



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

**ADNEKSİYAL KİTLELERDE MALİGNİTE RİSK
İNDEKSİNİN (RMI'NIN) HİSTOPATOLOJİK TANILARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. NARİN YAR ELMATAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DIYARBAKIR-2014



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

**ADNEKSİYAL KİTLELERDE MALİGNİTE RİSK
İNDEKSİNİN (RMI'NIN) HİSTOPATOLOJİK TANILARLA
KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. NARİN YAR ELMATAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
YRD.DOÇ.DR. SENEM YAMAN TUNÇ

DİYARBAKIR-2014

ÖNSÖZ

Eğitimime yaptıkları büyük katkılarından ve asistanlığım süresince esirgemedikleri ilgi ve desteklerinden dolayı Dicle Üniversitesi Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Talip GÜL başta olmak üzere, Prof.Dr. Ahmet YALINKAYA'ya, Doç.Dr. M. Sıddık EVSEN'e, Doç.Dr. M.Erdal SAK'a, Yrd.Doç.Dr. Abdulkadir TURGUT'a, Yrd.Doç. Dr. ALİ ÖZLER'E Yrd.Doç.Dr. Sait İÇEN'e, Yrd.Doç.Dr. Elif AĞAÇAYAK'a saygılarımı sunar, ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim. Tezimin oluşturulmasında önemli katkıları olan ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Yrd.Doç.Dr Senem YAMAN TUNÇ hocama ayrıca şükranlarımı sunarım. Tez hazırlanma süresince katkılarından dolayı Biyoistaistik Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. YUSUF ÇELİK'e şükranlarımı sunarım. Asistalık eğitimim süresince eğitimimde emeği geçen tüm asistan arkadaşlarıma, kinikteki tüm sağlık personelerine teşekkür ederim.

Asistanlık süresince şefkat ve hoşgörölülüğünü esirgemeyen, sonsuz destekler sunan sevgili eşim Deniz Elmastaş' a şükranlarımı sunarım.

Gönülleri daima benimle olan, sevgilerini her zaman yanımda hissettiğim ve gurur duyduğum başta annem ve babam olmak üzere, tüm aileme de sonsuz saygı ve sevgilerimle...

ÖZET

Jinekoloji vakalarında adneksiyal kitlelere oldukça sık rastlanır. Adneksiyal kitleli vakalarda özellikle benign-malign ayrımının yapılması gerekir. Over kanseri vakalarının prognozunun kötü olması, diğer kanser vakalarına kıyasla erken ve özgül uyarıcı belirtilerinin olmamasından dolayı geç tanı konulması bu hastalığın önemini artırmaktadır.

Yaptığımız bu çalışma, benign-malign adneksiyal kitleleri preoperatif dönemde daha iyi tanımlayabilmek, adneksiyal kitlenin malignite olasılığını daha yüksek oranda öngörmek amaçlı yapıldı. Çalışmaya Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi jinekoloji kliniğine başvuran 212 hasta dahil edildi. Bu çalışmada CA-125 düzeyi, ultrasonografik bulgular (bilateralite, solid komponent, asit varlığı, metastaz varlığı, multilokülerite) ve hastanın menopoz durumu incelenerek malignite risk indeksi (RMI) değeri hesaplandı, bu değerler postoperatif histopatolojik tanılarla karşılaştırıldı. RMI>200 olan vakalar malign kabul edilerek, olgular analiz edildi.

Kendi çalışmamızda ultrasonografik bulgular kıyaslandığında bilateralite ve solid alan varlığının maligniteyi öngörme açısından anlamlılığının yüksek olduğu, multiloküleritenin ise diğerlerine kıyasla anlamlılığının en düşük olduğu görüldü. Malign ve benign kitlelerde RMI değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü(p<000.1). Maligniteyi öngörme açısından RMI'nın; CA-125, yaş ve ultrason skoruna oranla daha üstün olduğu görüldü. Yaptığımız çalışmada RMI ve CA-125 için en uygun olacağını düşündüğümüz eşik değer hesaplaması yapıldı. Elde edilen eşik değerlerin, baz aldığımız değerlere göre daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle olduğunu farkettilik. Epitelyal kökenli malign over tümörleri ile epitelyal kökenli olmayan malign over tümörleri arasında RMI değerleri arasında anlamlı fark olduğu görüldü(p<000.1).

