde tespit edilmekte ve rutin muayenelerde tanı koyulabilmektedir.

### **2.3.2. Benign adneksiyel kitleler-Neoplastik**

#### **2.3.2.1. Epitelyal Tümörler**

Overin yüzey epitelden kaynaklanan tümörlerdir. Tüm over tümörlerinin yaklaşık %25'ini oluştururlar. Overin benign neoplazilerinin %60-80'i epitelyal tümörlerdir. Epitelial tümör riski yaşla artar. Genellikle kistik yapıdadırlar ve bu nedenle kistadenom olarak adlandırılmaktadır. Benign epitelyal over tümörlerinin çoğunluğu seröz veya musinözdür.

- **Seröz Kistadenom**

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluşturan ve %20-50 oranında çift taraflı olarak görülen seröz kistadenomların çapları 5-15 cm kadardır. Müsinöz kistadenomlar kadar büyük boyutlara ulaşmasalar da nadiren 20-30 cm boyutlarında da görülebilirler. %10-30 olguda kistin iç ya da dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde çift taraflı olup malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (Psammoma cisimcikleri) oluşur. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu öne sürmektedir (21). Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde *seröz kistadenofibrom* (%2) adını alır ve klinikte solid kitle

olarak saptanır. Ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

- **Müsinöz Kistadenom**

Benign ovaryan neoplazilerinin %20-30'unu oluştururlar. Seröz tümörlere göre daha az oranda çift taraflıdır (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlara ulaşırlar (22). İnsanda oluşabilen en büyük kistik yapıdır. Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa kadar ulaşabilirler. Genellikle multiloküler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Nadiren malign olurlar.

- **Endometrioid Tümör**

En sık endometrioid adenofibroma tipi tanımlanmış olup endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. Endometrioid adenofibromlar ve atipik proliferatif endometrioid tümörler tüm epitelyal over tümörlerinin %1'inden azını oluşturur.

- **Brenner Tümörleri (Transizyonel Hücreli)**

Brenner tümörü genellikle solid kıvamda olan gross olarak fibroma benzeyen nadir bir ovarian neoplazidir. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren malign saptanır. Mikroskopik incelemede belirgin olarak hiperplastik fibromatöz matriks arasına yayılmış epitelioid hücre adacıkları görülür. Epitelioid hücreler, büyük büyütme ile longitudinal yarıklanan nükleuslar nedeniyle kahve çekirdeği "coffee bean" yapısı gösterir (23).

- **Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid)**

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

### **2.3.2.2. Seks Kord Stromal Tümörler (SKST)**

Germ hücrelerini destekleyen intraovaryan matriks, embriyonik gonadın seks kordonlarından ve mezenşiminden kaynaklanan hücrelerden oluşur. Seks-kord stromal tümörler tüm over tümörlerinin %8'ini oluşturur.

- **Tekoma**

Hormonal olarak en aktif SKST olan tekomalardan ortalama tanı yaşı 60'tır. Aşırı östrojen üretimine bağlı anormal vajinal kanama görülebilir. Tekomalar solid tümörlerdir. Bu nedenle solid adneksiyel kitleler olan leiomyomlarla karışabilirler. Overde sınırlı olan tekomalarda bilateral tutulum nadirdir. Cerrahi olarak tedavi edilirler (24).

- **Fibrom**

Kollajen yapan hücrelerde oluşan stromal tümörlerdir. Fibromlar hormonal olarak inaktiftir. Hastalar assit, plevral efüzyon ve solid over tümörü (fibrom) triadı ile oluşan *Meigs Sendromu* ile başvurabilirler. Benign karakterli bu tümörlerde oluşan assit kitlenin ortadan kaldırılması ile kaybolurlar.

- **Hilus Hücreli Tümörler**

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

### 2.3.2.3. Germ Hücreli Tümörler

Embriyonik gonadın primitif germ hücrelerinden köken alan neoplazilerdir. Görülme bölgeleri embriyonik germ hücrelerinin kaudal yolk sac'dan dorsal mezenterlere migrasyonu sırasındaki uyumsuzluklarla açıklanır. Bu tümörlerin sadece %3'ü maligndir. İlk 2 dekad'da over tümörlerinin %70'i germ cell tümörlerdir ve bunların 1/3'ü maligndir. Tümör ne kadar erken yaşta görülürse malignite riski o kadar yüksektir. 95%'i matür teratomdur.

- **Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)**

Tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturan matür kistik teratom, en sık gözlenen germ hücreli tümördür (25). Matür kistik teratomların %80'den fazlası reproduktif çağda görülür. %10-15 çift taraflı olarak görülürler (26). Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Her üç germ tabakasından da eleman içermesi (sebase sıvı, kıl, diş) kolay tanınmasını sağlar. Neoplastik transformasyonu %1-3 olguda gerçekleşir. Bu olgular tipik olarak 40 yaşın üzerindedir ve bu malign

transformasyon içerdiği epitelyal elementlerden başlar. Malign transformasyonu en sık olarak skuamoz hücreli karsinoma olarak görülür. Adenokarsinoma ve karsinoid formu da nadir olarak ortaya çıkabilir. Dermoid kist genellikle asemptomatik olarak seyredildiği gibi, torsiyon ve ovaryan infarkt veya spontan rüptür (hastaların %37'de gözüktür ve bunların da % 15'inde akut kimyasal peritonit oluşur), enfeksiyon, çevre abdominal organlara fistül sonucu oluşan semptomlar veya irregular menstüasyon ve pelvik ağrı şikayetleri ile karşımıza çıkabilir (27).

- **Monodermal Teratomlar**

Tek ya da ağırlıklı olarak yalnızca bir doku tipinin özelliğinden oluşmuştur.

**Struma Ovari:** Tamamı ya da büyük kısmı tiroid dokusundan oluşan matür teratomdur. Tüm teratomların %2.7'sini oluşturur. Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir. Makroskopik olarak, tek taraflı, 0,5-10 cm boyutlarında, solid, kesit yüzü yeşil-kahve renkte ve jelatinöz görünümündedir. Mikroskopik olarak, normal ya da hiperplastik tip tiroid dokusu izlenebilir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir (28).

**Karsinoid Tümör:** Oldukça nadir görülür ve tüm over tümörlerinin %0.1'den azını oluşturur (29). Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır ve metastaz yapmaz ve üçte birinde karsinoid sendrom görülür. Bu durum serotonin gibi maddelerin dolaşımında direkt olarak bulunmasına bağlanmaktadır. Metastatik olanlar ise hemen her zaman çift taraflıdır ve nüks riski fazladır.

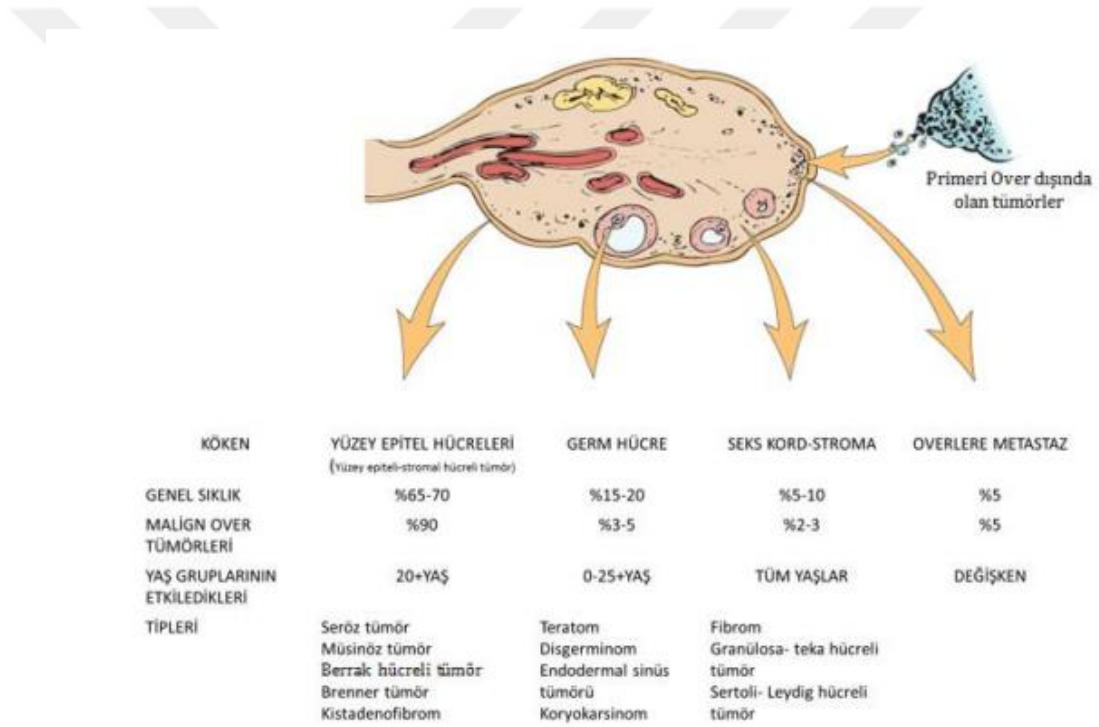
## **2.4. Malign Adneksiyel Tümörler**

### **2.4.1. İnsidansı ve Epidemiyolojisi**

Dünya Sağlık Örgütü Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu'nun 2008 yılı verilerine göre, her yıl 225.000 kadın over kanseri tanısı almakta ve 140.000 kadın bu hastalık nedeniyle ölmektedir (30). TC Sağlık Bakanlığı'nın 2013'te yayınladığı Sağlık İstatistikleri'ne göre, over kanseri jinekolojik maligniteler içerisinde en sık görülen ikinci kanserdir. Over kanseri, jinekolojik malignensiler içerisinde yüksek mortaliteye sahiptir. Yıllık insidansı 100.000'de 57 olarak bildirilmektedir.

Bir kadının yaşamı süresince over kanserine yakalanma riski %1,48 olarak hesaplanmaktadır (31).

Yeni geliştirilen tedaviler 5 yıllık sağkalım oranını arttırmasına rağmen, gelişmiş ülkelerde over kanseri halen jinekolojik maligniteler içerisinde en ölümcül olanıdır ve bu nedenle de jinekolojik onkolojide çok önemli bir yer tutmaktadır. 20 yaş altındaki kadınlarda görülen over malign tümörlerin %59'unu germ hücreli tümörler oluştururken, 50 yaş üzerinde görülen over malign tümörlerin %81'ini epitelyal over kanseri oluşturmaktadır. Overin malign tümörleri her yaşta görülebilmesine rağmen epitelyal over tümörleri daha çok ileri yaşlarda görülmektedir (32).



**Şekil 2: Over tümörlerinin histolojik tipleri ve sıklığı.**

#### 2.4.2. Etiyoloji ve Risk Faktörleri

Over kanseri riskini arttıran faktörler ileri yaş, nulliparite ve ailede over kanseri hikâyesinin bulunmasıdır (33). Erken menarş, geç menopoz, infertilite de önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 oranında azalttığı tahmin edilmektedir (34).

**Aile Öyküsü:** Over kanseri için en büyük risk faktörü aile öyküsü ve ilişkili genetik sendromlardır. Over kanseri olgularının yaklaşık %5-10'unda kalıtsal bir genetik yatkınlık vardır (35). Ailesel Over Kanseri Sendromları; Breast Cancer Type 1 (BRCA1) veya Breast Cancer Type 2 (BRCA2) genlerindeki germline mutasyonlar nedeniyle meydana gelen Herediter Meme-Over Kanseri Sendromu'nu ve DNA mismatch tamir genleri olan MLH1 ve MSH2'deki germline mutasyonlar nedeniyle meydana gelen Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu'nu içermektedir.

Herediter over kanserlerinin %90'dan fazlası BRCA1 veya BRCA2 gen mutasyonları ile ilişkilidir. Bu iki gen tümör supresör genlerdir ve otozomal dominant geçiş göstermektedir. BRCA ilişkili over kanserleri tipik olarak yüksek gradeli seröz kanserlerdir. BRCA1 mutasyonları %40-50, BRCA2 mutasyonları %20-30 risk oluşturmaktadır (36). Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri Sendromu (Lynch 2 Sendromu) da otozomal dominant olarak kalıtılmaktadır. Bu sendromda hastaların kolon, endometrium ve over kanserine yakalanma riski yüksektir. Bu sendromda gelişen over kanserlerinin %85'i clear cell, %10'u endometrioid ve %5'i indiferansiye tümörlerdir (37). Herediter over kanserli hastalarda hastalık daha erken yaşlarda gelişmektedir (38).

**Yaş:** Over kanseri insidansı yaşla birlikte artmakta, 50 yaş üzerinde en belirgin hale gelmektedir. Kademeli artış 70'li yaşlara kadar devam ederken 80 yaşın üzerinde bir düşüş göstermektedir (39, 40).

**İrk:** Beyaz ırktan kadınlar tüm ırk ve etnik gruplar arasında en yüksek over kanseri sıklığına sahiptir (41, 42). Kesin nedenleri bilinmese de, doğum sayısı ve jinekolojik operasyon oranlarındaki değişikliklerin ırksal farklılığa katkıda bulunabileceği belirtilmektedir (43).

**Doğum Sayısı:** Over kanserine karşı güçlü bir koruyucu faktördür ve bu korumanın düzeyi doğum sayısı ile birlikte artış göstermektedir (44). Doğum yapmamış kadınlarda over kanseri gelişme riski artmaktadır (45). Bu nedenle infertilite öyküsü olan kadınlar daha fazla risk altındadır. Ancak infertil hastalarda risk artışının gebeliğin sağladığı koruyucu etkilerin yokluğuna mı, yoksa infertilite

ile ilişkili patolojik koşullara mı bağlı olduğu tartışmalıdır (46). Ayrıca bazı çalışmalarda infertil hastalarda artmış bir over kanseri riski olmadığı da belirtilmektedir (47). Gebeliğin over kanserini riskini azaltıcı etkisi anovulasyona neden olması, gonadotropin salgılanmasını baskılaması ve progesteron düzeyini arttırması ile açıklanır (48).

**Menarş ve Menopoz yaşı:** Erken menarş ve geç menopoz over kanseri riskini arttırmaktadır (43). Bu durum daha fazla menstrüasyon döngüsü sayısının daha fazla ovulasyonla ilişkili olması ile açıklanabilmektedir (48).

**Laktasyon:** Birçok çalışma emzirmenin over kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (49, 50). İlk aylarda emzirme; pulsatil GnRH ve LH salgılanmasını tamamen inhibe ederek ovulasyonu baskılamakta ve böylece östradiol üretiminin azalmasına yol açmaktadır (51). Birkaç ay sonra ise, emzirme dönemi sonlanmasa bile ovuluar aktivite geri dönebilmektedir. Risk azaltıcı etkinin esas olarak ovuluar sessizliğe bağlı olduğunu destekleyecek şekilde, uzun süreli emzirmenin ek bir koruyuculuk sağlamadığı gösterilmiştir (44).

**Polikistik Over Sendromu (PCOS):** Düşük sayıda ovuluar döngüye sahip olmalarına rağmen PCOS olan kadınlarda over kanseri riskinin arttığı saptanmıştır (52). Bu hastalar, gonadotropin salgılanması ile ilgili anormal bir hipotalamik-pituiter düzenleme sergilemektedir. Artmış LH salınım frekansının, overlerin sürekli olarak LH tarafından uyarılmasına ve böylece artmış androjen sekresyonuna ve bozulmuş folliküler olgunlaşmaya yol açabileceği belirtilmektedir. PCOS'lu hastalardaki artmış over kanseri riski gonadotropin hipotezi ve androjen/progesteron hipotezi ile açıklanır (48).

**Oral Kontrasepsiyon:** Oral kontraseptif kullanımı over kanserine karşı koruyucu bir etkiye sahiptir. 5 yıl oral kontraseptif kullanımından sonra risk yaklaşık %50 azalmaktadır (her yıl yaklaşık %10-12). Kanserden koruyucu etki 10 yıla kadar kullanım süresiyle artmakta ve kullanım kesildikten sonra yaklaşık 15 yıl sürmektedir (53). Oral kontraseptiflerin over kanseri riskini azaltıcı etkisi ovulasyonu inhibe etmesine bağlı olabilir (48). Ancak ovülasyonu inhibe etmeyen, yalnızca progestin içeren oral kontraseptiflerin de over kanseri riskini azaltmada ovülasyonu

inhibe eden kontraseptifler kadar etkili oldukları konusunda çalışmalar bulunmaktadır (51). Oral kontraseptiflerin over kanserine karşı koruyucu etkisinin; GnRH'nin serbestleşmesi ve FSH, LH düzeylerinin baskılanmasına bağlı olduğu öne sürülmüştür (48).

**Endometriozis:** Endometrial stroma ve glandların uterin kavite dışında ektopik yerleşimi olarak tanımlanır. Ektopik endometrial dokunun implantasyonu; makrofaj aktivasyonu, sitokinlerde ve büyüme faktörlerinde artışı da içeren lokal inflamatuvar reaksiyon ile ilişkilidir (54). Endometriozisin retrograt menstruasyon yoluyla geliştiği, altta yatan inflamasyona katkıda bulunan, demir, hem gibi oldukça pro-oksidan faktörlerin pelvik kavite veya ovaryan endometrioma içine taşınmasına neden olduğu düşünülmektedir (55, 56). Over kanseri subtiplerinden berrak hücreli karsinom ve endometrioid karsinomun sıklıkla endometriozis ile ilişkili olduğu belirtilmektedir (43). Bu görüş, tüp ligasyonu ve histerektominin over kanserine karşı koruyucu etkisinin, özellikle endometrioid ve berrak hücreli karsinom için ortaya çıktığını gösteren çalışmalar tarafından desteklenmektedir (57). Endometrioid ve berrak hücreli over kanserleri endometriozis ilişkili kanserler olarak adlandırılırlar (58-60). Endometriozis ilişkili endometrioid ve berrak hücreli over kanseri hastalarında ARID1A (AT-rich interactive domain 1A) ve PIK3/AKT (Phosphoinositide 3-kinase catalytic alpha) mutasyonları görülür (61).

**Fertilite Tedavisi:** Bu tedavi, gonadotropin konsantrasyonunu arttırarak, overlerin uyarılmasına neden olan ilaçların kullanılmasını içermektedir (48). Over kanseri gelişimi ile ilgili olarak, hormonal fertilite tedavilerinin risk arttırıcı etkiye sahip olduğu bildirilse de (62) yapılan son çalışmalar bunu doğrulamamaktadır (47). Fertilite tedavisi sırasında, progesteron düzeyleri genellikle yüksek kalmaktadır, bu nedenle progesteron kuramının artmış bir over kanseri riski karşısında durabileceği belirtilmektedir (48).

**Coğrafik Dağılım ve Çevresel Faktörler:** Over kanseri riski Kuzey Amerika, Kuzey Avrupa ve İsrail gibi sanayileşmiş ülkelerde yaşayan kadınlarda artmış, gelişmekte olan ülkelere ve Japonya'da ise en düşük düzeydedir (43). Bu durumun bölgesel beslenme alışkanlıkları ile kısmen ilişkili olduğu düşünülmektedir. Obezite, yüksek nişasta veya yüksek yağlı diyet, sigara kullanımı, sedanter yaşam

tarzı gibi çeşitli faktörler over kanseri riskinde artış ile ilişkiliyken; günlük lif alımının artması, karoten, C ve E vitamini, doymamış yağ asitlerinin kullanımı ve fiziksel aktivite artışı over kanseri riskinde kısmen azalma ile ilişkilidir (63). Asbest maruziyeti over kanseri gelişiminde etkili olabileceği bildirilen bir çevresel faktördür (64). Tüp ligasyonu ve histerektominin alt genital sistemden yukarı doğru yükselen iritanların overlere ulaşmasını engelleyerek koruyucu etki oluşturduğu öne sürülmüştür (65).

### **2.4.3. Semptom ve Bulgular**

Over kanseri, ileri evre hastalık klinik olarak kesinleşene kadar kayda değer semptom ve bulgu vermediği için genellikle “sessiz katil” olarak tanımlanır. Bu bir yanlış anlamadır. Aslında hastalar tanı konmadan birkaç hafta önceden, hatta hastalığın erken evresinde bile semptomatiktir (60). Goff ve ark. 1500 over kanserli hastanın tanı öncesi başvuru nedenlerini inceledikleri çalışmalarında, hastaların % 95’inin çeşitli yakınmaları olduğunu belirtmişlerdir. Bunlar, abdominal ağrı %70, konstipasyon %50, üriner şikayetler %34 ve pelvik ağrı %26 olarak sıralanmıştır. Çalışmaya alınan hastaların % 70’i Evre III ve IV tanısı almıştır. Evre III olan hastaların % 11’i, Evre IIIIV olanların % 3’ü ise hiç bir yakınmalarının olmadığını belirtmişlerdir (66).

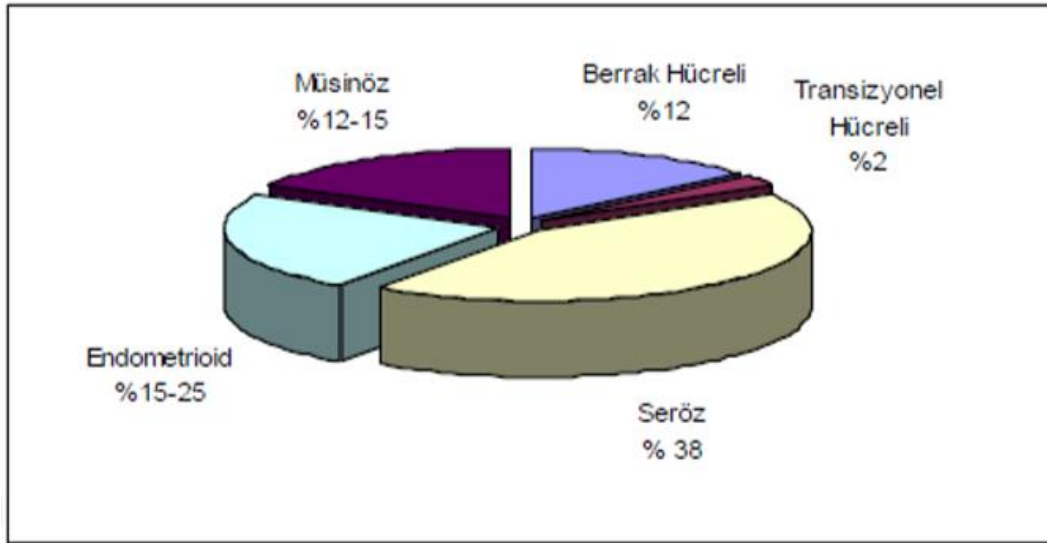
### **2.4.4. Histopatolojik Sınıflama**

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organdır. Bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır. Tüm malign over tümörleri, tümörlerin köken aldığı anatomik yapılara göre 3 ana gruba ayrılır: yüzeysel epitelyal-stromal, seks-kord stromal ve germ hücreli tümörler.

#### **2.4.4.1. Malign Epitelyal Over Tümörleri**

Over kanserlerinin en sık görülen türü epitelyal over tümörleridir (67). Malign epitelyal over tümörleri özellikle 50 yaşın üzerinde gözlenirler. Ortalama görülme yaşı 59, en sık karşılaşıldıkları yaş grubu ise 60-64’tür (68).

Epitelyal over kanseri sıklıkla kendine özgü tek bir hastalık olarak düşünülse, farklı histolojik tipleri (Şekil-2) farklı davranışlar gösterir. Yaygın olarak, iki ya da daha fazla hücre tipi karışmıştır. Her hücre tipi kendi içinde benign, borderline veya malign olarak sınıflandırılırlar. Epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %10-15'inin belirgin benign kistler ve belirgin invaziv karsinomlar arasında yer alan histolojik ve biyolojik özellikleri vardır. Bunları, borderline ya da düşük malign potansiyelli tümörler olarak da adlandırılırlar. Borderline tümörler her hangi bir yaşta gelişebildikleri halde, hastalar ortalama 40'lı yaşların ortasındadır. İnvaziv over kanseri olan kadınlardan 15 yaş daha gençtirler (69). Epitelyal over kanserinin tüm evrelerinde genel 5 yıllık sağkalım oranı %45'tir. Epitelyal over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım, lokalize (primer yerleşimi ile sınırlı) olgularda %92, bölgesel (bölgesel lenf nodlarına dağılmış) olgularda %72, uzak (kansere metastaz yapmış) olgularda %27, bilinmeyen (evrenmemiş) olgularda %22'dir (70).



**Şekil 3: Epitelyal Over Kanserinde Histopatolojik Tipin Dağılımı**

Histolojik olarak borderline tümörler, benign tümörlerden aşağıdaki özelliklerden en az iki tanesine sahip olmasıyla ayrılır: nukleus atipisi, epitel tabakalanması, mikroskopik papiller çıkıntılarının oluşumu, hücresel pleomorfizm ve mitotik aktivite. *İnvaziv tümörlerden farklı olarak stromal invazyonun yokluğu ile karakterizedir.* Seröz tümörlerin yaklaşık %15'i, müsinöz tümörlerin %10'u, endometrioid tümörlerin %20'si borderline'dır (69).

**Tablo 2: Epitelyal Over Kanseri Histolojik Sınıflaması**

**Seröz adenokarsinom**

**Müsinöz tümörler**

- Adenokarsinom
- Psödomiksoma peritonei

**Endometrioid tümörler**

- Adenokarsinom
- Malign miks mülleriyen tümör (karsinosarkom)

**Berrak hücreli adenokarsinom**

**Transizyonel hücreli tümörler**

- Malign Brenner tümörü
- Transizyonel hücreli karsinom

**Skvamöz hücreli karsinom**

**Miks karsinom**

**Andiferansiye karsinom**

**Küçük hücreli karsinom**

- **Seröz Epitelyal Kistadenokarsinom**

En sık görülen histolojik tiptir. Sıklıkla 45-65 yaş arasında görülürler. Bütün over tümörlerinin 1/3'ü ve bütün over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. Seröz tümörlerin %50'den fazlası 15 cm çapa ulaşmaktadır. %40- 60 vakada bilateraldir ve %85'i tanı sırasında over dışı yayılım göstermektedir. Tümör dokusunda solid alanlar, nekroz, hemoraji alanları, kist duvarına ve çevre dokuya adezyon izlenmektedir. Histolojik olarak endosalpingeal epitele benzerler. Nukleusta hafif polarite kaybı, strafikasyon, anizonükleozis ve hiperkromazi görülür. Seröz tümörlerde olguların %80'inde psammoma cisimcikleri adı verilen irregüler lamellar kalsifikasyonlar bulunmaktadır. İyi prognozla ilişkilidir ve primer odakta bulunurken metastaz bölgesinde bulunmazlar.

- **Müsinöz Epitelyal Over Kanseri**

Tüm epitelyal over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign olur. Ortalama çapları 18-20 cm'dir ancak daha büyük ebatlara ulaşabilirler. %10'dan daha azı bilateraldir. Koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir. Bu tümörler çok sayıda mitotik figürü olan atipik hücreler içerirler. Histolojik olarak endoservikal epitele benzerler. İnvaziv müsinöz over kanseri tümör içerisinde belirgin histolojik variabilite gösterir ve yaygın örnekleme gerektirir. Çoğu over müsinöz karsinomu intestinal tip hücreler içerdiğinden, histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistemin metastatik karsinomlarından ayırım yapılamayabilir. Primer over neoplazmları sıklıkla serozaya yayılmakta olup nadiren barsak mukozasına metastaz yaparlar. Fakat gastrointestinal sistem kaynaklı tümörler genellikle lenfatik vasküler yolla overleri istila eder.

- **Endometrioid Epitelyal Over Kanseri**

Histolojik olarak *endometriyal adenokarsinoma* benzemektedir. Olguların %20-30'unda primer endometriyal kanser eşlik eder. Eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Prognoz açısından metastatik tümör ayırımının yapılması önemli olduğundan bu ayırım kesinlikle yapılmalıdır. Sıklık açısından seröz tümörlerden sonra ikincidir (%15-25). %30-50 bilateraldir. Eş zamanlı over-uterus endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80, ovaryen endometrioid, berrak hücreli, müsinöz, seröz ve transisyonel hücreli kanserlerin endometriyum metastazı mevcut ise 5 yıllık sağkalım %40 dolaylarında olur (71). Endometrioid epitelyal over kanseri nadir de olsa endometrioid kanser, endometriozis zemininde gelişebilir (%10) ve bu durumlarda benign-malign geçişi izlenebilir (72).

- **Berrak Hücreli Over Kanseri**

Berrak hücreli over kanseri bütün over kanserlerinin %10'unu teşkil eder ve %40 bilateraldir. Berrak hücreli adenokarsinomlarda birçok temel histolojik tip vardır (tübülökistik, papiller, solid vs). Tümör, berrak hücreler ve çekirdeği sitoplazma üst sınırına yakın olan kabara çivisi hücrelerinden oluşmaktadır. Berrak

hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir. Bazı fokal alanlarda endometriozis ve endometrioid karsinom saptanabilir. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterustakine veya in utero dietilstilbestrol (DES) maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdendir (73).

- **Transizyonel Hücreli Over Kanseri**

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin 'low-grade' transizyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadırlar. Bu tümörler en sık müsinöz tümörler olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterebilir. Hastalık overle sınırlı ise prognoz iyidir. Ancak genelde hastalık ileri evrelerde tanı almaktadır. Daha agresiv olmalarına rağmen kemoterapi yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (73). Borderline transizyonel hücreli over tümörüne proliferen Brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

- **Skumöz Hücreli Karsinom:**

Tümörler nadir olarak primer skumöz hücreli karsinom olarak sınıflandırılırlar. Skumöz hücreli karsinomlar çoğunlukla matür kistik teratomların (dermoid kist) malign transformasyonundan kaynaklanmakta ve germ hücreli malign over tümörü olarak sınıflandırılmaktadır. Ayrıca overin endometrioid adenokarsinomlarında yaygın skumöz diferansiyasyon olabilir ya da primer serviks kanserinin metastazları da görülebilir (74).

- **Mikst Tümörler**

Mikst tümörler birden fazla histolojik tipi barındırırlar ve seröz epitelyal komponentin bulunması kötü prognostiktir. Yaygın kombinasyonlar; berrak hücreli-endometrioid veya seröz-endometrioid adenokarsinomlardır (74).

- **Indiferansiye Over Tümörleri**

Diğer histolojik gruplardan herhangi biri altında sınıflandırılmasını sağlayacak ayırt edici mikroskopik özelliği olmayan neoplazilerdir. Epitelyal neoplazilerin %10'undan daha azını teşkil ederler.

- **Küçük Hücreli Karsinom:**

Nadir görülen, aşırı derecede malign tümörlerdir. Hastaların büyük çoğunluğunda, tipik olarak genç kadınlarda (20'li yaşlarda) gelişen hiperkalsemik tip bulunur. Bu tümörlerin hemen hepsi tek taraflıdır ve 2/3'si ameliyattan sonra düzelen yüksek serum kalsiyum düzeyleri ile ilişkilidir (75). Pulmoner tip ise akciğer küçük hücreli karsinomuna benzer, yaşlı kadınlarda gelişir ve olguların yarısında hastalık bilateraldir (76).

#### **2.4.4.2. Malign Germ Hücreli Tümörler**

Malign germ hücreli tümörler, overin germinal hücrelerinden köken alır ve tüm over tümörlerinin üçte birini oluşturur. Dermoid kist olarak da adlandırılan matür kistik teratom, tüm germ hücreli tümörlerin %95'ini oluşturur ve iyi huyludur. Buna karşın, malign germ hücreli tümörler; malign over tümörlerinin %5'inden azını oluşturur ve disgerminom, yolk sak tümörü, immatür teratom ve daha az sıklıkla görülen grupları içerir. *Malign germ hücreli tümörleri epitelyal kanserlerden ayıran üç özellik vardır.* Birincisi, hastalar genellikle onlu yaşlar ya da erken yirmili yaşlar gibi erken yaşadılar. İkincisi, çoğu tanı sırasında evre I hastalığa sahiptir. Üçüncüsü, belirgin tümör kemosensitivitesi nedeniyle ilerlemiş hastalığı olanlarda bile prognoz çok iyidir (77).

Germ hücreli tümörler, embriyonik gonadların primordial germ hücrelerinden köken alan, histolojik olarak birçok farklı tümör tipinden oluşmaktadır.

**Tablo 3: Overin germ hücreli tümörlerinin sınıflaması (78).**

**Primitif germ hücreli tümörler**

- Disgerminom
- Yolk sak tümörü
- Embriyonel karsinom
- Poliembriyoma
- Non-gestasyonel koryokarsinom
- Mikst germ hücreli tümör

**Bifazik veya trifazik teratom**

- İmmatür teratom
- Matür teratom
  - Solid
  - Kistik (dermoid kist)

**Monodermal teratomlar ve matür kistik teratom ile birlikte olan somatik tip tümörler**

- Tiroid tümör grubu (struma ovarii)
- Karsinoid grup
- Nöroektodermal tümör grubu
- Karsinom grubu
- Melanositik grup
- Sarkom grubu
- Sebace tümör grubu
- Diğerleri

**Germ hücreli seks kord-stromal tümörler**

- Gonadoblastom
- Mikst germ hücre-seks kord-stromal tümör

• **Disgerminom**

Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilseler de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10-30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır (79). Gebelikte, seröz borderline tümörleri ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir (80). Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatür teratom veya endodermal sinüs tümörleriyle birlikte olabilir ve bu

olgularda prognozu daha malign olan diğer germ hücreli komponent belirler. %10-20 oranında çift taraflı olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik karşı over tutulumu vardır (80). Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum hCG ve LDH seviyeleri yükselebilir. Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır.

- **Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü**

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

- **Embriyonel Karsinom**

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

- **Poliembriyom**

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

- **Koryokarsinom**

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

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

- **Mikst Germ Hücreli Tümörler**

Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminom'dur. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler (81).

- **Gonadoblastom**

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

### **2.3.4.3. Malign Seks Kord Stromal Tümörler**

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

veya androjen fazlalığı bulguları ile başvururlar. Seks kord-stromal tümörler, tanı sırasında genellikle tek overde sınırlıdır. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler. Tanı sırasında erken evre hastalık ve küratif cerrahi nedeniyle prognozları mükemmeldir (77).

Overin seks kord-stromal tümörleri seks kord ve embriyonik gonadın mezenkimal hücrelerinden kaynaklanır.

**Tablo 4: Overin seks kord-stromal tümörlerinin sınıflaması (78).**

<p><b>Granüloza-stromal hücreli tümörler</b></p> <p><b>Granüloza hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Erişkin tip granüloza hücreli tümör</li><li>• Jüvenil granüloza hücreli tümör</li></ul> <p><b>Tekoma-fibroma grubu</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tekoma</li><li>• Fibroma</li><li>• Selüler fibrom</li><li>• Fibrosarkom</li><li>• Minör seks kord elemanlar içeren stromal tümör</li><li>• Sklerozan stromal tümör</li><li>• Taşlı yüzük hücreli stromal tümör</li><li>• Sınıflandırılmayan (fibrotekom)</li></ul> <p><b>Sertoli-stromal hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Sertoli-Leydig hücreli tümör grubu (androblastomlar)</li><li>• Sertoli hücreli tümör</li><li>• Stromal-Leydig hücreli tümör</li></ul> <p><b>Sınıflandırılmayan veya mikst hücreli tip seks kord-stromal tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anüler tübüllü seks kord tümör</li><li>• Gynandroblastom</li><li>• Seks kord-stromal tümör, sınıflandırılmayan tip</li></ul> <p><b>Steroid hücreli tümörler</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Stromal luteoma</li><li>• Leydig hücreli tümör grubu</li><li>• Steroid hücreli tümö</li></ul>
---

- **Granüloza Hücreli Tümörler**

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

- **Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler:** Granüloza hücreli tümörlerin %95'ini oluştururlar. Tümör çapı birkaç mm'den 20 cm'ye kadar değişebilir. Solid kıvamdadır, %5-8 oranında çift taraflı olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır – Call Exner cisimciği. Genellikle ilk tanı anında evre I tümörlerdir.
- **II. Juvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler:** Genellikle menarş öncesi kızlarda görülürler ve izoseksüel puberte prekoks ile birlikte dirler. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür. Olguların çoğu evre I'dedir.

- **Sertoli Hücreli Tümörler**

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

- **Leydig Hücreli Tümörler**

Oldukça nadir görülürler ve %80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya nonfonksiyoneldirler (82). 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. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır.

#### 2.4.5. Metastatik Tümörler

Tüm over tümörleri içerisinde %5-30 oranında görülürler ve %75 oranında çift taraflıdır. Overe metastaz, genellikle komşu organlardan doğrudan, hematogen, 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 appendiks tümörleri gelir. 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.

- **Krukenberg tümörü**

Gastrik kanserin over metastazı ilk kez 1896'da Friedrich Ernst Krukenberg tarafından gözlenmiştir. Daha önce, tüm metastatik over kanserlerine Krukenberg tümörleri deniyordu; bununla birlikte, Novak ve Gray, herhangi bir karışıklığın ortadan kaldırılması için yeni teşhis kriterleri oluşturdu. Buna göre, *overin yoğun fibroblastik stromasında müsin salgılayan taşlı yüzük hücreli tümörü Krukenberg tümörü* olarak adlandırılır (83). Overin primer taşlı yüzük hücreli tümörü ve Krukenberg tümörleri morfolojik olarak birbirine benzeyebilir, bu nedenle ayırıcı tanı zorlaşmaktadır. İmmunohistokimyasal değerlendirme, primer over kanseri ve metastatik over kanseri arasındaki ayırıcı yararlı olabilir. Metastatik gastrointestinal kanser tanısında sitokeratin (CK) 7 negatif / CK20 pozitif veya CK7 pozitif / CK20 pozitif immunofenotip (özellikle CK20 pozitifliği) kullanılır. Ayrıca mide müsin geni MUC5AC için pozitif boyama metastatik mide kanseri tanısında primer over adenokarsinomasından ayırma yapmak için önemlidir (84).

- **Primer Peritoneal Karsinom**

Tipik epitelyal over kanseri yaklaşık %15'i, aslında pelvis ve batin periton örtüsünden de novo oluşan primer peritoneal karsinom'dur. Bu tümörler, klinik ve histolojik olarak epitelyal over kanserlerinden ayırt edilemez. Ancak, bir kadında Bilateral Salpingo-Oofektomi yapıldıktan yıllar sonra primer peritoneal karsinom

gelişebilir. Papiller seröz tip, en yaygın varyanttır, fakat diğer histolojik tiplerden herhangi birisi de olasıdır. Genelde evreleme, tedavi ve primer peritoneal karsinomun prognozu epitelyal over kanseriyle aynıdır. Başlıca ayırıcı tanı malign mezotelyomadır (85).

#### **Overler varken primer peritoneal karsinom tanısı için kriterler (85):**

1. Her iki over de normal boyutta olmalı ya da benign bir olayla büyümüş olmamalı.
2. Ekstraovaryan bölgelerdeki tutulum, overlerden herhangi birisinin yüzeyindeki tutulumdan daha büyük olmalı.
3. Over tümörü tutulumu, stromal invazyon olmadan over yüzeyi epiteli ile sınırlı olmalı ya da 5X5mm'den daha küçük tümör buyutu ile kortikal stromayı tutmalıdır.

#### **• Metastatik Meme Karsinomu**

Meme kanseri tümörleri overe sık metastaz yapan tümörler arasında yer alır. Meme kanserli olguların otopsi serilerinde %10 oranında ve terapötik ooferektomi materyallerinin yaklaşık yarısında over tutulumu bildirilmektedir, ancak bunlar sadece mikroskopik metastazlardır. Overe duktal meme karsinom metastazlarında, overin primer endometrioid adenokarsinomu ve az diferansiye seröz karsinomu ile ayırıcı tanısı da önemlidir. Overe lobüler meme karsinom metastazlarında, granüloza hücreli tümör, lenfoma, granülositik sarkom ve karsinoid tümör ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (86).