Sonuç olarak; preoperatif dönemde yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, uygulanması kolay, ek maliyet gerektirmeyen ve herhangi bir girişimsel işleme gerek kalmadan hesaplanan RMI ile malign adneksiyal kitlelerin tersiyer merkezlere sevk edilmesinde doğru bir öngörü oluşturarak, adneksiyal kitlelerin daha iyi yönetilmesini sağlayacaktır.

Anahtar kelimeler: Over kanseri, adneksiyal kitle, malign kitle indeksi

ABSTRACT

Adnexial masses are commonly seen in gynecologic cases. Malign or benign discrimination should be especially done for those patients suffering from adnexial masses.

As prognosis of ovary cancer cases are deteriorate, as it has no previous signals and indications when compared to other disease cases and so establishing final diagnosis lately for the illness, has increased the importance of this disease.

In this study we aimed to identify benign-malign adnexial masses in preoperative period better and to foresee malignancy possibility of adnexial masses on higher rate.

212 patients with adnexial masses who had been operated at Dicle University Gynecology Department are added to the study. Malignite Risk Index (RMI) value has been calculated by examining CA-125 level, ultrasonographic indications (bilaterality, solid component, acid presence, metastases presence, multilocularity) and the patient's climacteric status; these rates have been compared to postoperative histopatology diagnosis. By accepting $RMI > 200$ cases as malign, the cases have been examined.

When ultrasonographic indications are compared in our own study, it has been seen that bilaterality ve solid area existence have more signifancy to foresee malignity, multilocularity's signifancy the least when compared to the others.

It has been seen that there is such a significant difference between RMI rates ($p < 0.001$) in Malign-benign masses. In order to predict malignity it has been seen that RMI CA-125, age and it is more supreme compared to ultrasound score rate.

In our study, according to us the most appropriate threshold calculation for RMI and CA-125 has been done. We have noticed that procured thresholds have more sensitivity and specificity as regards rates we were based. It has been seen that there is a great difference between epithelial originated malign ovary tumours and non-epithelial originated malign ovary tumours between RMI rates ($p < 0.001$).

As a result RMI is a method with a high sensitivity in preoperative period and specificity, that can applicable easily, not required incremental cost . RMI calculated without the need of any enterprise procedures, and at it will form a foresee at referring malign adnexial masses to tertiary centers and also it will provide adnexial masses to be conducted better.

Key words: Ovarian cancer, adnexal masses, risk of malignancy index

KISALTMALAR

- AFP:** Alfa-Feto Protein.
 β -HCG: İnsan Koryonik Gonadotropini ubunit β .
BT: Bilgisayarlı Tomografi.
CEA: Karsino Embriyonik Antijen.
CI: Confidential İnterval (Güven aralığı).
FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.
Genital Tbc: Genital Tuberkuloz.
GİS: Gastrointestinal Sistem.
LDH: Laktat Dehidrogenaz.
LPA: Lizofosfatidik Asit.
Max: Maksimal.
Min: Minimal.
MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme.
n: Olgu Sayısı.
NPD: Negatif Prediktif Değer.
Ort: Ortalama.
PET: Pozitron Emisyon Tomografi.
PID: Pelvik Enflamatuvar Hastalık.
PKOS: Polikistik Over Sendromu.
PPD: Pozitif Prediktif Değer.
RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.
RDUSG: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi.
RMI: Malignansi Riski Endeksi.
ROC: Receiver-operator characteristic eğrisi.
SD: Standart Sapma
TAUSG: Transabdominal Ultrasonografi.
TVUSG: Transvaginal Ultrasonografi.
USG: Ultrasonografi.