#### **• Metastatik appendiks karsinomu**

Ovaryan metastazların %1-2'sini oluştururlar. Genellikle bilateraldir, tek taraflı ise sağ over tutulumu sıktır. Appendiks karsinomlarının overe metastazlarında, taşlı yüzük hücreli tip, intestinal tipte adenokarsinomlar ya da goblet hücreli/müsinöz karsinoid tümör şeklinde mikroskopik patternler görülebilir. En sık görülen ise taşlı yüzük hücreli olanıdır (86).

- **Metastatik pankreas, safra kesesi ve safra yolları tümörleri**

Pankreas, safra kesesi ve safra yollarının müsinöz karsinomlarının overe metastazları histolojik olarak primer over müsinöz adenokarsinomları ve müsinöz “borderline” tümörler ile büyük benzerlik gösterirler. Ayırıcı tanıda immünohistokimyasal belirteçler (CK7, CK20, CDX-2, SMAD-4, CEA, MUC 2, MUC5AC) kullanılır (86).

- **Metastatik kolon tümörleri**

Overe metastaz olguların %28-35’ini oluşturur. Overin metastatik kolon tümörlerinde sıklıkla, primer ve sekonder tutulumlar senkronize olarak gözlenir. Kolon adenokarsinomların overe metastazı, overin primer endometrioid ve müsinöz karsinomları ile karışabilir (86).

- **Metastatik Ürogenital Sistem Tümörleri**

Üriner sistemin değişici epitel hücreli karsinom metastazı ile overin primer değişici epitel hücreli karsinomunun ayırıcı tanısında, özellikle Brenner komponentini içermediğinde sorun yaratabilir (86).

#### **2.4.6. Evreleme**

Overin kanseri, cerrahi olarak evrelenir. Over kanserinin International Federation of Gynecologists and Obstetricians (FIGO) tarafından yenilenen evrelemesi Tablo-5’da gösterilmiştir (87).

**Tablo 5: Over Kanseri Evrelemesi, FIGO-2014 (87)**

<p style="text-align: center;"><b>EVRE I: TUMÖR OVERLERDE SINIRLI</b></p> <p><b>IA:</b> Tümör bir overde sınırlı, kapsül intakt, yüzeyde tümör yok, peritoneal yıkantılar negatif. <b>IB:</b> Tümör iki overde sınırlı, kapsüller intakt, over yüzeylerinde tümör yok, peritoneal yıkantılar negatif. <b>IC:</b> Tümör bir ya da iki overde sınırlı</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- IC1: Cerrahi sırasında spillaj (cerrahi sırasında kapsül rüptürü)</li><li>- IC2: Cerrahiden önce tümör kapsül rüptürü ya da overyan yüzeyde /yüzeylerde tümör mevcudiyeti</li><li>- IC3: Asit ya da peritoneal yıkantı sıvılarında malign hücreler</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>EVRE II: PELVİK GİRİMİN ALTINDA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE, TUMÖR BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMAKTA YA DA PELVİK GİRİMİN ALTINDA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE PRİMER PERİTONEAL KANSER</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>IIA:</b> Uterus üzerinde ve/veya fallop tüplerinde tümöral implantlar ve/veya tümöral yayılım</li><li>- <b>IIB:</b> Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Evre III: PELVİS DIŞINDAKİ PERİTONA YAYILIMIN SİTOLOJİK YA DA HİSTOLOJİK OLARAK TEYİT EDİLDİĞİ DURUMLARDA TUMÖRÜN BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMASI HALİ VE/VEYA RETROPERİTONEAL LENF NODU TUTULUMU</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>IIIA:</b> Pozitif retroperitoneal lenf nodu ve/veya pelvis dışına mikroskobik metastazlar<ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>IIIA1:</b> Pozitif retroperitoneal lenf nodları<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>IIIA1(i):</b> Metastaz ≤10mm</li><li>• <b>IIIA1(ii):</b> Metastaz &gt;10mm</li></ul></li><li>▪ <b>IIIA2:</b> Pelvik girimin üzerinde mikroskobik ekstrapelvik peritoneal tutulum ±pozitif retroperitoneal lenf nodu. Karaciğer/dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.</li></ul></li><li>- <b>IIIB:</b> ≤2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskobik, metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak / karaciğer kapsülüne yayılımı da kapsar.</li><li>- <b>IIIC:</b> &gt;2 cm ekstrapelvik, peritoneal makroskobik, metastaz ± pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak / karaciğer kapsülüne yayılımı da kapsar.</li></ul>
<p style="text-align: center;"><b>Evre IV: PERİTONEAL METASTAZLAR DIŞINDAKİ UZAK METASTAZLAR</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- <b>IVA:</b> Pozitif sitoloji ile beraber plevral effüzyon</li><li>- <b>IVB:</b> Hepatik ve/veya dalak parakimal metastazlar, ekstraabdominal organlara metastaz (ingüinal lenf nodları ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını da içerir).</li></ul>

### 2.4.7. Over Kanseri Prognozu

5 yıllık sağ kalım ortalama %45 iken, erken evre over kanserinde %92, evre 3 kanserde %27, evre 4 kanserde %22'dir. Bu nedenle tanı anında evre önemlidir. Bu nedenle prognozda Federation of International Gynecology and Obstetrics (FIGO) evrelemesi ve uzak metastaz varlığı önemlidir (88).

Amerika Ulusal Kanser Enstitüsü (NCI) 'nın belirlediği Over Kanseri İçin Prognostik Faktörler;

- Genç yaş
- İyi performans durumu
- Müsinöz ve berrak hücreli'den farklı hücre tipi
- İyi diferansiye tümör
- Herhangi bir debulking cerrahiden önce küçük tümör hacmi
- Asit yokluğu
- Primer sitoredüktif cerrahiden sonra küçük rezidü tümör

Fakat tüm İyi prognostik faktörlere ve tedavi yeniliklerine rağmen over kanserinde artmış nüks ve relaps ihtimali bulunmaktadır (88).

## 2.5. ADNEKSİYEL KİTLELERİN TANISI

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

American Collage of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) rutin tarama önermemektedir. Çünkü yüksek yanlış pozitif oranlar belirgin hastalığı olmayan kadınları kabul edilemez miktarda invaziv işlemlere maruz bırakmaktadır. Herediter over kanseri sendromu tanısı almış kadınlarda, ACOG 30 ile 35 yaşları arasında veya

ailesinde en erken ilk over kanseri tanısı alınan yaştan 5-10 yıl önce CA 125 ve TV-USG ile taramayı önermektedir (89).

### **2.5.1. Pelvik Muayene**

Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000'dir (90). Over kanserinin ilk aşamada bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenapozal dönemde palpable over, kanserin belirtisi olabilir. Rutin pelvik muayene ile az sayıdaki asemptomatik olguda, over kanserinden şüphelenilse de, tanı için önemli bir yoldur. Bulgular, kitlenin varlığı, cul-de-sac'da nodularite ve rektovajinal septumun tutulumudur. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür.

### **2.5.2. Ultrasonografi (USG)**

Adneksiyel patolojilerin değerlendirilmesinde yüksek çözünürlüğe sahip konvansiyonel ultrasonografi, özellikle seksüel yönden aktif kadınlarda kullanabildiğimiz transvajinal probu ile halen etkin ve pratik bir yöntem olarak yerini korumaktadır. Rahat ulaşılabilirliği, hasta toleransının yüksek oluşu, düşük maliyet ve takip açısından kullanım sıklığının problem yaratmaması bu yöntemi avantajlı hale getirmiştir. Özellikle abdominal probun transvajinal ile birlikte kullanılabilir oluşu hem pelvik hem de abdominal komponenti olan vakaların değerlendirilmesinde doğru bilgiler elde edilmesine yardımcı olmaktadır. Ancak kitlenin davranış paterninin belirlenmesinde ultrasonografinin en önemli sınırlayıcı tarafı özellikle premenopozal kadınlarda, spesifitenin zayıf olması ve düşük pozitif prediktif değeri olarak karşımıza çıkmaktadır. Endometrioma, kanamalı over kistleri, dermoid kist ve apse oluşumları gibi pek çok benign hadise gri skala ultrasonografi ile şüpheli yapılar şeklinde yorumlanmaktadır.

Transvajinal ve/veya transabdominal ultrasonografi yöntemi ile kitlenin boyutu, karakteristiği (kistik, solid veya her ikisi), kompleksitesi (internal septum, papiller projeksiyon gibi), abdominal veya pelvik assit varlığı değerlendirilebilir (91).

Transvajinal ultrasonografi ile adneksiyal kitlenin duvar, septa ve iç yapısı ile ekojenitesine dayanan skorlama sistemi ile benign-malign over kitle ayırımında duyarlılık %100, özgüllük %83 olarak belirlenmiştir (92, 93).

Ultrasonografide 3 mm'den kalın septa yapısı, papiller projeksiyonlar, solid komponent, irregüler sınırlar, assit ve bilateralite varlığı malignite açısından önemli bulgular arasında sayılmaktadır (94).

Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir (95).

Sassone ve ark'ı 1991 yılında, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. Skorlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur (96). Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

DePriest ve ark'ı tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skorlama sistemi önermişlerdir. Sassone ve ark'ından farklı olarak burada septanın özellikleri majör komponent değildir. Bu yeni skorlama sisteminin duyarlılığı %89, PPD ise %46 bulunmuştur (97).

Ueland ve ark'ı, DePriest ve ark'nın geliştirdiği morfolojik skorlama sistemine septa kalınlığı, diffüz ekojenite ve tümör dışı serbest sıvı kriterlerini ekleyerek 442 adneksiyal kitleyi değerlendirmiş ve daha sonra bunların 371'ini Renkli Doppler Ultrasonografi ile incelemişlerdir. Morfolojik skorlama sisteminin duyarlılığı %98, özgüllüğü %80, PPD %40, NPD %99 ve doğru tanı koyma oranı %82 bulunmuştur.

Kitlenin morfolojik yapısına bağılı olarak kanser riskinin belirlmesine yönelik pek çok skorlama sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, skorlama kriterlerinin sistemler arasında çok fazla değişiklik göstermesi nedeniyle başlangıçta benign-malign güçlü bir yol gösterici olabileceği düşünölen bu sistemlerin son yayınlarda güvenilirliğinin sanıldığı kadar yüksek olmadığı vurgulanmaktadır (98, 99). Ancak tek başına ultrasonografi indeksleri kullanılarak sonuca varılamayacağı, bu bulguların mutlaka muayene bulguları ve diğer laboratuvar testleri ile desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

### **2.5.3. Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUS)**

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılan bir başka yöntem Doppler ultrasonografidir. RDUS, kan akım patternini incelemek için kullanılır. Bu yöntem tümöral dokuda artan yeni damar oluşumundan dolayı meydana gelen yüksek debili ve düşük dirençli kan akımlarının ölçümüne dayanmaktadır.

Tümör nedeniyle oluşan yeni damarların tunika mediasi yoktur. Yeni oluşan damarlar tümörün merkezindedir. Ancak tümörün periferinde mikroskopik arteriovenöz şantlar vardır. Tüm bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar. Resistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nin 1'den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (100). Ayrıca diastol akım eğrisindeki normalde olan çentiğin kaybolması da malignite lehine bir bulgudur (101-103).

- Pulsatilite index < 0.4
- Rezistans index < 1.0

RDUS Sensitivite %61–%81 Spesifite %84–%95

Doppler + USG ile Morfoloji Benign- Malign Ayrımı:

- Sensitivite %79–%91
- Spesifite %80–%97

Kan akımı hakkında bilgi veren Doppler ultrasonografi malignite tanısında önemli bilgiler verebilir (104). Ancak retrodüktif çağdaki olgularda ovulasyonun (ve korpus luteum) yanlış değerlendirmelere yol açmaması için inceleme siklusun 6-7. günü yapılmalıdır (105).

Premenopozal kadınlarda menstrüel siklus sırasında, düşük dirençli vaskülarite varlığı nedeniyle maligniteyi taklit edebileceğinden bu dönemde dikkatli olmak gerekir. PID ve endometriozis de maligniteye benzer bulgular olabilir. Premenopozal duyarlılık-özgüllük %80 ve %67 iken, postmenopozal %93 ve %83'tür (105-108).

Ultrasonografideki teknik gelişmeler ile hastaların değerlendirilmesi daha rahat yapılmakla birlikte, yeni eklenen 3 ve 4 boyutlu teknolojilerin, adneksiyel kitlelerin ayırımı konusunda, henüz 2 boyutlu teknolojilere üstünlüğü gösteren kanıtlar mevcut değildir. Üç boyutlu ultrasonografi ile vasküler yapıların daha net incelenebilmeye başlanması sayesinde, malign vakalarda tespit edilen ve bazı yayınlarda 'kaotik' (karmakarışık) vasküler yapılar olarak ifade edilen damar mimarisinin benign-malign ayırımında yol gösterici olabileceğine dair umutlar mevcuttur (109).

#### **2.5.4. Tümör Belirteçleri**

Tümör belirteçleri, tümöral doku tarafından salgılanan hormon, enzim, immünoglobülin, protein veya metabolitlerdir. Bu belirteçlerin o dokuya özgü, ölçülebilir ve var olan doku ile pozitif korelasyon göstermesi gerekmektedir. İdeal belirtecin %100 duyarlılığa ve %100 özgüllüğe sahip olması gerekmektedir. Aynı zamanda minimum yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlere sahip, uygun maliyetli ve tedaviye yanıtı gösterebilecek nitelikte olması gerekmektedir. Adneksiyel kitleler için henüz bu şartlara uygun bir tarama testi bulunmamışsa da bazı belirteçlerin klinikte yaygın kullanımı söz konusudur (110). Son zamanlarda yapılan çalışmalarda tek bir tümör belirtecinden ziyade belirteçlerin birlikte kullanımı tartışılmaktadır. Bu sayede invaziv girişime gerek kalmadan doğru tanı koyma şansını arttırmak amaçlanmaktadır.

- **Kanser Antijen 125 (CA-125)**

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından 1981 yılında bulunmuş ve bu tarihten itibaren over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (111). Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin çölemik epiteli, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır (112). CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü bulunmaktadır. Bunlar adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavisinin izlemi, negatif second look laparotomi yönünden öngöründe bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir.

İnsan vücudunda 20 günden fazla yarılanma ömrüne sahip olan belirteç 125. denemede bulunduğundan CA-125 adını almıştır. CA-125 serum seviyesinin 35 U/ml'nin altında olması normal kabul edilir. İlerlemiş evre over kanseri olan kadınların serumlarında % 80 oranında yükselmiş olarak bulunur (113). Fakat CA-125'in tarama testi olarak kullanımı için bazı sınırlamalar vardır. Erken evre over kanserlerinin %50'sinden azında yükselmiş olarak bulunur (114). Aynı zamanda serum CA-125 yüksekliğinin over kanserinde spesifisitesi düşüktür. Birçok benign ve başka malign nedenlerden dolayı da yükselebilir.

Adneksiyel kitlesi bulunan postmenapozal 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. CA-125 ultrason ile kombine edildiğinde veya seri olarak takip edildiğinde daha yüksek özgüllük elde edilebilir (115).

CA-125 düzeylerini yorumlamak için istatistiksel bir algoritma geliştirilerek Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) duyarlılık arttırılmıştır. Bu durum, over kanseri olmayan kadınlardaki CA-125 düzeylerinin sabit kalırken veya azalırken, malignite ile ilişkili düzeylerin yükselme eğiliminde olmasıyla ilgili bulgulara dayandırılmaktadır. Algoritma, bireyin her yeni CA-125 ölçümünden sonra güncellenmekte ve hesaplanan riske göre tarama işlemlerini önermektedir. Normal

riskli kadınlar için yıllık CA-125 ölçümü önerilirken, yüksek riskli kadınlar USG'ye yönlendirilmekte, orta riskli kadınlar birkaç ay içinde tekrar CA-125 ölçümü için yönlendirilmektedir. 50 yaş üzeri 13.582 postmenapozal kadında yapılan randomize kontrollü bir çalışmada primer invaziv Epitelyal over kanseri için ROCA ile %99,8'lik bir özgüllük ve %19'luk bir PPV değer elde edilmiştir (116).

- **Kanser Antijen 15-3 (CA 15-3):**

Glikoprotein yapıdaki CA 15-3 daha çok meme kanseri tanı ve takibinde kullanılmaktadır. Özellikle meme kanserinin metastazı varlığında çok daha fazla yükselen CA 15-3 over kanseri hastalarında %57-71 oranında yüksek bulunmuştur. Tek başına kullanımında ziyade CA 125 ile birlikte kullanılmaktadır (117).

- **Kanser Antijen 19-9 (CA 19-9):**

Lewis kan grubu antijeninin bir parçasıdır. Asıl kaynağı gastrointestinal kökenli kanserlerdir. Ancak over kanserinin müsinöz tiplerinde %80, müsinöz olmayan tiplerinde ise %25 civarında yüksek bulunmuştur. CA-125 ile birlikte kullanıldığında borderline ovaryan tümörlerin tanısında faydalıdır (118).

- **Alfa-Fetoprotein (AFP)**

AFP, normalde fetal dolaşımında bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP'nin artması beklenmez. Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır (119). Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP seviyesi ile tümör evresi arasında ilişki vardır. Cerrahi öncesi ve sonrasında AFP seviyelerinin takibi cerrahi tedavinin yeterliliğini, tıbbi tedavinin etkinliğini, metastazların var olup olmadığını ve nüks varlığını göstermektedir. Bu iki nadir tümör dışında AFP seviyeleri primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artabilir (119).

- **Human Chorionic Gonadotropin ( $\beta$ -hCG)**

Gebelikte sinsityotrofoblastlar tarafından sentezlenir. Koryokarsinom ve embriyonel karsinomda serum seviyeleri artmıştır. Aynı zamanda gestasyonel trofoblastik hastalıkların neredeyse tümünde  $\beta$ -hCG seviyeleri artış gösterir. Evre 1'den evre 4'e kadar germ hücreli over tümörü tanılı 113 hastada yapılan retrospektif bir çalışmada  $\beta$ -hCG ve AFP seviyelerindeki yüksekliklerin genel sağkalım için önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır (120).

- **Karsino-Embriyonik Antijen (CEA)**

Glikoprotein yapısındaki bu belirteç tümör hücre membranından kana salgılanır. İlk olarak kolon kanserinde saptanan CEA'nın mide, akciğer, pankreas, meme ve over kanserinde arttığı saptanmıştır. CA-125'in aksine adneksiyel kaynaklı benign hastalıklarda ve fizyolojik değişimlerde yükselmez (121). Tek başına kullanımından ziyade CA-125 ile beraber kullanımı tercih edilmektedir. Tarama testi olarak kullanılmayan CEA tedavi sonrası izlem ve nüks takibinde kullanılmaktadır.

- **Human Epididymis Protein 4 (HE-4)**

İlk olarak distal epididimal duktusta tanımlandığı için sperm maturasyonunda fonksiyonu olduğu düşünülen HE-4'ün, over, akciğer, endometrium, meme kanseri, transizyonel hücreli kanser ve mezotelyoma için potansiyel bir belirteç olduğu gösterilmiştir (122). HE-4'ün serum seviyelerinin özellikle seröz ve endometrioid tip over kanserlerinde yeterli düzeyde yükseldiği saptanmıştır. Drapkin ve ark. çalışmalarında HE-4 proteininin seröz over kanserlerinin %93'ünde, endometrioid over kanserlerinin %100'ünde yükselirken; berrak hücreli tipte %50 arttığını belirtmişlerdir (123). Benign jinekolojik hastalıklarda yükselmemesi ve menstrüel siklustan etkilenmemesi, HE-4'ün endometriozis ile malign over tümörlerinin ayırımında CA-125'e göre üstün özelliği olarak belirtilmiştir (122).

### **2.5.5. Bilgisayarlı Tomografi (BT)**

Bilgisayarlı tomografi'nin rutin olarak pelvik kitlelerin tanısında kullanılması önerilmemektedir. Bu her iki görüntüleme yönteminin adneksiyel kitlelerin tanısında ve değerlendirilmesinde sensitivite ve spesifitesinin ultrasonografiye göre daha üstün

olmasının yanında özellikle preoperatif hastalığın yaygınlığının ve komşu organ tutulumunun değerlendirilmesinde over dışı pelvik kitlelerin incelemesinde kullanılması önerilmektedir. Parametrium BT’de net gözlenir. BT over maligniteli olgularda tanı ve evrelemede kullanılmakla beraber, adneksiyal kitlelerin tanısında MRG’ye göre daha sınırlı değeri vardır (124). BT, oral kontrast madde kullanılarak barsak anslarının işaretlenmesine ve böylece peritoneal mezenterik implantların, primer tümörün ve lenfadenopatilerin saptanmasına olanak verir. Diyaframının ve kalın bağırsak mezenterinin tümör tutulumu suboptimal sitoredüksiyonun en güvenilir BT’de değerlendirilebileceği gösterilmiştir (125). USG ve MRG’ye göre avantaj sağlar. Ancak çalışmalar, evrelemede diğer yöntemlerden üstün olduğunu göstermemekte olup, MRG’nin daha iyi olduğunu belirten çalışmalar mevcuttur (126-128).

Bazı çalışmalarda, BT, hangi hastanın optimal şekilde cerrahi olarak debulking yapılabileceğini (2 cm’den büyük tüm tümör nodülleri kaldırılabilir) belirlemede makul bir doğruluk gösterdiğini ortaya koymuştur (129, 130).

### **2.5.6. Manyetik Rezonans Imaging (MRİ)**

MRI yüksek kontrast doku rezolüsyonu ile kadın genital sisteminde doku karakterizasyonuna olanak sağlamasıyla adneksiyal kitle tanısında USG ve BT’nin önüne geçmektedir (131). MRI’nin pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. Yeterli pelvik MR görüntüleme değerlendirmesi için, görüntüler en az iki düzlemde elde edilmelidir. T1 ve T2 ağırlıklı görüntülerin elde edilmesi, pelvik anatominin tanımlanmasında ve doku karakterizasyonunda temel önemdedir (132-134).

T1 ağırlıklı sekanslar çok iyi yumuşak doku kontrastı ve uzaysal rezolüsyon sağlayarak anatomik değerlendirme için olanak sağlar. T2 ağırlıklı sekanslarda ise patolojik sinyal intensite değişiklikleri ayırt edilir. Yağ (teratom), kanama (endometrioma) ve müsinöz sıvılar T1A görüntülerde hiperintens olmaları ile tanınabilirler. Fibrozis-düz kas T1 ve T2A kesitlerde düşük sinyalli görüldüğünden,

leimyomlar, fibroma, fibrotekoma, kistadenofibrom, Brenner tümör ve kronik pelvik abse duvarında tipik olarak saptanabilirler (135).

MRI'nin USG'ye göre bir diğer önemli avantajı, multisekans ve multiplanar özelliği nedeni ile pelvik kitlenin orijinini belirleyebilmesidir. Malignite için klinik olarak görece düşük risk taşıyan, ancak kompleks sonografik özellikleri bulunan kitlelerde, MRI'dan büyük ölçüde fayda görülebilir (136).

MRI iv kontrastlı uygulanmalıdır, bu şekilde nekroz varlığı, papiller uzanımlar, solid kısımlar, septalar, peritoneal ve omental implantlar ortaya konabilir. Benign epitelial tümör destekleyen bulgular; 4 cm'den küçük olması, duvar kalınlığı 3 mm'den az olması, içinde solid alan papiller projeksiyon olmaması, assit, peritoneal tutulum ve lenfadenopati izlenmemesidir (137).

Malignite için primer MRI kriterleri; solid kitle ya da komponent, 3 mm'den kalın duvar, 3 mm'den kalın septa ve/veya vejetasyon ve nodularite içermesi, solid kısımlarda nekroz varlığıdır. Maligniteye eşlik eden kriterler; peritoneal, omental, mezenterik tutulum, asit, adenopati varlığıdır. Bu kriterlerle duyarlılık %91-100, özgüllük %91-92'dir (138, 139).

MRI'nin dezavantajları, başlıca incelemenin yapıldığı cihazın manyetik alan gücü ve tekniğin yarattığı etkenlere bağlıdır. Bunların başında da üzerinde kalp pili, nörostimülatör, infüzyon pompası gibi aygıtları taşıyan hastalar üzerinedir. Bu cihazlar manyetik alandan etkilenerek işlev göremez hale gelecek ve hastanın hayatını tehlikeye sokabileceklerdir. Aynı şekilde ana manyetik alan ve Radyo-Frekans dalgalarından etkilenerek ısınan, yerinden oynayabilen ve yumuşak dokularda yanıklara yol açabilecek sabit metal protezli, anevrizma klipli olgularda da MRI kontrendikedir (140).

### **2.5.7. Kombine Pozitron Emisyon Tomografisi Ve Bilgisayarlı Tomografi (PET/BT)**

**Pozitron emisyon tomografisi (PET);** pozitron yayan radyofarmasötiklerin uygulanmasını takiben radyoaktif maddenin dağılım ve kinetiğinin görüntülenmesini içeren noninvaziv bir görüntüleme yöntemidir ve sıklıkla lezyonların anatomik

lokalizasyonunun yapılabilmesi amacıyla tomografi ile birlikte kullanılmaktadır (141).

**PET/BT;** primer olarak maliyeti nedeniyle over kanser tespiti için tercih edilen bir teknik olmasada, PET / BT tedavi planlamasında ve takipte genişleyen bir rol oynamaktadır. Doğru evrenin öngörülmesi için, kontrastlı BT'ye PET eklenmesi doğruluğu iyileştirdiği gösterilmiştir (142, 143).

PET/BT'nin onkolojide başlıca kullanım alanları cerrahi sonrası nükslerin değerlendirilmesi, tümörün progresyon ve regresyonunun değerlendirilmesi, radyasyon nekrozu ile rezidü tümöral doku ayrımının yapılabilmesi, tümörün tedaviye yanıtının belirlenmesi, primeri bilinmeyen tümörlerde primer odak ve metastatik odakların ortaya konulması şeklinde sıralanabilir (144-146). Ovaryan kanserlerde PET/BT tedavi sonrası kontrollerde, serum CA-125 değeri yükselen, BT'si normal veya şüpheli olgularda, klinik bulguları nüksü düşündüren ancak CA-125 ve BT sonuçları normal veya şüpheli olgularda, CA-125 yükselen, BT patolojik olgularda hastalık yaygınlığını değerlendirerek tedavi planlanması amacıyla ve tedaviye cevabın değerlendirilmesi şeklinde özetlenebilir (147, 148).

Malign ile benign tümör ayırımında etkinliği yüksektir. Sensitivite %100, spesifite %92, cerrahi evreleme ile %70-80 uyumlu sonuçlar verir. %15 hastada beklenmeyen abdomen dışı LN metastazı saptanabilir. Primer tedavi yaklaşımı değişebilir. %4 hastada eşzamanlı 2. primer kanser saptanabilir (149).

### **2.5.8. Adneksiyel Kitlelerde Benign/Malign Ayırımı İçin Önerilen Yöntemler**

Benign ve malign kitleler arasındaki ayırımın doğru yapılması gereksiz cerrahiden kaçınmak için önemlidir, aynı zamanda malignite tanısı konulan hastanın tersiyer bir merkezde daha profesyonel sağlık hizmeti almasını sağlayacaktır (150, 151). Ayrıca multidisipliner ekibe sahip kurumlarda jinekolojik onkologlar tarafından tedavi edilen over kanseri hastalarında, daha az komplikasyon ve daha iyi sağkalım oranları gözlenmiştir (152). CA-125'in düşük sensitivite ve spesifitede olması nedeniyle pelvik kitlesi olan bir kadının tanısının ve malignite olasılığının daha doğru değerlendirilmesi için farklı belirteç arayışı devam etmektedir (153).

Ayrıca bir pelvik kitlenin doğasının tespit edilmesinde USG'nin performansı, uygulayıcının deneyimine ve becerisine oldukça bağlıdır (154).

Jacobs ve ark. (155) CA-125, USG ve menapoz etkenini birleştirerek %85 duyarlılık ve %97 özgüllük ile pelvik bir kitlenin malignite potansiyelini tahmin edebilen bir "Malignite Riski İndeksi (Risk of Malignancy Index, RMI)" geliştirmişlerdir. Pelvik kitlelerin triyajında kullanılan risk skorlarının değerlendirildiği bir analizde, Risk of Malignancy Index (RMI)'in maligniteyi öngörmeye en iyi model olduğu ve tercih edilebileceği bulunmuştur (156). RMI, serum CA-125 değeri, ultason ile over morfolojisinin değerlendirilmesini ve menapoz durumunu kombine etmektedir (155).

Food and Drug Administration (FDA) over kanseri riskinin değerlendirilmesi için kullanılan iki algoritmayı onaylamıştır. Bunlardan biri olan "Over Malignite Riski Algoritması (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, ROMA)" over kanseri riskini hesaplamak için, CA125 ve HE4 konsantrasyonlarına ek olarak, menapoz etkenini kullanan kantitatif bir testtir. Premenapozal ve postmenapozal hastalar için belirlenmiş 2 farklı denkleme dayanılarak, sayısal bir skor elde edilmektedir ve menapoz etkenine göre farklı eşik değerler kullanılmaktadır (157). ROMA ile ilgili yayınlar çelişkilidir. Bazı yayınlar malignite olasılığını tahmin etmede CA-125'ten daha iyi olduğunu savunurken (157, 158), bazıları yarar sağlamadığını belirtmektedir (159, 160).

Diğer FDA onaylı algoritma olan OVA1 beş serum proteini ile yapılan bir kantitatif testtir. CA-125, transtiretin, apolipoprotein A1, beta2 mikroglobulin ve transferrin ölçülmekte ve sayısal bir skorda kombine edilmektedir. Menapoz etkenine göre farklı eşik değerleri kullanılarak hastalar yüksek veya düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Ueland ve ark. (161) over malignitelerinin tespitinde hekim değerlendirmesi ve CA-125 ile karşılaştırıldığında OVA1'in daha yüksek duyarlılık (sırasıyla, %75, %77, %93) ve daha düşük özgüllük (sırasıyla %79, %84, %43) gösterdiğini, OVA1'in hekim değerlendirmesine eklenmesi ile duyarlılığın %96'ya yükseldiğini, özgüllüğün %35'e düştüğünü belirlemiştir. OVA1'in yüksek duyarlılığı, malignitesi olan hastaların yanlışlıkla genel cerrahlara yönlendirilme

olasılığını azaltmaktadır. Diğer yandan azalmış özgüllük, benign hastalığı olan daha fazla sayıda hastanın jinekolojik onkologlara sevk edilmeleri anlamına gelmektedir.

Uluslararası Over Tümörü Analiz Grubu (The International Ovarian Tumor Analysis-IOTA group) sadece CA-125 ölçümünden daha değerli ve ultrasonun herhangi bir tecrübedeki operatör tarafından yapılması durumunda bile RMI'e eşdeğer olan 12 değişkeni içeren lojistik regresyon modeli tarif etmiştir (162-164).

Bu algoritmalar dışında, 3D ultrasonun 2D ultrasona üstün olduğu ve en iyi görüntüleme modalitesinin MRI olduğu kabul edilmektedir (165).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamızda 1 Ocak 2013- 1 NİSAN 2018 tarihleri arasında İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde adneksiyal kitle öntanısı ile opere edilen ve intraoperatif dönemde frozen inceleme yapılan hastalarda klinik bulguların, tümör belirteç ölçümleri ve ileri seviye görüntüleme incelemeleri yapılmış olan 348 hasta retrospektif olarak analiz edildi.

Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı. Hasta takip kayıtları eksiksiz olup, laboratuvar parametreleri, demografik özellikleri, USG ve MRI sonuçları, frozen-nihai patoloji sonuçlarına ulaşılabilen 224 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine arşiv verileri taranarak ulaşıldı.

Kliniğimizde adneksiyal kitle nedeni ile operasyona alınan hastaların tümünde preoperatif ayrıntılı öykü alınmakta, fizik muayene, abdominal ve transvajinal USG yapılmakta ve tümör belirteçleri bakılmaktadır. Benign-malign ayrımı yapılamayan ve malignite potansiyeli yüksek olan hastalarda pelvik MRI'ı çekilmektedir. Operasyon esnasında malignite şüphesi olan hastalarda "frozen section" gönderilmekte ve yine tüm hastalarda spesimenler nihai inceleme için Patoloji Kliniği'ne gönderilmektedir.

Demografik (yaş ve doğum sayıları), klinik (semptomları, menopoz durumları ve menopoz süreleri) verileri, preoperatif dönemde yapılan tetkik (ultrasonografi, serum tümör belirteçleri, pelvik MRI) sonuçları ve frozen ile nihai patoloji raporları kaydedildi.

Çalışmamızda hastalarımız başvuru anında semptomatik veya asemptomatik şeklinde değerlendirildi. Semptomatik hastalarda karında şişlik, vajinal kanama, karın ağrısı, idrar kaçırma gibi şikayetler ile başvurmuş hastalar, asemptomatik hastalarda genellikle kontrole veya çeşitli nedenlerle diğer branşlardan konsulte edilen hastalardan oluşmaktadır.

Olguların ultrasonografik görüntüleme raporları malignite riskinin değerlendirilebilmesi amacıyla 5 patolojik olma olasılığı yüksek bulgu yönünden

incelenmiştir. USG raporlarına göre kitlenin uni-/bilateral olması, kitlenin boyutu (uzunluk ve genişliği), kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı içerip içermediği, septasyon içerip içermediği/multiloküler olup olmadığı, assit varlığı olup olmadığı kaydedilmiştir. Beş patolojik bulgunun incelendiği USG raporlarında ayrıca alt grup olarak patolojik bulgulardan hiçbiri yoksa **Basit**, patolojik bulgulardan en az birini taşıyorsa **Kompleks**, ve eğer raporda kitlenin tipi ve benign/malign ayrımı kuvvetle muhtemel olarak yapıldıysa **Tanımlı** olarak sınıflandırılmıştır.

Serum tümör belirteçleri olarak preoperatif olarak CA-125, CA 19-9, CA 15-3, CEA ve AFP değerleri kaydedildi.

Pelvik MRI raporlarına göre kitlenin malignite riskinin değerlendirilmesi amacıyla uni-/bilateral olduğu, kontrast tutulumu, kitlenin boyutu (uzunluk ve genişliği), kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı içerip içermediği, septasyon içerip içermediği/multiloküler olup olmadığı, assit varlığı, malignite şüphesi olup olmadığı kaydedilmiştir. Ayrıca alt grup olarak patolojik bulgulardan hiçbiri yoksa **Basit**, patolojik bulgulardan en az birini taşıyorsa **Kompleks**, ve eğer raporda kitlenin tipi ve benign/malign ayrımı ‘kuvvetle muhtemel’ olarak yapıldıysa **Tanımlı** olarak sınıflandırıldı.

Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre olgular benign over tümörleri ve malign over tümörleri şeklinde sınıflandırıldı. Histopatolojik inceleme sonuçları “Altın Standart” olarak kabul edildi.

Tüm kitleler Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tanımlamalarına göre sınıflandırıldı ve malign tümörler FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre evrelendirildi (87).

### **İstatistiksel Değerlendirme:**

Bu çalışmada istatistiksel analizler NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (Utah, USA) paket programları ile yapılmıştır.

Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili grupların karşılaştırmasında bağımsız **Student T-testi**, normal dağılım göstermeyen

değişkenlerin, ikili grupların karşılaştırmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında *Ki-kare* testi, Maligniteyi etkileyen faktörleri belirlemede **Çok değişkenli Lojistik Regresyon Analizi** kullanılmıştır. Değişkenlerin malignitenin ayırıcı tanısında ki yerini belirlemek için Duyarlılık, özgüllük, Pozitif kestirim değeri, negatif kestirim değeri, LR (+) değeri hesaplanmıştır. Sonuçlar, anlamlılık  $p<0,05$  düzeyinde değerlendirilmiştir.



## 4. BULGULAR

Çalışmamızda 1 Ocak 2013-1 Nisan 2018 yılları arasında İstanbul Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde adneksiyel kitle öntanısı almış olup, intraoperatif frozen tanı istenen 224 hastanın sonuçları retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular nihai histopatolojik inceleme sonuçlarına göre benign veya malign over tümörleri şeklinde 2 ayrı grupta incelendi.

### 1. Demografik ve klinik verileri

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı  $49,34 \pm 13,96$ , median yaşı ise 49 (40-60) olup en genç hasta 17, en yaşlı hasta 87 yaşındaydı. **Benign** grubunda hastaların tanı anındaki ortanca (min-max) yaşı 47 (39-58); **Malign** grubunda ise 55 (45-63) olarak saptandı. **Malign** grubunun yaş ortalamaları benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,031$ ).

**Malign ve benign** gruplarının Parite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

**Tablo 6: Adneksiyel Kitlelerin Malignite Düşündüren Demografik Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.**

		Tüm Grup n:224		Patoloji Benign n:169		Patoloji Malign n:55		P
Yaş	Ort±SS	49,34±13,96		48,2±13,92		52,85±13,6		0,031*
	Median (IQR)	49 (40-60)		47 (39-58)		55 (45-63)		
Şikayet	Asemptomatik	87	38,84%	74	43,79%	13	23,64%	0,008
	Semptomatik	137	61,16%	95	56,21%	42	76,36%	+
Parite	Ort±SS	3,16±2,45		3,21±2,48		3,00±2,36		0,679‡
	Median (IQR)	3 (2-4)		3 (2-4)		3 (2-4)		
Parite	Nullipar	30	13,39%	21	12,43%	9	16,36%	0,456
	Parite	194	86,61%	148	87,57%	46	83,64%	+
Menapoz	Premenapoz	131	58,48%	103	60,95%	28	50,91%	0,189
	Menapoz	93	41,52%	66	39,05%	27	49,09%	+
Menopoz	Ort±SS	12,96±8,09		12,47±8,27		14,15±7,64		
Duration	Median (IQR)	11 (5,5-20)		10 (5-20)		12 (10-20)		0,272‡

\*Bağımsız t testi ‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

Çalışmaya dahil edilen 224 hastadan 137 (%61,2)'si semptomatik, 87 (%38,84)'si asemptomatikti. Benign grupta 95 (%56,21) hasta semptomatik, 74 (%43,79) hasta asemptomatik saptandı. Malign grupta 42 (%76,4) hasta semptomatik, 13 (%23,64) hasta asemptomatik saptandı. Malign grupta semptomatik olma durumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $P=0,008$ ).

*Menopozal duruma* bakıldığında 93(%41,5)'ünün postmenopozal dönemde olduğu görülürken 131 (% 58,48)'inin premenopozal dönemde olduğu bilgisine ulaşıldı. **Malign ve benign** gruplarının *menopoz* dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $P=0,189$ ).

Menopoz sürelerine bakıldığında ortalama  $13\pm 8,1$  yıl ve median değer 11 (5,5-20) yıl olduğu bilgisine ulaşıldı. **Malign ve Benign** gruplarının menopoz süresi değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $P=0,27$ ).

## 2. Preoperatif ultrasonografik görüntüleme bulguları

Kitle çapı benign grupta  $8,69\pm 5,24$  cm, malign grupta  $9,19\pm 4,68$  cm olarak saptanmıştır. **Malign ve benign** gruplarının Ultrasonografi'de boyut değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $P=0,376$ ).

204 olgu unilateral, 20 olgu bilateral olarak saptandı. Unilateral benign grup 153 (%90,53), malign grup 51 (%92,73), bilateral benign grupta 16 (%9,47), malign grupta 4 (%7,27) olarak saptandı. **Malign ve benign** gruplarının USG'de bilateralite varlığı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $P=0,62$ ).

14 hastada assit varlığı saptanırken, benign grupta 6 (%3,6), malign grupta 8 (%14,6) hastada saptandı. **Malign** grubunun USG'de assit varlığı benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,003$ ).