İÇİNDEKİLER

Sayfalar

Önsöz.....	i
Özet.....	ii
İngilizce Özet (Abstract)	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	iv
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler.....	4
2.1. Adneksiyal Kitleler.....	4
2.1.1. Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler.....	6
2.1.2. Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler.....	8
2.1.2.1. Jinekolojik Organ Kaynaklı Kitleler.....	8
2.1.2.2. Jinekolojik Organ Kaynaklı Olmayan Kitleler.....	9
2.1.3. Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler.....	10
2.2. Benign Ovaryan Kitleler.....	11
2.2.1. Neoplastik Olmayan Kitleler.....	12
2.2.2. Neoplastik Kitleler.....	15
2.2.2.1. Epitelyal Tümörler.....	15
2.2.2.2. Seks Kord - Stroma Kaynaklı Tümörler.....	17
2.2.2.3. Germ Hücreli Tümörler.....	17
2.3. Malign Ovaryan Kitleler.....	18
2.3.1. İnsidans ve Epidemiyoloji.....	18
2.3.2. Histopatolojik Sınıflama.....	19
2.3.4. Malign Epitelyal Over Tümörleri.....	21
2.3.5. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri.....	25
2.3.6. Seks Kord - Stroma Kaynaklı Malign Tümörler.....	28
2.3.7. Metastatik Tümörler.....	30
2.3.8. Prognostik Faktörler.....	31
<i>Over kanserinde FİGO evrelemesi</i>	32
2.4. Adneksiyal Kitlelerde Tanı.....	34
2.5. Öykü ve Pelvik Muayene.....	34
2.6. Tümör Belirteçleri.....	34
2.7. Görüntüleme yöntemleri.....	39
2.8. Malignansi Riski Endeksi (RMI).....	41
2.9. Adneksiyal Kitlelerde Tarama.....	45
3. Yöntem ve Gereç.....	46
4. Bulgular	48
5. Tartışma.....	61
6. Sonuç	68
7. Kaynaklar	70

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Jinekolojik pratikte adneksiyal kitle sık rastlanan bir problemdir ve tersiyer merkezlere olan sevklerin başında gelir. Adneksler fallop tüpleri, broad ligament, overler ve broad ligament içindeki embriyolojik artıklardan oluşur. Bu bölgeden köken alan kitlelerin hepsinde malignite potansiyeli olduğundan dolayı temel yaklaşım, kanserle ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanıyı arttırmak olmalıdır. Adneksiyal bir kitle over dokusunun neoplaziye eğilimi nedeni ile sıklıkla ovarian dokulardan gelişir. Fallop tüplerinden malignensi gelişimi nadirdir, fakat fallop tüplerinden enflamatuar olaylar sonucu gelişen yapılar da kendilerini adneksiyal kitle olarak gösterebilirler (1).

Over kanseri vakalarında prognozun kötü olması, geç tanı konulması ve sık görülmesi sebebiyle önemli bir jinekolojik malignitedir (2). Beş yıllık sağkalım oranı sadece over kanseri olan hastalarda % 93, uzak metastazların varlığında ise % 28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmamasından dolayı hastaların büyük bir kısmı ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır (3). Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur. Bu sebeplerden dolayı over kanserli hastaların erken teşhis edilmesi mortalite ve morbidite üzerinde ciddi azalma sağlayacaktır.

Adneksiyal kitleler, hastaneye başvuru nedeni olarak sık rastlanmaktadır. Bu kitlelerin %90' ı benign karakterlidir (4). Ancak ilerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyal kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir.

Daha önceden, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi. Ancak ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış olup takip edilen adneksiyal kitleli hastaların sayısında artış izlenmiştir.

Benign ve malign tümörlerin ayrımı olguların tedavileri ve klinik yönetimleri açısından önemlidir. Pelvik kitlelerde bu ayrımın yapılması malign kitlelerde preoperatif operasyon şeklinin belirlenmesini sağlar. Dolayısıyla bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerinin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

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

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından 1981 yılında bulunmuş ve bu tarihten itibaren over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır (5). CA 125 klinik takipte, hastalığın progresyonu, stabilizasyonu ve regresyonunda anlamlı korelasyon göstermektedir. Aynı zamanda sitoredüktif cerrahi öncesi, sonrasında alınan seri CA-125 değerleri diğer noninvazif tekniklerle kıyaslandığında hastalık nüksünü ortalama üç ay kadar öncesinden tespit edebilmektedir. Serum CA-125 ise, ileri evre over kanserlerinin % 80' inde yükselmektedir ve cut-off değer olarak 35 U/ml kullanıldığında duyarlılığı % 81 ve özgüllüğü % 75 olduğu bilinmektedir. CA-125 ultrason ile kombine edildiğinde veya seri olarak takip edildiğinde daha yüksek özgüllük elde edilebilir.

USG, morfolojik indeks kullanıldığında duyarlılığı % 89 ve özgüllüğü % 73 olarak iyi tanımlanmıştır. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve aynı zamanda daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) üstün kabul edilmektedir (6). Ancak bu tanı yöntemlerinin tek başına yetersizliğinden dolayı multimodal tarama olarak adlandırılan, bu metodların birlikte kullanımları devreye girmiştir.

Bazı çalışmalarda, renkli akım Doppler USG (RDUSG)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği bildirilmiştir. Ancak kanıta dayalı tıp açısından bakıldığında, RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesindeki rolü henüz net değildir (6). Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir.

Kurtz ve ark.'nın (7) çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MRI'nin, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı belirtilmiştir.

Grab ve ark.'ı (8) ise USG'nin, özellikle transvajinal ultrasonografinin malign-benign ayrımında MRI ve PET'e göre aynı özgüllükte olduğu ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu belirtmektedir. Bu yöntemlerin kendi aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün artabileceği vurgulanmıştır.

Sassone ve ark. (9), 1991 yılında geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile over kaynaklı kitlelerin benign-malign ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile skorlama sistemini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, septanın özellikleri ve lezyonun ekojenitesi temeline dayanmaktadır. Hesaplanan toplam puan tümörün niteliği ve davranışı hakkında bilgi vermekte ve kabul edilebilir bir doğrulukta malign tümörler benign tümörlerden ayırtedilebilmektedir (9). Adneksiyal kitlelerin düşük ya da yüksek malignite riskli olarak belirlenmesi hastaların, uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Jacobs ve ark.'ı (10), 1990 yılında adneksiyal kitlelerin malign -benign ayrımında serum CA-125, menopoiz durumu ve USG bulgularından hesaplanan Malignansi Riski Endeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RMI için eşik değeri 200 seçilmesi ile malign adneksiyal kitleler % 85,4 duyarlılık ve % 96,9 özgüllükle olduğu belirtilmiştir (11).

RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists) geliştirdiği malignansi riski endeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında kullanılmasını önermektedir (12). Böylelikle pelvik kitlelerde ameliyat edilmeden önce RMI hesaplaması, pelvik kitlelerin cerrahi için tersiyer merkezlere sevk edilmesinde doğru bir öngörü sağlayacaktır.

Çalışmamızın amacı, 01/01/2012 - 31/12/2013 tarihleri arasında hastanemiz Jinekoloji Kliniğine başvurup adneksiyal kitle tanısı konup ve opere edilen hastalarda RMI'nin histopatolojik tanımlarla karşılaştırılması ve RMI'nin adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesi ve hasta yönetiminde yerinin tartışılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Adneksiyal Kitleler

Adneksler; overler, tuba uterinalar, ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de en sık ovaryan kökenli olmaktadır (13). Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması **Tablo 1**'de gösterilmiştir. Jinekolojik malignitelerde en yüksek mortalite malign over tümörlerinde gözlenmektedir.

Over kanserinin gerçek nedeni tam olarak bilinmemekle beraber; epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflanabilir.

Yaş, ırk, nulliparite, infertilite, geçirilmiş endometrium veya meme kanseri ve over kanseri aile anamnezi bulunmasının invazif epitelyal over kanseri riskini artırdığı gözlenmiş olup; parite, oral kontraseptif kullanımı, laktasyon, tubal ligasyon ve histerektominin ise riski azalttığı izlenmiştir. Bazı faktörlerin risk üzerine etkisi ise tartışmalıdır.