**Tablo 7: Adneksiyal Kitlelerin Ultrasonda Malignite Düşündüren Özellikler Açısından Değerlendirilmesi**

USG bulgusu	Tüm Grup		Patoloji Benign		Patoloji		P	
	n:224		n:169		Malign n:55			
Boyut	Ort±SS	8,81±5,1		8,69±5,24		9,19±4,68		0,376‡
	Median (IQR)	7,5 (6-10)		7,5 (6-10)		7,6 (6-11)		
Bilateral	Unilateral	204	91,07%	153	90,53%	51	92,73%	0,620+
	Lateral	20	8,93%	16	9,47%	4	7,27%	
Assit	Yok	210	93,75%	163	96,45%	47	85,45%	0,003+
	Var	14	6,25%	6	3,55%	8	14,55%	
Papiller yapı	Yok	199	88,84%	150	88,76%	49	89,09%	0,946+
	Var	25	11,16%	19	11,24%	6	10,91%	
Solid alan	Yok	170	75,89%	138	81,66%	32	58,18%	0,0001+
	Var	54	24,11%	31	18,34%	23	41,82%	
Septasyon/ Multilokularite	Yok	136	60,71%	106	62,72%	30	54,55%	0,281+
	Var	88	39,29%	63	37,28%	25	45,45%	
Görünüm	Basit	69	30,94%	60	35,71%	9	16,36%	0,009+
	Kompleks	112	50,22%	75	44,64%	37	67,27%	
	Tanımlı	42	18,83%	33	19,64%	9	16,36%	

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

25 olguda papiller oluşum saptandı. *Benign* grupta 19 (%11,24), malign grupta 6 (%10,91) olarak saptandı. *Malign ve benign* gruplarının papiller yapı dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $P=0,946$ ).

USG'de solid alan varlığı; 54 hastada (%24) saptanırken, *benign* grupta 31(%18,34), *malign* grupta 23(%41,82) olarak saptandı. *Malign* grubunun USG'de solid alan varlığı *benign* grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,001$ ).

88 hastada septasyon/mültilokulasyon saptandı. Benign grupta 63(%37,3), malign grupta 25(%45,5) olarak saptandı. *Malign ve benign* gruplarının USG'de septasyon/mültilokulasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $P=0,281$ ).

USG raporlarında alt grup olarak ayrıca patolojik bulgulardan Basit, Kompleks ve Tanımlı olarak verileri (TABLO-7)'de gösterilmiştir. **Malign grubunun** USG Görünüm Kompleks varlığı benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,009$ ).

### 3. Preoperatif Manyetik Rezonans Görüntüleme Bulguları

Patolojik bulgunun incelendiği MRI raporlarında, malignite yönünden riski artıran bulgu olarak kabul edilen over kitlesi boyutu, bilateralite, solid/papiller yapıların varlığı, multilokülerite (septa kalınlığı  $\geq 3$  mm), batında assit mayii varlığı, kontrast tutulumu ve rapor sonucunda kuvvetle muhtemel malignite şüphesi varlığı bulguları benign ve malign grupları için kaydedildi (TABLO-8).

Ayrıca alt grup olarak eğer görünümde bu patolojik bulgulardan hiçbiri yoksa **Basit**, eğer bu patolojik bulgulardan en az birini taşıyorsa **Kompleks**, ve eğer raporda kitlenin tipi ve benign/malign ayrımı yapıldıysa **Tanımlı** olarak sınıflandırılmıştır (TABLO-8).

Kitle çapı benign grupta ortalama  $9,19\pm 4,68$  cm, malign grupta ortalama  $9,92\pm 4,87$  cm olarak saptanmıştır. Bilateral kitle **benign** grupta 27 (%16), **malign** grupta 13 (%23,6) olarak saptandı.

**Malign grubunun** kontrast tutulumu, assit varlığı, solid alan veya kuvvetle muhtemel malignite şüphesi varlığı benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur ( $P=0,0001$ ).

**Tablo 8: Adneksiyal Kitlelerin MRI’de Malignite Düşündürülen Özellikler Açısından Değerlendirilmesi**

MRI bulgu		Tüm Grup		Patoloji Benign		Patoloji		P
		n:224		n:169		Malign n:55		
Boyut	Ort±SS	9,37±4,72		9,19±4,68		9,92±4,87		0,301‡
	Median (IQR)	8 (6-12)		8 (6-12)		8,5 (6,5-13)		
Uni/Bilateral	Unilateral	184	82,14%	142	84,02%	42	76,36%	0,198+
	Lateral	40	17,86%	27	15,98%	13	23,64%	
Kontrast	Yok	109	48,66%	103	60,95%	6	10,91%	0,0001+
Tutulumu	Var	115	51,34%	66	39,05%	49	89,09%	
Assit	Yok	188	83,93%	152	89,94%	36	65,45%	0,0001+
	Var	36	16,07%	17	10,06%	19	34,55%	
Papiller yapı	Yok	221	98,66%	168	99,41%	53	96,36%	0,088+
	Var	3	1,34%	1	0,59%	2	3,64%	
Solid	Yok	161	71,88%	147	86,98%	14	25,45%	0,0001+
	Var	63	28,13%	22	13,02%	41	74,55%	
Septasyon/	Yok	87	38,84%	65	38,46%	22	40,00%	0,839+
Muktilokularite	Var	137	61,16%	104	61,54%	33	60,00%	
Malignite	Yok	121	54,02%	110	65,09%	11	20,00%	0,0001+
Şüphesi	Var	103	45,98%	59	34,91%	44	80,00%	
Görünüm	Basit	75	33,48%	71	42,01%	4	7,27%	0,0001+
	Kompleks	97	43,30%	60	35,50%	37	67,27%	
	Tanımlı	52	23,21%	38	22,49%	14	25,45%	

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

#### 4. Serum tümör belirteçleri

Malign (368,7±973,35) grubunun CA-125 ortalamaları benign (67,31±267,76) mIU/ml grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,0001$ ).

İki grup arasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CEA dışındaki tümör belirteçlerinin preoperatif dönemde *malign* olgularda belirgin şekilde yüksek olduğu

saptandı ( $P<0.05$ ). Serum tümör belirteçlerinin gruplara göre ortalama değerleri ve karşılaştırmaları **Tablo-9**'de gösterilmiştir.

**Tablo 9: Adneksiyal Kitlelerde Tümör Markerların Malignite Düşündüren Özellikler Açısından Değerlendirilmesi.**

		Tüm Grup n:224		Patoloji Benign n:169		Patoloji Malign n:55		p
	<b>Ort±SS</b>	141,31±548,03		67,31±267,76		368,7±973,35		
<b>CA 125</b>	<b>Median (IQR)</b>	22 (13-50)		18 (12-34)		46 (27-119)		<b>0,0001‡</b>
	<b>&lt;34 CA 125</b>	148	66,07%	128	75,74%	20	36,36%	<b>0,0001</b>
<b>CA125</b>	<b>&gt;34 CA 125</b>	76	33,93%	41	24,26%	35	63,64%	<b>+</b>
	<b>Ort±SS</b>	48,6±201,58		49,99±225,02		43,99±88,97		
<b>CA 19-9</b>	<b>Median (IQR)</b>	13 (6,8-26)		11,65 (6,5-23,25)		16,5 (10-47,5)		<b>0,048‡</b>
	<b>&lt;32 CA 19.9</b>	183	81,70%	141	83,43%	42	76,36%	
<b>CA19-9</b>	<b>&gt;32 CA 19.9</b>	41	18,30%	28	16,57%	13	23,64%	<b>0,239+</b>
	<b>Ort±SS</b>	13,43±79,33		6,9±9,16		34,6±162,05		
<b>CEA</b>	<b>Median (IQR)</b>	2,25 (1-11,75)		2,01 (1-11)		2,55 (1,3-12,5)		<b>0,349‡</b>
	<b>&lt;4 CEA</b>	148	66,07%	109	64,50%	39	70,91%	
<b>CEA</b>	<b>&gt;4 CEA</b>	76	33,93%	60	35,50%	16	29,09%	<b>0,383+</b>
	<b>Ort±SS</b>	17,53±34,64		13,28±20,07		31,48±60,19		
<b>CA 15-3</b>	<b>Median (IQR)</b>	12 (2,5-19,6)		11 (2,25-18)		15 (3,7-24,5)		<b>0,024‡</b>
	<b>&lt;31 CA 15.3</b>	209	93,30%	163	96,45%	46	83,64%	
<b>CA15-3</b>	<b>&gt;31 CA 15.3</b>	15	6,70%	6	3,55%	9	16,36%	<b>0,001+</b>
	<b>Ort±SS</b>	4,85±25,46		2,65±2,93		11,95±51,82		
<b>AFP</b>	<b>Median (IQR)</b>	2,2 (1,4-3,42)		2,06 (1,3-3,2)		2,9 (2-4,65)		<b>0,008‡</b>
	<b>&lt;7 AFP</b>	216	96,43%	165	97,63%	51	92,73%	
<b>AFP</b>	<b>&gt;7 AFP</b>	8	3,57%	4	2,37%	4	7,27%	<b>0,089+</b>

‡Mann Whitney U testi +Ki Kare testi

## 5. Histopatolojik sonuçlar

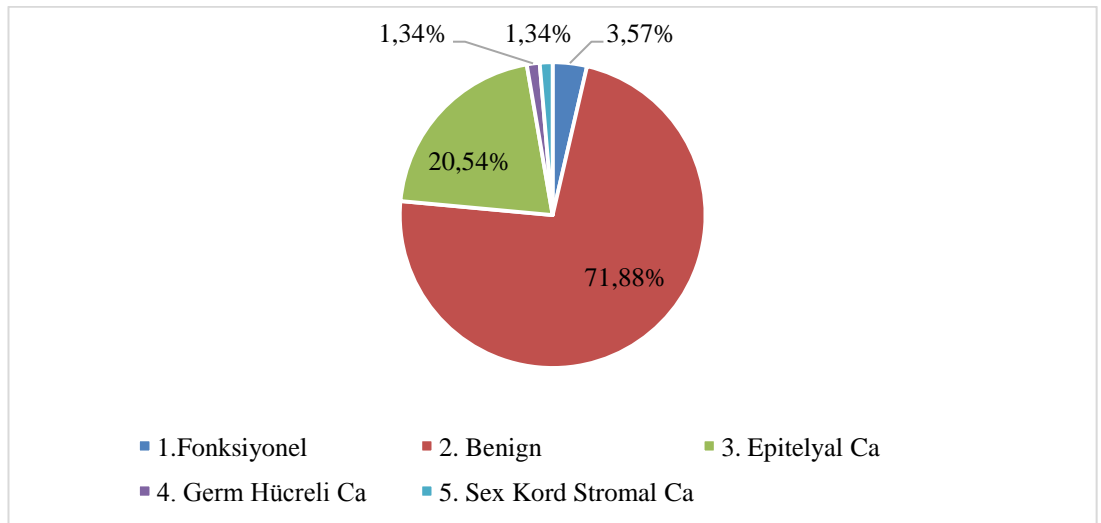
Histopatolojik sonuçlara göre 169 **benign**, 20 **borderline** ve 35 **malign** kitle incelendi. Borderline tümörlerde cerrahi yaklaşım malign tümörlere benzer olduğundan, borderline tümörler malign tümörler grubunda incelenmiştir.

**Tablo 10: Adneksiyal Kitlelerin Histopatolojik Değerlendirilmesi**

		Tüm Grup		Patoloji		Patoloji		
		n:224		Benign n:169		Malign n:55		p
<b>Frozen</b>	<b>Benign</b>	165	73,66%	168	99,41%	4	7,27%	
	<b>(Malign/Benign)</b>	<b>Malign</b>	59	26,34%	1	0,59%	51	92,73%
<b>Kesin Patoloji</b>	<b>Benign</b>	169	75,45%	169	100,00%	0	0,00%	
	<b>Malign</b>	55	24,55%	0	0,00%	55	100,00%	<b>0,0001+</b>
<b>Malignite Tipi</b>	<b>Fonksiyonel</b>	8	3,57%	<b>8</b>	8,28%	0	0,00%	
	<b>Benign</b>	161	71,88%	<b>161</b>	91,72%	0	0,00%	
	<b>Epitelyal</b>	49	20,54%	0	0,00%	<b>49</b>	89,09%	
	<b>Germ Hücreli</b>	3	1,34%	0	0,00%	<b>3</b>	5,45%	
	<b>Sex Kord Stromal</b>	3	1,34%	0	0,00%	<b>3</b>	5,45%	-

+Ki Kare testi

Parafin kesit sonucu **malign** olarak değerlendirilen 55 olgunun 49'u epitelyal neoplazi, 3'ü germ hücreli neoplazi, 3'ü seks kord stromal neoplazi olarak izlendi.



**Şekil 4: Adneksiyal kitle nihai patoloji sonuçları**

Parafin kesitte 224 hastanın sonucu *benign* olarak değerlendirilen 169 olgunun 168'i frozen kesitte benign olarak saptandı. Sadece bir hastada kesin sonucu 'miksoid lipoleimiyom' gelen hastada frozen'da tanımlanamayıp sonuç parafin kesite bırakıldı.

Parafin kesit sonucu malign olarak değerlendirilen 55 olgunun 51'i frozen kesitte malign olarak saptandı. 2 olguda frozen'da tanımlanamayıp sonuç parafin kesite bırakıldı, 2 olgunun frozen kesitte benign olarak yorumlandıktan sonra hastalarda parafin sonucunda malign olarak bildirilmiştir.

## 6. Preoperatif malignite potansiyelinin değerlendirilmesi

Mevcut demografik ve klinik verileri, tümör markırları, USG ve MRI bulgularına ve frozen/patoloji nihai sonuçlarına göre olguların preoperatif malignite potansiyeli değerlendirmesi Multivariate Logistik Regresyon Analizi kullanarak yapıldı.

**Tablo 11: Malignite varlığının öngörüsü için multivariate lojistik regresyon modeli.**

	B	S.E.	p	OR	OR %95 G.A.	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0,02	0,02	0,303	1,02	0,98	1,05
Şikayet Var	-0,59	0,51	0,243	0,56	0,21	1,49
USG'de Assit	0,76	0,94	0,415	0,47	0,07	2,92
USG'de Solid Alan	0,35	0,52	0,495	0,70	0,26	1,93
<b>MRI'de kontrast tutulumu</b>	<b>1,26</b>	<b>0,60</b>	<b>0,036</b>	<b>0,28</b>	<b>0,09</b>	<b>0,92</b>
MRI'de Assit Var	0,92	0,64	0,148	0,40	0,12	1,39
MRI'de Solid Alan	2,41	0,49	<b>0,0001</b>	<b>0,09</b>	<b>0,04</b>	<b>0,23</b>
<b>MRI'de Malignite Süphesi Varlığı</b>	<b>0,08</b>	<b>0,62</b>	<b>0,901</b>	<b>1,08</b>	<b>0,32</b>	<b>3,66</b>
CA125	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,007</b>	<b>1,01</b>	<b>0,96</b>	<b>1,03</b>
CA199	0,001	0,001	0,523	0,999	0,997	1,002
CA153	0,001	0,01	0,962	1,00	0,99	1,02
AFP	0,09	0,06	0,148	1,09	0,97	1,23

Maligniteyi etkileyen faktörler belirlemek için yaş, şikayet, USG'de; assit ve solid alan varlığı, Manyetik Rezonans görüntüleme; kontrast tutulumu, assit varlığı, solid alan varlığı ve malignite şüphesi varlığı, CA125, CA19-9, CA153 ve AFP değişkenleriyle Multivariate Logistik Regresyon Analizi yapılmıştır.

*Analiz sonucunda MRI'da Kontrast Tutulumu varlığı (P=0,036), MRI'da solid varlığı (P=0,0001), CA-125 yüksekliği (P=0,007) etkili faktörler olarak belirlenmiştir.*

**Tablo 12: Frozen kesit ve nihai teşhis sonuçları ve arasındaki tutarlılık ve tutarsızlık sonuçları.**

		Tüm Grup n:224		Patoloji Benign n:169		Patoloji Malign n:55		p
Consistency (F/P)	Tutarsız	5	2,23%	1	0,59%	4	7,27%	<b>0,004+</b>
	Tutarlı	219	97,77%	168	99,41%	51	92,73%	
Consistency (MRI/P)	Tutarsız	70	31,25%	59	34,91%	11	20,00%	<b>0,038+</b>
	Tutarlı	154	68,75%	110	65,09%	44	80,00%	
Consistency (MRI/F)	Tutarsız	68	30,36%	57	33,73%	11	20,00%	0,054+
	Tutarlı	156	69,64%	112	66,27%	44	80,00%	

+Ki Kare testi

Patoloji Malign grubunun Consistency (F/P) Tutarsız varlığı Patoloji Benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (**P=0,004**).

Patoloji Malign grubunun Consistency (MRI/P) Tutarsız varlığı Patoloji Benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur (**P=0,038**).

Patoloji Malign ve Patoloji Benign gruplarının Consistency (MRI/F) dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir (**P=0,054**).

**Tablo 13: Kesin Patoloji sonuçlarına göre değişkenlerin Malignite ayırıcı tanısındaki yeri.**

Kesin Patoloji sonuuna göre	Duyarlılık				Doğrulu	
	k	Özgüllük	PKD	NKD	k	LR(+)
CA 125 >34	0,64	0,76	0,46	0,86	0,73	2,62
CA 19.9 >32	0,24	0,83	0,32	0,77	0,69	1,43
CEA >4	0,29	0,64	0,21	0,74	0,56	0,82
CA 15.3 >31	0,16	0,96	0,60	0,78	0,77	4,61
AFP >7	0,07	0,98	0,50	0,76	0,75	3,07
MG Şüphesi	0,80	0,65	0,43	0,91	0,69	2,29
Frozen (Benign/Malign)	0,93	0,95	0,86	0,98	0,95	19,59

CA 125 >34 için Duyarlılık 0,64, Özgüllük 0,76, Pozitif Kestirim Değeri 0,46, Negatif Kestirim Değeri 0,86, Doğruluk 0,73, LR(+) değeri 2,62 bulunmuştur.

CA 19.9 >32 için Duyarlılık 0,24, Özgüllük 0,83, Pozitif Kestirim Değeri 0,32, Negatif Kestirim Değeri 0,77, Doğruluk 0,69, LR (+) değeri 1,43 bulunmuştur.

CEA >4 için Duyarlılık 0,29, Özgüllük 0,64, Pozitif Kestirim Değeri 0,21, Negatif Kestirim Değeri 0,74, Doğruluk 0,56, LR(+) değeri 0,82 bulunmuştur.

CA 15.3 >31 için Duyarlılık 0,16, Özgüllük 0,96, Pozitif Kestirim Değeri 0,60, Negatif Kestirim Değeri 0,78, Doğruluk 0,77, LR (+) değeri 4,61 bulunmuştur.

AFP >7 için Duyarlılık 0,07, Özgüllük 0,98, Pozitif Kestirim Değeri 0,50, Negatif Kestirim Değeri 0,76, Doğruluk 0,75, LR(+) değeri 3,07 bulunmuştur.

MRI'de Malignite Şüphesi varlığı için Duyarlılık 0,80, Özgüllük 0,65, Pozitif Kestirim Değeri 0,43, Negatif Kestirim Değeri 0,91, Doğruluk 0,69, LR (+) değeri 2,29 bulunmuştur.

Frozen (Benign/Malign) için Duyarlılık 0,93, Özgüllük 0,95, Pozitif Kestirim Değeri 0,86, Negatif Kestirim Değeri 0,95, Doğruluk 0,69, LR(+) değeri 19,59 bulunmuştur.