Menarş ve menopoz yaşı, infertilite tedavisinde kullanılan ilaçlar, östrojen replasman tedavisi, pudra kullanımı, diyetle ilgili özellikler, laktoz intoleransı, geçirilmiş kızamık ve diğer infeksiyöz hastalıklar tartışmalı risk faktörleridir (14). Over kanserinde %10 hastada genetik yatkınlıktan söz edilebilir (15). Bu grup hastalarda kanser 10-15 yıl daha erken görülebilir (15,16). Over kanseri multifaktöriyeldir. Bugüne kadar patogenezi aydınlatmaya çalışan üç hipotez ileri sürülmüştür.

a. Devamlı ovulasyon hipotezi

b. Gonadotropin hipotezi

c. Pelvik kontaminasyon hipotezi

Devamlı ovulasyon hipotezi: Bu teoriye göre sürekli ovulasyon, over epitelinde ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimlerine ve proliferasyona yol açarak mitotik aktivitede artışa neden olur. Bu durum hem benign hemde malign tümör artışına yol açar. Oral kontraseptif kullanımı ve paritenin riski azaltması bu teoriyi desteklemektedir (17).

Gonadotropin yüksekliği hipotezi: Overin sürekli yüksek düzeyde gonadotropinlere maruz kalması over kanseri riskini artırdığı görülmüştür (18,19). Eksojen gonadotropinler ile over kanseri riskinin artması bu hipotezi desteklemektedir (3).

Pelvik kontaminasyon hipotezi: Bazı kanserojenlerin asendan yolla overe ulaştığı ve kansere yol açtığı iddia edilmiştir. Tubal ligasyon ve histerektomiden sonra risk azalması ve talk pudrasının riski arttırması bu teoriyi destekler.

Bu üç hipotez bilinen çoğu risk faktörünü açıklayabilme konusunda oldukça değerli olmakla birlikte, kalıtsal faktör gibi diğer bazı faktörlerin etki mekanizmaları tam olarak açıklayamamıştır. Fallop tüplerinden malignensi gelişimi nadir gözlenir, fakat fallop tüplerinden kaynaklı enflamatuvar olaylar sonrası oluşan kitleler adneksiyal kitle görünümü verebilir. Bu bölgeden köken alan kitlelerin hepsinde malignite potansiyeli olduğundan dolayı temel yaklaşım, kanserle ilişkili mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken tanıyı arttırmak olmalıdır (18).

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflandırılması

Adneksiyal Kitle	Jinekolojik Organ Kaynaklı	Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan
Neoplastik Olmayan	Ovaryan Fیزیolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka-Lutein kisti Gebelik Luteoması Polikistik over Enflamatuvar kist Ovaryan kaynaklı olmayan Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı <i>Tubal kaynaklı</i> Pyosalpenks Hidrosalpenks	Apendiks absesi Divertikuloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feces Dolu mesane Pelvik bobrek Urakal kist Anterior sakral meningosel
Neoplastik	Ovaryan Ovaryan kaynaklı olmayan Leiomyoma Paraovaryan kist Endometriyal karsinom Tubal karsinom	Karsinom Sigmoid kolon kaynaklı Cekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı Retroperitoneal karsinom

2.1.1. Çocuk ve Adolesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler

Küçük çocuklara oranla adölesanlarda malign neoplazi riski daha az oranda izlenir, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre dağılımı **Tablo 2**'de gösterilmiştir. Matür kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen ovaryan neoplazilerin yarıdan fazlasını oluşturur (20). Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin % 35'i maligndir (21). 9 yaştan küçük kızlarda görülen ovaryan neoplazmaların yaklaşık % 80'i malign bulunmuştur (22,-BR24). Malign tümörlerden ise bu yaş grubunda en sık disgerminom görülür (25).

Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre dağılımı

Dönem	Adneksiyal Kitle (Sıklık sırasına göre)
Cocuk (0-10 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tumor
Pubertal (11-15 y)	1. Germ Hücreli Tumor
Adolesan (16-20 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Matur Kistik teratom 4. Obstruktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 5. Epiteliyal Over Tumorleri
Reproduktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Uterin / İnteraligamenter Leiomyom 4. Epiteliyal Over Tumorleri
Premenopozal	1. Uterin / İnteraligamenter Leiomyom 2. Epiteliyal Over Tumorleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal	1. Ovaryan Tumorler (Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tumorü veya Enflamatuvar Hastalıkları 3. Metastazlar

Tablo 3. Adneksiyal kitleler ve karışabilen diğer pelvik kitleler

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

2.1.2. Doğurganlık Doneminde Adneksiyal Kitleler

2.1.2.1. Jinekolojik Organ Kaynaklı Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğunun bu yaş grubunda görülmesine karşın, sevindirici olarak çok büyük kısmı benignidir. Sıklıkla over kaynaklıdır. Bu dönemde adneksiyal kitle sıklığını saptamak, primer tedavi şeklinin cerrahi olmaması sebebiyle zordur. Kitleler uterus, over, tuba, barsak, mezenter, çekum ya da üriner sistemle ilişkili olabilir (26).

Ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayırıcı TVUSG' nin kullanımı diğer görüntüleme yöntemlerine kıyasla daha anlamlıdır. TVUSG, laparoskopi veya laparotomi öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir.

Yaş, malignite olasılığı için önemli bir risk faktörüdür. Hernandez ve ark.'ı 30 yaş altı kadınlarda malignite görülme oranını % 10 olarak bulmuşlar ve bunlarında düşük malignite potansiyelli olduğunu söylemişlerdir (27).

2.1.2.1.1. Uterin Kitleler

Gebelik, uterusu büyüten sebepler arasında daima düşünülmelidir. Üreme çağında pelvik kitle ile gelen bir kadında gebelik tanısı mutlaka dışlanmalıdır.

Uterusun en sık neoplazmı olan leiomyomlar yerleşim yerlerine göre submukozal, intramural veya subserozal yerleşimlidir. Ligamentum latum içinde, ince bir pedikül ile uterusu tutunmuş olanları myomlar adneksiyal kitle görünümü verebilir ve bu konuda yanıltıcı olabilir.

2.1.2.1.2. Ovaryan Kitleler

Ovaryan tümörlerin 2/3'ü doğurganlık döneminde (20-44yaş) görülür (28). Bunların % 80-85'i benign karakterdedir. 45 yaş öncesi bir kadında, over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir (26).

Koonings ve ark.'na göre doğurganlık çağında, neoplastik ovaryan kitlelerden matür kistik teratom en sık görülen neoplazıdır. 50 yaş altı kadınlarda tüm benign tümörlerin % 66'sını oluşturur (29).

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

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

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

Overin gerçek bir neoplazmı (seröz / müsinöz kistadenom, matür kistik teratom vb.) takipte spontan olarak gerilemez. Bu benign lezyonların malign öncüsü olup olmadığı konusunda henüz net bir fikir birliği yoktur. Son yıllarda ovaryan kistlere uygulanan cerrahi girişim insidansının artmasına rağmen ovaryan kanser insidansını azalmaması bu konuda daha çok çalışmanın gerekli olduğunu gösterir (26).

2.1.2.1.3. Tubal Kitleler

Genellikle enflamatuar hastalıklara veya ektopik gebeliğe bağlı olarak gelişir. Enflamatuar olaylara bağlı salpenjitin ilerlemesi ile birlikte overler de etkilenirse tubaovaryan abse tablosu karşımıza çıkar.

Adneksiyal bölgede kistik bir kitle, ovaryan ya da tubal kaynaklı olmayabilir, bunun embriyolojik artıklardan da kaynaklanabileceği bilinmelidir. Paraovaryan kistler genellikle unilokülerdir ve aynı taraf overi de çoğu olguda ultrasonografik olarak net izlenir.

Fallop tüpü kanseri nadiren görülür ve genellikle tesadüfen saptanır. Sıklıkla preoperatif tanı ovaryan neoplazmdır (18).

2.1.2.2. Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan Adneksiyal Kitleler

2.1.2.2.1. GİS Kaynaklı Kitleler

Adneksiyal kitleler ile GİS kaynaklı kitleler en sık karışan neoplazımlardır. Pelvik muayene esnasında sigmoid kolon veya çekumda bulunan fekal materyal çoğu

zaman yumuşak, hareketli, tübüler kitle görünümü verebilir. Divertikülit, apandisit ve periapendiküler abse, rezyonel enterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmelidir. Kolorektal kanserler % 60-70 solda (rektosigmoid kaynaklı), çekum kanseri sağda izlenir. Gerek ultrasonografik olarak, gerekse fizik muayenede bu yapılar adneksiyal kitle ile karışabilir. Bundan dolayıdır ki, şüphelenilen olgularda mutlaka ek radyolojik tetkikler ve endoskopi kullanılmalıdır.