## 5. TARTIŞMA

Genel jinekoloji pratiğinde sık karşılaşılan adneksiyel kitlelerin gerek tanı gerek yönetimi sırasında sıkıntılar yaşanabilmektedir. Kadınların yaklaşık olarak %5 ile 10'unda, yaşamları boyunca adneksiyel kitleler nedeni ile cerrahi bir tedaviye gereksinim duyulur. Tüm yaşamı boyunca kadınların %5-10'una ovaryan neoplazi şüphesi ile cerrahi uygulandığı ve bu kadınların sadece %13-21'inde malignite saptandığı düşünülecek olursa preoperatif malign-benign tahmininin önemi daha net anlaşılmış olur (166). Adneksiyel kitlelerin en önemli kısmını oluşturan over kaynaklı kitlelerdir ve malign olanlarının ayırt edilmesi çok güçtür. Olguların %75'i ileri evrede Stage III-IV tanı almaktadırlar. Bu nedenle tedavileri çok güç olmaktadır. Erken tanı için önerilen herhangi bir yaklaşım olmaması nedeniyle; bu hastalarda sağkalımı etkileyen tek faktör cerrahi tümör eliminasyonunun başarısı ve bunun bilhassa ilk cerrahi girişim sırasında gerçekleşmesidir (167).

Tüm bu nedenlerden dolayı over kanserinin erken tanısı, hastaların uygun kurumlarda ve deneyimli cerrahlarca opere edilmeleri morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilemektedir. Mevcut olan tanı yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle çoğu kez tanı operasyon esnasında ya da sonrasında histopatolojik olarak konulabilmektedir. Sonuçta, bu durum yetersiz cerrahi ve yetersiz tedavi ile sonuçlanıp ek cerrahi girişimleri gerektirmektedir.

Bir kitlenin malign potansiyelini saptamada çeşitli klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemler pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteçleri ve tüm bunların sağladığı bilgiler ışığında karar verilmesidir. Ancak bu yöntemlerin kullanılması ile yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Son yıllarda adneksiyel kitlelerin malign potansiyelini belirlemede çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Fakat halen adneksiyel kitlelerin malign-benign ayrımının operasyon öncesi net olarak yapılabilmesi, tam olarak çözülememiş bir sorundur.

Bu bilgiler doğrultusunda bu çalışmamızda adneksiyel kitle tanısı ile kliniğimizde operasyon ve frozen kesit ile malignite şüphelerinin giderilmesine karar

verilmiş hastaların demografik, klinik, laboratuvar, radyolojik ve patolojik verilerinin malignite potansiyeli öngörüsünde etkinliklerini retrospektif olarak analiz ettik.

Klinik bulgulardan yaş, şikayet, parite, menopoz durumu ve postmenopozal dönemde ise menopoz süresinin adneksiyel kitlenin malignite öngörüsünde etkilerinin olup olmadıklarını incelenmiş olup, bu parametreler İki grup arasında istatistiksel anlamlı farklılık göstermekte idi.

Over kanseri sıklığı, 70'li yaşların ortalarına doğru ilerleyen yaşla birlikte artar. İnvaziv epitelyal over kanserlerinin pik insidansı 56-60 yaş arasındadır (168-170). Bizim çalışmamızda **malign grupta** yaş  $52,9 \pm 13,6$  ( $P=0,031$ ) oranında görülmüştür. Yaşlanma over yüzey epitelinde rastgele oluşan genetik değişikliklerin birikmesi için uzamış bir süre sağlar (171).

Over kanseri abdominal ağrı, karın şişliği, kitle, sık idrara çıkma, anormal vaginal kanama gibi farklı klinik bulgularla kendini gösterebilir. Fakat bu bulguların tamamı hem malign hem de benign nedenlerden kaynaklanabilir (172). Epitelyal over kanserli kadınların çoğunda belirsiz, nonspesifik semptomlar bulunmaktadır (170,173-175). Vine ve arkadaşları çalışmalarında %12 hastanın rutin kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamış, kalan vakaların ise bir şikâyet üzerine doktora başvurduklarını belirtmiştir (176). Çalışmamızda rutin kontrol sırasında asemptomatik olup malign tanı alan hasta sayısı 13 (23,64%) ( $P=0,008$ ) oranında görülmüştür. Postmenopozal dönemdeki asemptomatik adneksiyel kitleye sahip hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, postmenopozal kadınlardaki basit kistik oluşumlarda malignite riski %0.1 bulunurken kompleks adneksiyel kitle mevcudiyetinde bu riskin %39'lara kadar yükseldiği tespit edilmiştir (177, 178).

Over kanserinin etiyolojisi net olmamakla birlikte hormonal ve reproduktif faktörlerin önemli olduğu vurgulanmıştır (179). Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi Fathalla'nın kesintisiz ovulasyonun over yüzeyindeki hasar ve tamir mekanizmasının fizyolojik sürecinde meydana gelebilecek mutasyonların daha yüksek oranda over kanserine zemin hazırlayabileceği teorisi ile açıklanabilir (171). Bu çalışma ise retrospektif bir çalışma olduğu için laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı hakkında veri elde

edilemedi. Pudie ve ark. yaptıkları çalışmada nullipar kadınlarda over kanseri gelişme riskinin arttığı saptanmıştır (180). Yapılan başka bir çalışmada term bir gebeliği olan kadınlarda over kanserinin görülme olasılığının azaldığı ve artan gebelik sayısı ile iki kanser tipinde de riskin azaldığı söylenmiştir (171). Bizim çalışmamızda ortalama parite  $3\pm 2,4$  ( $P=0,679$ ) ve nullipar olgu sayısı 9 (16,36%) idi; nulliparite oranları iki grup arasında **benign grupta** 21 (%12.4), **malign grupta** 9 (%16.3) anlamlı fark göstermedi ( $P=0,456$ ).

Bazı çalışmalarda ileri yaşta menopozun artmış over kanseri ile ilişkili olduğu bildirilirken (181), bazı çalışmalarda bu ilişki ortaya konulamamıştır (182). Biz çalışmamızda **malign** olguların 27 (%49.1)'inin *postmenopozal dönemde*, 28 (%51)'inin *premenopozal dönemde* olduğunu tespit ettik ve menopozdaki olgularımızın menopoz durumu dikkate aldığımızda over kanserinin geç menopoz ile ilişkili olmadığını görüldü ( $P=0,189$ ).

Malign potansiyeli olduğu düşünülen bir over kitlesinin preoperatif dönemde belirlenmesi açısından en iyi ve en fazla kullanılan tanı tekniği, sonografidir.

Bu zamana kadar bulgu yorumlanmasını standardize edilebilmek için, septa sayısı ve kalınlığı, papiller yapı varlığı ve sayısı ile kitle içindeki solid doku taban alınarak skorlama sistemleri oluşturulmuştur (96, 97). Kinkel ve arkadaşları tarafından kombine sonografi tetkiklerinin kesinliğinin her bir tekniğin tek başına kesinliğinden anlamlı derecede yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Ameliyattan önce benign kitleleri over kanserlerinden ayırmak için yapılacak işlemler için birkaç olası model tanımlansada, hiç birisi dünya genelinde gerçekleştirilmemiştir (183, 184).

Bizim çalışmamızda olguların ultrasonografik görüntüleme raporları, patolojik bulguların malignite potansiyeli değerlendirilebilmesi amacıyla incelendi. USG raporlarına göre kitlenin uni-/bilateral olduğu, kitlenin boyutu, kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı varlığı, septasyon varlığı, multilokülerite, assit sıvısı varlığı kaydedildi.

Adneksiyel kitlelerin morfoloji ve yapı bulguları, renkli Doppler ve akım sinyallerinin spektral analizi ile birleştğinde sonografik tanının özgüllüğü ve pozitif belirleyici değeri artmaktadır. Bizim olgularımız için renkli Doppler ultrason bulguları ayrıca mevcut değildi.

Çalışmamızda ultrasonografik görüntüleme raporlarından, patolojik bulgulardan *assit ve solid alan varlığı malign grupta* benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $P=0,003$  ve  $P=0,001$ ). Elde edilen anlamlı bulgular literatürde bildirilen seriler ile uyum göstermektedir. 2014 yılında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada kitlenin çapının malignensi ayırımında önemi tartışmalı iken, çaptan ziyade solid alan varlığı malignite öngörüsünde en değerli bulgu olarak saptanmıştır (185).

Kitlenin morfolojik yapısına bağlı olarak kanser riskinin belirlenmesine yönelik pek çok skorlama sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, skorlama kriterlerinin sistemler arasında çok fazla değişiklik göstermesi nedeniyle başlangıçta benign-malign ayırımında güçlü bir yol gösterici olabileceği düşünülen bu sistemlerin son yayınlarda güvenilirliğinin sanıldığı kadar yüksek olmadığı vurgulanmaktadır (186, 187). **Bizim çalışmamızda incelediğimiz olgu grupları ise adneksiyel kitle skorlama sistemleri çalışmalarından farklı olarak MRI inceleme sonuçlarını da dikkate almakta ve bilhassa frozen kesit inceleme kararı verilmiş olan olgulardır.**

Bir meta-analizin verilerine göre skorlama sistemlerinin toplu sensitivitesi %86-91 arasında iken spesifitesinin %63-83 arasında olduğu ortaya konmuştur (187). Yine de sonucun bu şekilde olması indekslerin kullanılmayağı anlamına gelmemelidir. Ancak tek başına ultrasonografi indeksleri kullanılarak sonuca varılamayacağı, bu bulguların mutlaka muayyene bulguları ve diğer laboratuvar testleri ile desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tümör markerları tarama, tanı ve daha da anlamlı olarak tedaviye verilen cevap ve rekürrensi belirlemede kullanılmaktadır. CA-125'in yanı sıra birçok tümör markerinin serum seviyeleri over tümörlerinin ayırıcı tanısında ve malignite risklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır (188).

Bu konuda çok sayıda tümör markeri tarama, prognoz, tedavi yanıt ve rekürrensi belirlemede kullanılmak üzere araştırılmıştır ki bunlardan en iyi bilineni CA-125'tir. Bast ve ark. (188) CA-125'in tanımlamasından ve bu tümör belirtecinin epitelyal over kanserlerinin %82'sinde serumda yükseldiğini (35U/ml) göstermesinden sonra bu antijenle ilgili birçok çalışma yapılmıştır (188).

Wang ve ark. 171 hastada pelvisteki kitlelerin benign ve malign ayırımında preoperatif CA-125 ölçümünün oldukça faydalı olduğu kararına varmışlardır (189). Medeiros ve ark. retrospektif olarak 17 makalenin gözden geçirilmesiyle 2374 over tümürlü hastanın benign ve malign ayırımında CA 12-5 (>35 U/ml) seviyesinin sensitivitesi %80 spesifitesini %75 olarak bulmuş ve taramada güvenli bir belirteç olarak göstermişlerdir (190). Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da Wang, Medeiros ve ark. destekler nitelikte ( $P=0,0001$ ) çıkmıştır. Ayrıca Multivariate lojistik regresyon analiz sonucunda Ca125 yüksekliği ( $P=0,012$ ) malignite potansiyelini öngörmeye anlamlı etkili faktör olduğu görüldü.

Müsinöz, clear cell ve borderline tümörlerde seröz tümörlere oranla Ca-125 seviyelerinde daha düşük oranlarda yükselmeler görülür (189). Ca-125 başka malignansilerde de örn., pankreas, meme, kolon ve akciğer kanserleri gibi durumlarda, bazı benign durumlarında ve gebelik, endometriozis ve menstrüasyon gibi fizyolojik olan bazı durumlarda da yüksek seviyede tespit edilebilir (191, 192). Bu non-malign durumların çoğu postmenopozal kadınlarda bulunmadığından bu grupta Ca125 yüksekliğinin tanısal doğruluk oranı artmaktadır.

Çalışmamızda diğer tümör marker belirteçlerinden Ca19-9 ( $P=0,048$ ), Ca15-3 ( $P=0,001$ ), AFP ( $P=0,008$ ) benign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Literatüre bakıldığında da bizim çalışmamızda da benzer şekilde anlamlı sonuçlar bulunmuştur.

CEA düzeyi müsinöz karsinomlarda yüksek görünmekle beraber, CEA için en spesifik jinekolojik patoloji serviks karsinomudur (193). Roman ve ark. (194) izole pelvik kitlesi olan 226 kadında preoperatif CEA ölçümü yaparak bu testin klinik yararlılığını araştırmış, sonuç olarak CEA'nın izole pelvik kitlelerin ayırımında faydalı olmadığı sonucuna varmışlardır. Daha sonra Baba ve ark. (195) CEA

incelemiş ve duyarlılığının oldukça düşük olması nedeniyle kullanımının mümkün olmadığını savunmuşlardır. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde CEA'nın adneksiyel kitlelerin ayırımında anlamlı olmadığı gözlemlendi ( $P=0,349$ ).

Adneksiyel bir kitlenin değerlendirilmesinde başvurulacak ilk görüntüleme yöntemi USG'dur. Bu yöntemin benign bir adneksiyel kitleyi malign olanından ayırt etmedeki sensitivite ve spesifisite oranları sırası ile %50-100 ve %46-100 arasında değişmektedir. Bunun en önemli nedeni USG'nin yapana bağımlı olmasıdır. MRI özellikle sonografik olarak ayırım yapılamayan ve düşük kanser riski taşıyan kadınlarda etkili alternatif görüntüleme yöntemidir (196). MRI'nin USG'a göre en önemli avantajı, multisekans ve multiplanar özelliği nedeni ile pelvik kitlenin orijinini belirleyebilmesi ve bu kitle over kaynaklı ise karakterizasyonuna yardımcı olmasıdır. Adneksiyel kitle değerlendirilmesinde USG ve MRI yüksek sensitiviteye sahip olsada, MRI daha spesifiktir. Sonografik olarak benign-malign ayırımı yapılamayan kitlelerde, ek MRI bulgularının invaziv veya noninvaziv cerrahi tedaviyi %55 azalttığı gösterilmiştir (197-199).

MRI ile kan, yağ dokusu, fibrotik doku ayırımı ve solid-kistik ayırımı yapılabilmektedir (200-206). Bu sayede benign over kitlelerine yüksek doğruluk oranlarıyla tanı konulabilmektedir. Balan tarafından yapılan çalışmada, adneksiyel kitlelerin karakterizasyonunda doğruluk oranları USG'nin %83 MRI'nin %96 saptanmıştır (197).

MRI ile bu yalancı görünümün gerçek papiller projeksiyonlardan kontrast tutup tutmamlarına bakılarak ayırt edilebilir. Ayrıca 3 mm'den büyük ve kontrastlanan septalar, kontrastlanan mural nodüller (solid yapılar) ve nekroz varlığı diğer malign kitle bulgularındandır (203, 204). Özellikle USG'de kist içinde papiller projeksiyon görülen hastalarda MRI kullanılabilir, çünkü fibrinöz debri ve bazen duvara yapışık pıhtı bu görünüme neden olabilir (205-207).

Bu bilgiler ışığında; çalışmamızda MRI görüntüleme raporlarında, patolojik bulgulardan malignite potansiyeli değerlendirilebilmesi **kontrast tutulumu** ( $p=0,0001$ ), **solid alan varlığı** ( $p=0,0001$ ), **asit varlığı** ( $p=0,0001$ ) ve **malignite**

***şüphesi varlığı (p=0,0001)***. malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Chilla ve ark yaptıkları çalışmada, MRI benign-malign kitle karakterizasyonunda USG ve klinik bulgular ile birlikte değerlendirildiğinde yüksek doğruluk oranlarına ulaşıldığını saptamıştır (208).

MRI'de kontrastlanan solid yapıların görülmesi malignite açısından %91 duyarlılık ve %88 özgünlük değerlerine sahiptir (209).

Multivariate lojistik regresyon analizinin sonucunda ***MRI'de kontrast tutulumu varlığı (p=0,033)*** ve ***MRI'de Solid alan varlığı (p=0,0001)***, malignite riskini öngörmede anlamlı etkili faktörler olduğu görülmüştür ve yayınlanan güncel literatür yayınlarıyla uyumlu saptanmıştır.

Klinik olarak veya ultrasonografi ile saptanan kompleks overyan kitlelerin malignite tanısında MRI'nin doğruluk oranı %91 olarak bulunmuştur (206). Kontrastlı MRI'de nekroz içeren solid alan pozitif prediktif değeri en yüksek bulgu olup, bunu kist içi vejetasyon varlığı takip etmektedir (210).

Ayrıca son yıllarda dinamik kontrastlı MRI, difüzyon ağırlıklı MRI ve MR spektroskopisi gibi fonksiyonel görüntüleme yöntemleri overyan kitle ve peritoneal metastaz ayırıcı tanısında kullanılmaya başlanan ümit vaat eden yöntemlerdir ve tedavi yanıtı belirlenecek klinik çalışmalarda daha yaygın olarak kullanılacaktır (211-216).

Çalışmamızda incelenen over kanseri vakalarının histolojik tiplerine göre dağılımları klasik bilgiler ile uyumlu olarak bulundu. Parafin kesit sonucu malign olarak değerlendirilen 55 olgunun 49'u epitelyal neoplazi, 3'ü germ hücreli neoplazi, 3'ü seks kord stromal neoplazi olarak izlendi.

Hızlı frozen kesit tekniği, William Welsh tarafından 1891 yılında ortaya atılmıştır (217). Frozen kesit tekniği aynı kalmasına rağmen, geçen yüzyıllık süreçte daha kabul edilir olmuş ve birçok cerrahi prosedürde standart hale gelmiştir. Operasyon esnasında genellikle overyan kitlenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır (218).

İntraoperatif olarak malignite tespit edilen vakaların aynı anda evreleme cerrahisinin yapılması hasta prognozu üzerine olumsuz bir etki oluşturmamaktadır (218). Ancak yapılacak olan cerrahinin ertelenmesi ve 17 günden daha uzun bir süre sonra gerçekleştirilmesi de prognozun kötüye doğru gidişine katkıda bulunur (219). Bu nedenler ile, cerrah benign-malign ayrımı yapılamayan özellikle şüpheli vakalarda, intraoperatif incelemeyi (frozen) yaptırıp gerektiğinde de onkolojik cerrahiye devam etmeye hazırlıklı olmalıdır. Cerrahi kararı vermede, frozen kesit teşhisi kullanılmasının potansiyel endişe verici yönü, borderline tanısına inanılıp yetersiz cerrahi evreleme yapılan, kalıcı patolojik tanısı, invaziv kanser olan durumlardır.

Literatürde bildirilen birçok çalışma, frozen sonuç doğruluğunu %90-97 aralığında bildirmiştir (220-224). Bizim çalışmamızda **frozen sonucu incelenen 224 olguda benign grupta doğruluk oranı 99,41%, malign grupta 92,73% olarak saptandı.** Çalışmamızda Frozen (Benign/Malign) için Duyarlılık 0,93, Özgüllük 0,95, Pozitif Kestirim Değeri 0,86, Negatif Kestirim Değeri 0,95, Doğruluk 0,69, LR (+) değeri 19,59 bulunmuştur. Yayınlanan güncel literatür yayınlarıyla uyumlu saptanmıştır.

Over kistlerinde frozen incelemenin güvenilirliği, kliniklerin deneyimine göre merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. Yakın zamanda yapılmış olan bir derlemeye göre, özellikle benign ve malign over tümörlerinin tanısında frozen incelemenin doğruluk oranları %90'ın üzerinde verilirken düşük malign potansiyelli tümörlerde bu oranın %80'in altında olduğu vurgulanmaktadır (225).

Malign over tümörlerinin sensitivitesi %71-100, benign tümörlerde ise %65-100 arasında değişmektedir. Spesifite ise benign lezyonlarda %97-100, malign lezyonlarda %98,3-100 arasında değişmektedir (226-230).

## 6. SONUÇ

Literatürde adneksiyel kitlelerin benign/malign ayrımında çok sayıda araştırma mevcuttur. Günümüzde yayımlanan makalelerin çoğu çeşitli algoritma ve endekslerle henüz operasyon kararı verilmemiş adneksiyel kitlelerin malignite riskini belirlemek için yapılmıştır. Bu zeminde benign ve malign ayrımında güçlü bir yol gösterici olabileceği düşünülen bu sistemlerin son yayınlarda güvenilirliğinin sanıldığı kadar yüksek olmadığı vurgulanmaktadır. Yüksek duyarlılığı, malignitesi olan hastaların yanlışlıkla genel cerrahlara yönlendirilme olasılığını azaltmaktayken, diğer yandan azalmış özgüllük, benign hastalığı olan daha fazla sayıda hastanın jinekolojik onkologlara sevk edilmeleri anlamına gelmektedir.

Over kanserinin en büyük prognostik faktörü cerrahi ile etkin bir evreleme olduğu için intraoperatif frozen kesit yapılması ve hastaya optimal tedavisi olan primer debulking yaşam süresi kazandırılmasında günümüzde halen en etkili yöntemdir. Laparotomi ve frozen kesit inceleme kararı verilmiş olgularda: preoperatif klinik, ultrason ve tümör markerları sonuçları ışığında adneksiyel kitlelerde benign-malign ayrımında zorluk yaşanan hastalarda MRI net olarak ek kazanımlar sağlar. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre preoperatif değerlendirmede CA-125, MRI'da solid alan varlığı ve kontrast tutulumu malignite potansiyelini belirlemede yüksek güçte sahiptir. Bizim bulgularımız operasyon kararı verilmiş bir olguda over kanserini tahmin etme ve hastayı jinekolojik onkoloji cerrahiye refere etme kararı verilmesinde kritik önemde bağımsız belirleyici faktörler tanımlamıştır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Jayson GC1, Kohn EC2, Kitchener HC3, Ledermann JA4. Ovarian cancer Lancet. 2014 Oct 11;384(9951):1376-88.
2. Robert E. Scully, M.D., Robert H. Young, M.D., FRCPath, and Philip B. Clement, M.D. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In; Atlas of tumors pathology. Washington, Dc; Armed Forces Institute of Pathology, 1998; Fascicle 23, 3rd series.
3. National Cancer Institute: Ovarian epithelial cancer treatment (PDQ), 2014b. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional). Accessed January 12, 2015
4. Keohe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialization on patient survival in ovarian carcinoma. Br J Cancer 1994;70(5):1014-1017.
5. Kuşçu E. Benign ve malign adneksial kitlelerin ayırıcı tanısında tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve doppler değerlendirmenin yeri. TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi 2004;1(2):85-90.
6. Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section diagnosis of ovarian neoplasms. Gynecol Oncol 1991;43:61-3.
7. Prey MU, Vitale T, Martin SA. Guidelines for practical utilization of intraoperative frozen sections. Arch Surg 1989;124:331-5
8. Fritz, M.A. and L. Speroff, Clinical gynecologic endocrinology and infertility. 2011, Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.
9. Sforza, C., et al., Morphometric study of the human ovary during compartmentalization. The Anatomical Record, 1993. 236(4): p. 626-634.
10. Badouraki, M., et al., Sonographic assessment of uterine and ovarian development in normal girls aged 1 to 12 years. Journal of clinical ultrasound, 2008. 36(9): p. 539-544.
11. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorson LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG. Jinekolojik cerrahiye bakış: Y Ceylan, vd. (eds.). Williams Jinekoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2010, s.786-787.
12. Cumhuriyet M. Kadın üreme organları anatomisi . A. Ayhan vd. (ed.), Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı) Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008, s.28-31.
13. Clement PB: Ovary in Sternberg SS (ed): Histology for pathologists. 1st ed. Lippincott-Raven, New York, 1992, pp765-792.
14. 8. Rumack C, Wilson S, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound; 1998: 546-7.
15. 9. Hallatt JG, Steele CH Jr, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum; a study of 173 surgical cases. Am J Obstet Gynecol 1984; 149:5-9
16. Joshi R, Dunaif A. Ovarian disorders of pregnancy. Endocrinol Metab Clin North Am 1995;24:153-169
17. Schmitt K, Tulzer W, Hohenauer L. Luteoma of the mother as a possible cause of external female pseudohermaphroditism. Klin Padiatr. 1990 Mar-Apr;202(2):117-9.

18. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Çev. Editoru: Guner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767
19. Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. Am J Roentgenol 1995;164:1441-4.
20. Practice Committee of The American Society for Reproductive medicine early diagnosis and managemet of ectopic pregnancy . Fertil Steril 2004 82 suppl 1; 146-8
21. Atasü T, Şahmay S (ed). Overin Selim Tümörleri. In: Jinekoloji., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
22. Disaia J.P, Creasman W.T. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş yayınları. Çev Edt. Ali Ayhan.2003.Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanser.260-63.
23. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, Sogame M, Ebina Y, Sakuragi N, Kato H, Fujimoto S. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. Jpn J Clin Oncol. 1999 Jun;29(6):30813.
24. Hoffman, B.L., Schorge, J.O., Schaffer, J.I., Halvorson, L.M., Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G. et al, Chapter 35: Epitelian ovatian cancers. in: B.L. Hoffman, J.O. Schorge, J.I. Schaffer, L.M. Halvorson, K.D. Bradshaw, F.G. Cunningham et al, (Eds.) Williams gynecology. 2nd ed. McGraw-Hill, New York; 201
25. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.
26. Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. Pediatric and Adolescent Gynecology. New York: Raven Press, 1992:397-416.
27. Tavassoli FA, Devilee P: Tumours of the ovary and peritoneum. In Tavassoli FA, Devilee P (eds). WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Pres. Lyon.2003,pp:113-97.
28. Willemse PHB, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. Cancer 1987;60:178.
29. Talerma A, Evans MI. Primary trabecular carcinoid tumor of the ovary. Cancer 1982; 50:1403-7.
30. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2011;61(2):69-90.
31. Cronin, K.A., L.A. Ries, and B.K. Edwards, The Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Program of the National Cancer Institute. Cancer, 2014. 120 Suppl 23: p. 3755-7.
32. Ayhan A, Alyazıcı İ. Malign Epitelyal Over Kanserleri. In: Günalp S, Yüce K (Eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, 3. baskı. Ankara, Güneş kitabevi, 2014; 70: 828-838
33. Whittemore AS, B.R., Pharoah PD, Dicioccio RA, Oakley-Girvan I, Ramus SJ, Oral contraceptive use and ovarian cancer risk among carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations. Br J Cancer, 2004: p. 1911-5.
34. Ayhan A, Dursun P. Epitelial over kanserleri In: Çiçek NM, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A eds, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. İstanbul: Güneş kitabevi Lmd. Şti.; 2004:930-944

35. Lancaster, M.J.P., C.B. Kauff, N.D, Society of Gynecologic Oncologists Education Committee statement on risk assesment for inherited gynecologic cancer predispositions. 2007: p. 159.
36. Bulletins, A.C.o.P., Hereditary breast and ovarian cancer syndrome. *Gynecol Oncol*, 2009. 113(1): p. 6-11
37. Folkins, A.K. and T.A. Longacre, Hereditary gynaecological malignancies: advances in screening and treatment. *Histopathology*, 2013. 62(1): p. 2-30.
38. Lalwani N, P.S., Vikram R, Shanbhogue AK, Huettner PC, Fasih N, Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers. implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*, 2011(31(3)): p. 625–46.
39. Nguyen L, C.-G.S., Gordon P, Curtin C, Momeni M, Chuang L, et al., Biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Women’s Health (London, England)*, 2013 Mar(9(2)): p. 171-85.
40. Goodman, M.T., et al., Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992-1997. *Cancer*, 2003. 97(10 Suppl): p. 2676-85.
41. Quirk, J.T. and N. Natarajan, Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol*, 2005. 97(2): p. 519-23.
42. Haruta, S.F., N. Yoshizawa, Y. Tsunemi, T. Nagai, A. Kawaguchi, R., Molecular genetics and epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Oncology Reports*, 2011 Dec(26(6)): p. 1347–56.
43. Schorge J, S.J., Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F, Epithelial ovarian cancer. *Williams Gynecology*, 2008: p. 716–38.
44. Titus-Ernstoff, L., et al., Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*, 2001. 84(5): p. 714-21.
45. Purdie, D.M., et al., Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*, 2003. 104(2): p. 228-32
46. Helzlsouer, K.J., et al., Serum gonadotropins and steroid hormones and the development of ovarian cancer. *JAMA*, 1995. 274(24): p. 1926-30.
47. Lerner-Geva, L., et al., Are infertility treatments a potential risk factor for cancer development? Perspective of 30 years of follow-up. *Gynecol Endocrinol*, 2012. 28(10): p. 809-14.
48. Schuler, S., et al., Ovarian epithelial tumors and reproductive factors: a systematic review. *Arch Gynecol Obstet*, 2013. 287(6): p. 1187-204.
49. Chittenden, B.G., et al., Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online*, 2009. 19(3): p. 398-405.
50. Yen, M.L., et al., Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a lowincidence population. *Gynecol Oncol*, 2003. 89(2): p. 318-24.
51. Rosenberg, L., et al., A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*, 1994. 139(7): p. 654-61
52. McNeilly, A.S., Lactational control of reproduction. *Reprod Fertil Dev*, 2001. 13(7-8): p. 583-90.
53. Coleman, R.L.a.G., D.M., Neoplastic diseases of the ovary. *Comprehensive Gynecology*, 2007: p. 839–75.

54. Ness, R.B. and C. Cottreau, Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*, 1999. 91(17): p. 1459-67.
55. Kobayashi, H., et al., Risk of carcinoma in women with ovarian endometrioma. *Front Biosci (Elite Ed)*, 2011. 3: p. 529-39.
56. Bulun, S, E., Endometriosis. *The New England Journal of Medicine*, 2009 Jan 15: p. 268–79.
57. Merritt, M.A., et al., Reproductive characteristics in relation to ovarian cancer risk by histologic pathways. *Hum Reprod*, 2013. 28(5): p. 1406-17.
58. Kim, H.S., et al., Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer*, 2014. 110(7): p. 1878-90.
59. Davis, M., et al., Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*, 2014. 132(3): p. 760-6.
60. Yoshikawa, H., et al., Prevalence of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Invest*, 2000. 50 Suppl 1: p. 11-7. 43
61. Dinkelspiel, H.E., et al., Does the Presence of Endometriosis Affect Prognosis of Ovarian Cancer? *Cancer Invest*, 2016. 34(3): p. 148-54.
62. Whittemore, A.S., R. Harris, and J. Itnyre, Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*, 1992. 136(10): p. 1184-203
63. Roett, M.A. and P. Evans, Ovarian cancer: an overview. *Am Fam Physician*, 2009. 80(6): p. 609-16
64. Camargo, M.C., et al., Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a metaanalysis. *Environ Health Perspect*, 2011. 119(9): p. 1211-7.
65. Goff, B.A., et al., Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA*, 2004. 291(22): p. 2705-12.
66. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, et al: Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer* 89(10): 2068-75, 2000
67. Kurman RJ, ed. Blaustein's pathology of the female genital tract. 5th ed. Baltimore MD. Springer-Verlag; 2001.
68. Ayhan A. Malign over tümörleri, A. Ayhan vd. (ed.), *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi (2. Baskı)* Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2008, s.1277-1299.
69. Schorge JO. Chapter 35 Epitelial Ovarian Cancers. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM (eds). *Williams gynecology*, Third edition. New York, McGraw-Hill, 2012: 735-759.
70. National Cancer Institute: Ovarian epithelial cancer treatment (PDQ), 2014b. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional). Accessed January 12, 2015.
71. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5.

72. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49.
73. Ayhan A, Basaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43
74. Epithelial ovarian cancer. In: Schorge J, Schaffer J, Halvorson L, Hoffman B, Bradshaw K, Cunningham F, eds. Williams Gynecology. 1st ed. 2008. p. 716–38.
75. Young RH, Oliva E, Scully RE. Small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. A clinicopathological analysis of 150 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 1994 Nov;18(11):1102–16.
76. Eichhorn JH, Young RH, Scully RE. Primary ovarian small cell carcinoma of pulmonary type. A clinicopathologic, immunohistologic, and flow cytometric analysis of 11 cases. The American Journal of Surgical Pathology. 1992 Oct;16(10):926–38
77. Schorge JO. Chapter 36: Ovarian Germ Cell and Sex Cord-Stromal Tumors. In: Hoffman BL, Schorge JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM (eds). Williams gynecology, Third edition. New York, McGraw-Hill, 2012: 760-778.
78. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, et al. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th ed. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2014.
79. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdas Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
80. Dilek S, Dede M. Overin germ hücreli tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
81. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analysis of 30 cases. Obstet Gynecol 1976;48:579.
82. Güner H. Overin seks kord stromal tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7.
83. Novak C, Gray LA. Krukenberg tumor of the ovary: clinical and pathological study of four cases. Surg Gynecol Obstet. 1938;66:157–65.
84. Prat J. Ovarian carcinomas, including secondary tumors: diagnostically challenging areas. Mod Pathol. 2005;18:99–111.
85. Tavassoli FA, Devilee P; Tumors of the ovary and peritoneum in World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs. Lyon, International Agency for Research on Cancer, 2013, p.114.
86. Ayhan A, (ed.). Jinekolojik Onkoloji: Borderline ve malign over tümörleri patolojisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevleri; 2013; s.883-898.
87. Mutch, D.G. and J. Prat, 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. Gynecologic oncology, 2014. 133(3): p. 401-404.

88. Hoffman, B.L., Schorge, J.O., Schaffer, J.I., Halvorson, L.M., Bradshaw, K.D., Cunningham, F.G. et al, Chapter 35: Epitelian ovation cancers. in: B.L. Hoffman, J.O. Schorge, J.I. Schaffer, L.M. Halvorson, K.D. Bradshaw, F.G. Cunningham et al, (Eds.) Williams gynecology. 2nd ed. McGraw-Hill, New York; 2012
89. Bozkaya H, Güven S. Jinekolojik kanserlerde Tarama. In: Ayhan A (Eds). Jinekolojik Onkoloji. 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2013; 8: 71-80.
90. Kisnişçi A, Göksin E . Malign Over Tümörleri: Kisnişçi A, Göksin E, Durukan T, Üstay K, Ayhan A, Gürkan T, Önderoğlu LS (eds ). Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 1.baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 1996 . 981-1008
91. Aramendía-Vidaurreta V, Cabeza R, Villanueva A, Navallas J, Alcázar JL. Ultrasound Image Discrimination between Benign and Malignant Adnexal Masses Based on a Neural Network Approach. *Ultrasound Med Biol* 2016; 42:742-52.
92. Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvajinal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 217-25. [CrossRef]
93. Franchi M, Beretta P, Ghezzi F, Zanaboni F, Goddi A, Salvatore S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 734-9. [CrossRef]
94. Coccia ME, Rizzello F, Romanelli C, Capezzuoli T. Adnexal masses: what is the role of ultrasonographic imaging? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 843-54
95. Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. Transvajinal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am Journal of Roentgenology (AJR)* 1988; 151: 89-92.
96. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991; 78:70-6.
97. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994; 55:174-8.
98. Alcazar JL, Merce LT, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 88: 685-92.
99. Agency for Health Care Research and Quality. Management of adnexal mass. Evidence Based Report/Technology Assessment No.130.AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): AHRQ; 2006.
100. Fleischer AC, Cullinan JA, Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC, Manning F, Jeanty P, Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange; 791-813.
101. Berlanda N, Ferrari MM, Mezzopane R, et al. Impact of a multiparameter, ultrasound –based triage on surgical management of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20(2):181-5.
102. Valentin L. Comparison of Lerner score, Doppler ultrasound examination and their combination for discrimination between benign and malignant adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 15(2):143-7.

103. Alcazar JL, Ruiz-Perez ML, Errasti T. Transvajinal color Doppler sonography in adnexal masses:wich parameter performs best? *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996;8(2):114-9.
104. Kurjak et al *Obstet Gynecol* 2011;117:1413–28
105. Schneider VL, Schneider A, Ried KL, Hatch KD: Comparison of doppler with two dimensionel sonography and CA 125 for prediction of malignancy of pelvic masses. *Obstet Gynecol* 1933; 81: 983.
106. Reles A, Wein U, Lichtenegger W. Transvajinal color Doppler sonography and conventional sonography in the preoperative assessment of adnexal masses. *J Clin Ultrasound* 1997; 25: 217-25. [CrossRef]
107. Franchi M, Beretta P, Ghezzi F, Zanaboni F, Goddi A, Salvatore S. Diagnosis of pelvic masses with transabdominal color Doppler, CA 125 and ultrasonography. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1995; 74: 734-9. [CrossRef]
108. Timor-Tritsch LE, Lerner JP, Monteagudo A, Santos R. Transvajinal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow-directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 909-13. [CrossRef].
109. Alcazar JL, Cabrera C, Galvan R, Guerriero S. Three-dimensional power Doppler vascular network assessment of adnexal masses: intraobserver and interobserver agreement analysis. *J Ultrasound Med* 2008; 27: 997-1001.
110. Erbil M.K. Laboratuvar testleri ve klinik kullanımı GATA komutanlığı basımevi, Ankara ,2007 ss:123-27.
111. Bast RC, Feeney N, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-1337
112. Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.
113. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883-887.
114. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748-1751
115. Zurawski VR, Sjovall K,Schoenfeld DA et al: Prospective evaluation of serum CA 125 level in a normal population. Phase 1. The specificities of the single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):299-305.
116. Menon U, Skates SJ, Lewis S, Rosenthal AN, Rufford B, Sibley K, et al. Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2005 Nov 1;23(31):7919–26.
117. Bast RC Jr, Knauf S, Epenetos A, Dhokia B, Daly L, Tanner M et al. Coordinate elevation of serum markers in ovarian cancer but not in benign disease *Cancer*. 1991 Oct 15;68(8):1758-63.
118. Dede M, Ercan C.M. Tümör Markerları. In: Ayhan A (Eds). *Jinekolojik Onkoloji*. 1.Baskı. Ankara, Güneş Kitabevi, 2013; 9: 81-89.
119. Dini MM, Miller M. Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-71.

120. Murugaesu N, Schmid P, Dancy G, Agarwal R, Holden L, McNeish I, Malignant ovarian germ cell tumors: identification of novel prognostic markers and long-term outcome after multimodality treatment J Clin Oncol. 2006 Oct 20;24(30):4862-6.
121. Roman LD , Muderspach LI , Burnett AF , Morrow CP . Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? The Journal of Reproductive Medicine 1998, 43(5):403-40
122. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. Cancer research 2005;65:2162-9.
123. Bast RC, Jr, Badgwell D, Lu Z, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. Int J Gynecol Cancer 2005;15 Suppl 3:274-81.
124. Shetty MK. Adnexal Masses: Role of Supplemental Imaging With Magnetic Resonance Imaging. Semin Ultrasound CT MR 2015; 36: 369-845.
125. Bristow RE, Duska LR, Lambrou NC, et al. Bilgisayarlı tomografi kullanılarak gelişmiş over karsinomlu hastalarda cerrahi sonucu öngörmede kullanılan bir model. Cancer 2000; 89: 1532 -1540.
126. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. Radiographics 2000; 20: 1445-70.
127. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, et al. 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.
128. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. Radiographics 2002; 22: 1305-25.
129. Forstner R, Hricak H, Occhipinti KA, Powell CB, Frankel SD, Stern JL. Over kanseri: BT ve MR görüntüleme ile evreleme. Radiology 1995; 197: 619 626. bağlantı
130. Meyer JI, Kennedy AW, Friedman R, Ayoub A, Zepp RC. Over karsinomu: BT'nin debulking ameliyatının başarısını öngörmedeki değeri. AJR Am J Roentgenol 1995; 165: 875 -878. Crossref, Medline.
131. Siegelmann ES, Outwater EK. Tissue characterization in the female pelvis by means of MR imaging. Radiology 1999; 212: 5-18.
132. Troiano RN, McCarthy S. Adneksiyal kitlelerin manyetik rezonans görüntüleme değerlendirmesi
133. Woodward PJ, Gilfeather M. Kadın pelvisinin manyetik rezonans görüntülemesi. Semin Ultrason CT MR 1998; 19: 90 -103. Crossref, Medline
134. Dışarıdan su EK, Mitchell DG. Pelvis manyetik rezonans görüntüleme teknikleri. Magn Reson Görüntüleme Kliniği N Am 1994; 2:161 -210. Medline.
135. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. Radiographics 2002; 22: 1305-25. [CrossRef].