2.1.2.2.2. Diğer

Dolu bir mesane orta hatta 10 cm çapa kadar ulaşabilir ve ovaryan kitle görünümü verebilir. Pelvik böbrek adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında nadir de olsa izlenmektedir. Retroperitoneal hastalıklar pelvik muayenede kitle olarak palpe edilebilir. Retroperitoneal sarkom, lenfoma, sakrokoksigeal teratom adneksiyal kitleler ile karışabilen diğer nadir patolojilerdir.

2.1.3. Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler

Bu dönemde adneksiyal kitleleri dikkatle değerlendirmek gerekir. Postmenopozal kadınlarda overler küçülür ve çoğu zaman ultrasonografik olarak izlenemez. Geç postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrayarak yaklaşık 1,5 x 1x 0,5 cm boyutlarına izlenir. Bu nedenle postmenopozal palpabl over varlığı altta yatan malign neoplaziyi mutlaka düşündürmelidir.

Postmenopozal dönemde benign ovaryan neoplazi daha sık izlenmektedir ve bu benign lezyonlar arasında da en sık görülen fibrom veya brenner tümürüdür (31).

Nardo ve ark.'ı 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca takip etmişlerdir. Bu kistlerin değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde herhangi bir yükselme olmadığı sürece takip edilebileceğini belirtmişlerdir (32).

Shalev ve ark.'ı, kompleks kisti olmayan ve CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı laparoskopik yöntem ile opere edip; patoloji sonuçlarının hepsini benign olarak rapor etmişlerdir. Eş zamanlı olarak kompleks kisti olan ve CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi ile opere edip; patoloji sonuçlarının 23'ünün malign olduğunu belirtmişlerdir (33).

Tüm bu çalışmalar sonucunda postmenopozal dönemde kistin boyutu, malignite olasılığının belirlenmesinde önemli bir bulgu olduğu görülmüştür. Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma olasılığının daha yüksek olacağı anlaşılmıştır (34).

Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında assit izlenmesi durumunda kitlenin malign olma olasılığını artırır. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125, postmenopozal hastalarda yükselmesi daha anlamlı olduğu kabul edilir. CA125, USG ve hastanın genel klinik tablosu ile beraber değerlendirilirse sensitifitesini daha da artırdığı görülür.

2.2. Benign Ovaryan Kitleler:

Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması **Tablo 4**'te gösterilmiştir.

Tablo 4. Benign overyan kitlelerin sınıflaması

Neoplastik Olmayan Kitleler		Neoplastik Kitleler
A) Fonksiyonel Kistler	*Folikül Kisti *Korpus Luteum *Teka Lutein Kisti	1)Germ Hücreli Tümörler * Benign (Matür) Kistik Teratom * Diğer
B) Hiperplaziler	*Polikistik Over Sendromu (PKOS) *Hipertekozis *Gebelik Luteoması	*Epitelyal Tümörler * Seröz Kistadenom * Müsinoz Kistadenom *Endometriyoid Tumor
C) Diğer	*Endometriyozis *Tubo Ovaryan Abse veya Kompleksi *Germinal İnküzyon Kistleri (Walthard İnküzyonu) *Ektopik Gebelik *Paraovaryan Kistler *Peritoneal İnküzyonlar	* Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tumor * Transisyonel Hücreli (Brenner) Tumor * Kistadenofibrom 2)Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler *Fibrom * Tekom * Hilus Hücreli Tümör 3)Mikst Tümör

2.2.1. Neoplastik Olmayan Kitleler

2.2.1.1. Fonksiyonel Over Kistleri

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

2.2.1.1.1. Folikül Kisti

Bu kistler ovulasyon döneminde dominant folikül ovüle olmazsa, kalan atreatik foliküller atreziye uğramazsa görülür. Bir kiste folikül kisti diyebilmek için, çapının 2,5 cm.'nin üzerinde olması gerekir. Sonografide, genellikle tek taraflı, boyutları 3 ile 8 cm arasında değişen ince duvarlı, uniloküler, düzgün sınırlı kistler olarak izlenir. Kist boyutları çok artarsa, kist sıvısının basıncı ile duvardaki granülosa hücreleri görülmez. Bu durumda kistin orijini tayin edilemez, bu kistler basit kist olarak bilinir. Folikül kistleri, birkaç gün ya da iki hafta içinde kendiliğinden kaybolur. Ancak bazen 6-8 haftaya kadarda sebat edebilir (20,35).