136. Sohaib SA, Mills TD, Sahdev A, Webb JA, Vantrappen PO, Jacobs IJ, Reznik RH. The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses. *Clin Radiol*. 2005 Mar;60(3):340-8.
137. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging. *Radiology* 2000; 214: 39-46
138. Jung SE, Lee JM, Rha SE, Byun JY, Jung JI, Hahn ST. CT and MR imaging of ovarian tumors with emphasis on differential diagnosis. *Radiographics* 2002; 22: 1305-25. [CrossRef].
139. Thomassin-Naggara I, Anbert E, Rockall A, Jalaguier-Coudray A, Rouzier R, Darai E, et al. Adnexal masses: development and preliminary validation of an MR Imaging scoring system. *Radiology* 2013; 267: 432-43.
140. Edelman RR, Wielopolski PA. Fast MRI. In: Edelman RR, Hesselink JR. eds. *Clinical Magnetic Resonance Imaging*. Second ed. W.B Saunders Company, Philadelphia 1996: 302.
141. Henkin R, Bova D, Dillehay GL, Halama JR, Karesh SM, Wagner RH, Zimmer AM, *Nuclear Medicine* 2nd edition, s: 257-285.
142. Schwarz JK, Grigsby PW, Dehdashti F, Delbeke D. 18 F-FDG PET'in serviks ve over kanserinde terapi yanıtını değerlendirmedeki rolü. *J Nucl Med* 2009; 50 [suppl 1]: 64S-73S
143. Javitt MC. ACR uygunluğu Over kanseri evreleme ve takip kriterleri. *J Am Coll Radiol* 2007; 4: 586-589.
144. Shalom RB, Valdivia AY, Blaufox MD, PET imaging in oncology, *Seminars in Nuclear Medicine*; 30:150-185,2000
145. J. Ruhlman, P. Oehr, H.J Biersack, PET in Oncology, Basic and Clinical application, 1999, s: 89-101
146. Dominique D, Edward C, Milton G, Manuel B, Henry R, Barry S, David T, Lincoln B, Anthony P, Karl H, Micheal S; Procedure Guideline for Tumor Imaging with 18F-FDG PET/CT .
147. Hubner KF, McDonald TW, Niethammer JG, Smith GT, Gould HR, Buonocore E. Assesment of primary and metastatic ovarian cancer by positron emission tomography (PET) using 2-(18F) deoxyglucose (2-18F FDG). *Gynecol Oncol* 1993;51:197-204
148. Schröder W, Zimny M, Rudlowski C, Bull U, Rath W. The role of 18-FFDG PET in diagnosis of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:117-22.
149. Nam EJ, *Gynecol Oncol* 2010.
150. Engelen, M.J., et al., Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*, 2006. 106(3): p. 589-598.
151. Giede, K.C., et al., Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidencebased review. *Gynecologic oncology*, 2005. 99(2): p. 447-461.
152. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *Journal of the National Cancer Institute*. 2006 Feb 1;98(3):172-80.

153. Paulsen, T., et al., Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *International journal of gynecological cancer*, 2006. 16(S1): p. 11-17.
154. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*. 2008 Feb;9(2):124–31.
155. Jacobs I, 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. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1990 Oct;97(10):922–9.
156. Geomini, P., et al., The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology*, 2009. 113(2, Part 1): p. 384-394
157. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009 Jan;112(1):40–6.
158. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clinica Chimica Acta*. 2011 Jul 15;412(15-16):1447–53.
159. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *British Journal of Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):863–70.
160. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, et al. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. *Gynecologic Oncology*. 2011 Jun 1;121(3):487–91.
161. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, Miller RA, Goodrich S, Podzielinski I, et al. Effectiveness of a multivariate index assay in the preoperative assessment of ovarian tumors. *Obstetrics and Gynecology*. 2011 Jun;117(6):1289–97.
162. Timmerman, D., et al., Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *Journal of Clinical Oncology*, 2005. 23(34): p. 8794-8801
163. Timmerman, D., et al., Inclusion of CA-125 does not improve mathematical models developed to distinguish between benign and malignant adnexal tumors. *Journal of clinical oncology*, 2007. 25(27): p. 4194-4200
164. Sayasneh, A., et al., Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *British journal of cancer*, 2013. 108(12): p. 2448.
165. Dodge, J.E., et al., Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecologic oncology*, 2012. 126(1): p. 157-166.
166. Disaia J.P, Creasman W.T. *Klinik Jinekolojik Onkoloji*. Güneş yayınları. Çev Edt. Ali Ayhan.2003.Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanser.260-63.
167. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome. *Gynecologic Oncology*. 2013 Feb;128(2):233–8.

168. Scully RE, Young RH, Clement PB, Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1998: Fascicle 23, 3rd series.
169. Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. In: Berek and Hacker's gynecologic oncology. 5th ed. Philadelphia,PA: Lippincott Williams&Wilkins, 2009;443-508.
170. Pecorelli S, Odicino F, Maisonneuve P, et al. Carcinoma of the ovary. Annual report on the results of treatment of gynaecological cancer, vol.23 International Federation of Gynecology and Obstetrics J Epidemiol Biostat 1998;3:75-102.
171. Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? Lancet. 1971 Jul 17;2(7716):163.
172. Guraslan H, Şentürk MB, Yaşar L Kliniğimizde Malignite Riski İndeksinin Sınır Değerinin Belirlenmesi Dicle Tıp Dergisi / Dicle Medical Journal (2017) 44 (2) : 151-158
173. Smith EM, Anderson B. The effects of symptoms and delay in seeking diagnosis on stage of disease at diagnosis among women with cancers of the ovary. Cancer 1985;56: 2727-2732.
174. Goff BA, Mandel LS, Muntz HG, et al. Ovarian cancer diagnosis: results of the national ovarian cancer survey. Cancer 2001;89:2068-2075
175. Olson SSH, Mignone L, Nakraseive C, et al. Symptoms of ovarian cancer. Obstet Gynecol 2001; 98; 212-217
176. Vine, M.F., et al., Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. Gynecol Oncol, 2003. 90(1): p. 75-82.
177. Roman LD. Small cystic pelvic masses in older women: is surgical removal necessary? Gynecol Oncol 1992; 69; 1-2.
178. Van Nagel JR, Deprist PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. Am J Obstet Gynecol Oncol 2005; 193; 30-35.
179. Zhang, M., A.H. Lee, and C.W. Binns, Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. Gynecol Oncol, 2004. 92(1): p. 320-6.
180. Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Et al: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. Int J Cancer 104:228, 2003
181. Rosenberg, L., et al., A case-control study of oral contraceptive use and invasive epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol, 1994. 139(7): p. 654-61.
182. Bosetti, C., et al., Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. Int J Cancer, 2002. 102(3): p. 262-5.
183. Timmerman D, Tesla AC, Bourne T, et al: Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. J clin Oncol 23:8794,2005
184. Twickler DM, Forte TB, Santos-Ramos R, et al: The ovarian tumor index predicts risk for malignancy. Cancer 86:2280,1990

185. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, et al: Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ*. 2014 Oct 15;349:g5920.
186. Alcazar JL, Merce LT, Laparte C, Jurado M, Lopez-Garcia G. A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal mass. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 88: 685-92.
187. Agency for Health Care Research and Quality. Management of adnexal mass. Evidence Based Report/Technology Assessment No.130.AHRQ Publication No. 06-E004. Rockville (MD): AHRQ;2006.
188. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9.
189. Bast RC, Klug TL, St. John ER. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Eng J Med* 1983; 309: 883-7.
190. Wang J, Sharma A, Ghamande SA, Bush S, Ferris D, Zhi W, et al. Serum protein profile at remission can accurately assess therapeutic outcomes and survival for serous ovarian cancer. *PloS One* 2013; 11: 8-11.
191. Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA-125 in the diagnosis of ovarian tumors: A quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2008; 11: 18-25.
192. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4(1):1-12.
193. Vergote IB, Borner OP, Abeler VM. Evaluation of serum CA 125 levels in the monitoring of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157(1):88-92.
194. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992; 44: 147-54.
195. Roman LD, Muderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? *J Reprod Med* 1998; 43: 403-7. 17.
196. Baba B, Uğur M, Gurlek B, Kale İ, Mollamahmutoğlu L. Adneks Kitlelerinde Tümör Belirteçlerinin Tanı Ve Prognozdeki Rollerini. *Jinekoloji-Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 2010;7: 27-8.
197. Balan P. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assesment of pelvic pathology. *Eur J Radiol* 2006;58(1):147-55.
198. Saba L, Guerriero S, Sulis R et al. Learning curve in the detection of ovarian and deep endometriosis by using Magnetic Resonance Comparison with surgical results. *Eur J Radiol* 2011;79(2):237-44.
199. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK et al. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radiographics* 2000;20(5):1445-70.
200. Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38(!):45-68.

201. Spencer Ja, Forstner R, Cunha TM, Kinkel K; ESUR Female Imaging Sub-Committee. ESUR guidelines for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an algorithmic approach. *Eur Radiol.* 2010; 20:25-35.
202. Onderoglu LS, Gültekin M, Dursun P, Karcaltincaba M, Usubutun A, Akata D, Ayhan A. Bilateral ovarian carcinoma with pathologic correlation. *Radiographics* 2004;24;225-46.
203. Funt SA, Hann LE. Detection and characterization of adnexal masses. *Radiol Clin North Am* 2002;40:591-608.
204. Jeong YY, Outwater Ek, Kang HK. Imagign evaluation of ovarian masses. *Radiographs* 2000;20:1445-70.
205. Hricak H, Chen M, Coakley FV, et al. Complex adnexal masses: detection and characteriation with MR imagign-multivariate analysis. *Radiology* 2000;214:39-46.
206. Sohaib SA,Sahdev A, Van Trappen P, et al. Chracterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1297-304.
207. Kinkel Ki Lu Y, Mehdizade A, et al. Indeterminate ovarian mass at US: incremental value of second imaging test for characterization-meta-analysis and Bayesian analysis. *Radiology* 2005;236:85-94.
208. Chilla B, Hauser N, Singer G, et al. Indeterminate adnexal masses at ultrasound: effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiology* 2011;21(6):1301-10.
209. Kamatsu T, Konishi I, Madai, et al. Adnexal masses: transvaginal Us and gadolinium-enhanced MRI assessment of intratumoral structure. *Radiology* 1996;198:109-15.
210. Hricak H, Chen M, Coakley FV, Kinkel K, Yu KK, Sica G, et al. Complex adnexal masses: detection and characterization with MR imaging. *Radiology* 2000; 214: 39-46.
211. Whittaker CS, Coady A, Culver L, Rustin G, Padwick M, Padhani AR. Diffusion-weighted Mr imaging of female pelvic tumors: a pictoral review. *Radiographics.* 2019;29;759-74.
212. Hascalik S, Celik O, Sarac K, Meydanlı MM, Alkan A, Mizrak B. Metabolic changes in pelvic lesions: findings at proton MR spectroscopic imaging. *Gynecol Obstet Invest.* 2005;60:121-7.
213. Priest AN, Gill AB, Kataoka M et al. Dynamic contrast-enhanced MRI in ovarian cancer: Initial experience at 3 tesla in primary and metastatic disease. *Magn Reson Med.* 2010;63:1044-9.
214. Sala E DeSouza N, Lee SI, Atri M, Hricak H; Gynaecological Canser InterGroup. Ovarian cancer: the role of functional imag,ng as an ende point in clinical trials. *Int J Gynecol Canser.* 2010;20:9718.
215. Thomassin-Naggara I, Darai E et al. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of comlex andexal masses. *Eur Radiol.* 2009;19:1544-52.
216. Bozkurt M, Doganay S, Kantarci M et al. Comparison of peritoneal tumor imaging using conventional MR imaging and diffusionweighted MR imaging with different b b values. *Eur J Radiol.* 2010 Jul 1. (Epub ahead of print)
217. Lerman RI, Pitcock JA. Frozen section experience in 3,249 specimens. *Surg Gynecol Obstet* 1972;135:930-2.

218. Erdal Y, Nahit A, İbrahim S, et al. Frozeni Borderline Gelen Over Tümörlerinin Frozen ve Kalıcı Histopatolojik Sonuçlarının Karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006, 16:165-169.
219. Lehner R, Wenzl R, Heinzl H, Husslein P, Sevelde P. Influence of delayed staging laparotomy after laparoscopic removal of ovarian masses later found malignant. *Obstet Gynecol* 1998;92:967-71
220. Ayhan A, Durukan T, Günalp S. *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* 2008;987
221. Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: Swedish Cancer Registry, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
222. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998; 105: 1136-47.
223. Kanlıma Elif (2017), Adneksiyal Kitleli hastada, Endometrioma Tanısında Enflamatuvar belirteçlerin, CA 125 Ölçümünün ve Malignite RİSK İndeksi Hesaplamalarının Prediktif değeri ‘Yayımlanmış’ Tıpta Uzmanlık Tezi Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi
224. Drake J. Diagnosis and management of the adnexial mass. *Am Fam Physician* 1998; 15; 57 (10): 2471-80.
225. Medeiros LR, Rosa DD, Edelweiss MI. Accuracy of frozen-section analysis in the diagnosis of ovarian tumors: a systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 192-202.
226. Yeo EL, Yu KM, Poddar NC, Hui PK, Tang LC. The accuracy of intraoperative frozen section in the diagnosis of ovarian tumors. *J Obstet Gynaecol Res* 1998; 24: 189-95.
227. 356. Ismiil N, Ghorab Z, Nofech-Mozes S, Plotkin A, Covens A, Osborne R, Kupets R, Khalifa MA. Intraoperative consultation in gynecologic pathology: a 6year audit at a tertiary care medical center. *Int J Gyenecol Cancer* 2009; 19: 152-7.
228. 357. Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AG, Hemming JD, Williamson SL, Henry JA, Edmondson RJ, Godfrey KA, Galaal K, Kucukmetin A, Lopes AD. Intraoperative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. *BJOG* 2012; 119: 194-201.
229. İlker A, Aykut B, Müge H, İbrahim HM, Ülkü OB, Şener G, Suna S. Accuracy of intra-operative frozen section in the diagnosis of ovarian tumours. *J Pak Med Assoc* 2011; 61: 856-8
230. Wang KG, Chen TC, Wang TY, Yang YC, Su TH. Accuracy of frozen section diagnosis in gynecology. *Gynecol Oncol* 1998; 70: 105-10.

## 8. EKLER

### Ek-1

#### BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klinik bulguların, görüntüleme ve tümör markerlerinin adneksiyal kitlelerde malignite potansiyelinin saptanmasındaki yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Bağcılar EAH Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 2. Kat (Biyokimya Laboratuvarı yanı) Merkez Mahallesi Mimar Sinan Caddesi 6. Sokak BAĞCILAR
	TELEFON	0 (212) 440 40 00/1053
	FAKS	0-212-4404269
	E-POSTA	behkaetikkurul@gmail.com

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr. Edis Kahraman			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Kadın Hastalıkları ve Doğum			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Bağcılar Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	-			
	DESTEKLEYİCİ	-			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)	-			
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ	-			
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	<input type="checkbox"/>				
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diğer ise belirtiniz: RETROSPEKTİF TEZ					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klinik bulguların, görüntüleme ve tümör markerlarının adneksiyal kitlelerde malignite potansiyelinin saptanmasındaki yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili			
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	10/08/2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	10/08/2018		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	OLGU RAPOR FORMU	10/08/2018)		Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	-		Türkçe <input type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>					
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>					
	İLAN	<input type="checkbox"/>					
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>					
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>					
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>					
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2018.08.2.02.079	Tarih: 17/08/2018					
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza:



Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

BAĞCILAR EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU  
KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Klinik bulguların, görüntüleme ve tümör markerlarının adneksiyal kitlelerde malignite potansiyelinin saptanmasındaki yeri
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	-

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Doç. Dr. Adil Polat

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Adil Polat	Kalp ve Damar Cerrahisi	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Nilüfer Kale İçen	Nöroloji	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. İrfan Şahin	Kardiyoloji	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Aynur Özen	Nükleer Tıp	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Meltem Erol	Pediyatri	Bağcılar EAH	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Mürselin Güney	İç Hastalıkları	Bağcılar EAH	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm. Dr. Işıl Onat	Halk Sağlığı Uzmanı	Esenyurt İlçe Sağlık Müdürlüğü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yard. Doç. Burak Önal	Farmakolog	Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Farmakoloji Ana Bilim Dalı	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Alev Meltem Ercan	Biyofizik Uzmanı	Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyofizik Ana Bilim Dalı	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yeter Kılıç	Avukat	Özel Hukuk Bürosu	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Deniz Özen	Sivil Üye	İstanbul Teknik Üniversitesi Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

\*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı  
Doç. Dr. Adil Polat  
İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

## Ek-2

Evrak Tarih ve Sayısı: 14/08/2018-E.22253



T.C.  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı



ESİ  
11

Sayı : 48865165-020  
Konu : Dr. Edis KAHRAMAN' ın Tez Konusu  
Onayı

### İSTANBUL BAĞCILAR SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ MÜDÜRLÜĞÜNE

Hastanenizde Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde uzmanlık ğrencisi olan Dr. Edis KAHRAMAN' ın tez konusu uygun bulunmuş olup onay formu ve 3 (ç) adet hakem değerlendirme formu Ek'te sunulmuŐtur.

Gereğini bilgilerinize rica ederim.

**e-imzalıdır**  
Prof. Dr. Ali İhsan TAŐCI  
Dekan V.

Adres: Mekteb-i Tıbbiye-i Şahane Külliyesi, Tıbbiye Cad. No:38 Selimiye  
Telefon:216 346 36 38 Faks:216 346 36 40  
Elektronik Ađ:http://sbu.edu.tr

Bilgi için: Pınar CEYLAN  
Unvanı: Yeni Giriş Personeli V.

**Bu belge, 5070 sayılı Elektronik İmza Kanununa göre Güvenli Elektronik İmza ile imzalanmıŐtır**

**SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA**

Adı Soyadı	<b>Dr. Edis KAHRAMAN</b>
TC Kimlik No:	
Uzmanlık Dalı(Anadal)	Kadın Hastalıkları ve Doğum
Uzmanlık Eğitim Kurumu:	İstanbul Bağcılar SUAM

Yukarıda kimlik bilgileri belirtilmiş tıpta uzmanlık öğrencisinin Tez konusu, Akademik Kurulumuzda değerlendirilmiş, alınan karar aşağıda belirtilmiştir.

**Prof. Dr. İsmail ÖZDEMİR**  
Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanı

Akademik Kurul Karar Tarihi:	03.08.2018
Karar No:	055
Tez Konusu:	( <input checked="" type="checkbox"/> ) Uygundur. ( <input type="checkbox"/> ) Eleştirilen yönlerin giderilmesi şartıyla uygundur. Tekrar değerlendirmeye gerek yoktur ( <input type="checkbox"/> ) Eleştirilerin giderilmesi veya cevaplanması sonrası tekrar değerlendirilmesi uygundur. ( <input type="checkbox"/> ) Uygun değildir.

Ek:  
1-Tez konusu onay formu  
2-Tez konusu hakem değerlendirme formu

## 9. ÖZGEÇMİŞ

### **Bireysel Bilgiler**

Adı- soyadı: Edis Kahraman

Doğum yeri ve tarihi: Kosova-03.09.1984

Uyruğu: Kosova Cumhuriyeti

Medeni durum: Evli

İletişim adresi ve telefon: ediskahramani@gmail.com – 0506 124 41 33

Yabancı dil: Türkçe ( iyi) İngilizce (orta) Almanca (orta)

### **Eğitim Bilgileri**

İlkokul-Ortaokul: SH.F. ‘Motrat Qirazi’ 1990-1999

Lise: SH.M. ‘Luciano Motroni’ 2000-2003

Ankara Üniversitesi ‘ TÖMER’ Bölümü Türkçe Eğitimi 2004-2005

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi 2005-2011

Kosova Cumhuriyeti Aile Hekimliği 2012-2013

SBÜ Bağcılar Eğitim Araştırma Hastanesi - Kadın Hastalıkları ve Doğum 2014-2018