2.2.1.1.2. Korpus Luteum

Bazen ovüle olan foliküllerde internal kanama miktarı fazla olup kist formasyonu oluşturabilirler. Bu kistler korpus luteum kistleri olarak bilinir. Kist formasyonu nedeni ile oluşan korpus luteum da anormal olarak büyüyebilir. Bu kistler şayet 3 cm'i geçerse korpus luteum kisti adını alır. Genellikle kendiliğinden kaybolurlar. Adet gecikmesi, adneksiyal kitle ve pelvik ağrı ile kendini gösteren Halban Sendromu olarakta bilinen duruma neden olabilir. Bu durumun ektopik gebelikten ayrımını mutlaka yapmak gerekir.

2.2.1.1.3. Teka-Lutein Kisti

Trofoblastik hastalıklar, ikiz gebelik, Rh uygunsuzluğu veya ovulasyon indüksiyonu gibi aşırı gonadotropin salgılanmasına bağlı olarak görülen durumlarda oluşur ve hemen hemen tamamı çift taraflı görülür. Teka lütein kistlerine normal gebeliklerde çok sık izlenmezler. Sonografide, büyük bir kısmı bilateral, ince duvarlı, multiloküle, çok büyük boyutlara kadar ulaşabilen kistler olarak görülürler.

2.2.1.2. Hiperplaziler

2.2.1.2.1. Polikistik Over Sendromu (PKOS)

İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezite ile kendini gösteren bir klinik tablodur. Overler genellikle çift taraflı olarak normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeğinde genellikle çapları 1 cm' i geçmeyen çok sayıda kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks izlenir.

2.2.1.2.2. Hipertekozis

Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. Kitleler en fazla 7 cm çapına ulaşır. Genellikle bilateral izlenirler ve solid yapıda oldukları görülür. Dolayısıyla solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda mutlaka düşünölmelidir.

2.2.1.2.3. Gebelik Luteoması

Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıda izlenir. Bazen 20 cm çapına kadar ulaşabilir. Bir kısmı gebeliğin sona ermesi ile regrese olabilir (68).

2.2.1.2.4. Endometriyozis

Endometriyal dokunun uterus dışındaki dokularda izlenmesi ile karakterizedir. Bu doku pelvis içinde veya pelvis dışında herhangi bir dokuda izlenebilir. Doğurganlık çağındaki kadınların % 10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır. Endometriyal doku, normal menströal siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içi eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler şeklinde izlenebilir. Bu kistler diffüz ve lokalize (endometrioma) olmak üzere iki şekilde izlenebilir. Daha sık görölen diffüz formda abdominopelvik organların serozal yüzeğinde ve peritonda küçük endometrial doku implantları mevcut olup dokular hormonlara duyarlı olduğundan menstrüasyon sırasında kanayarak lokal inflamatuvar reaksiyona yol açarlar. Bu durum barsak, mesane ve diğer pelvik yapılarda anatomik bozulmaya ve adhezyonlara sebep olur. Lokalize form olarak endometrioma olarak adlandırılan kistler izlenir. Bu kistler görünüm olarak koyu kahverengi kıvamda oldukları için çikolata kisti olarakta adlandırılırlar.

Endometriomalar düzgün sınırlı, kalın duvarlı, uniloküler veya multiloküler, diffüz yoğun homojen içerikli, bazen internal ekojeniteler içerebilen kistik kitle şeklinde tipik sonografik olarak izlenirler. Endometriomaların çapları 20 mm veya daha fazla ise çoğu zaman TVUS tanı için yeterli olmaktadır. Bazen lümende anekoik görünüm, internal sıvı-sıvı seviyesi, hemorajik mayii ve satellit kistler nedeniyle septasyonlar kist içinde kist görünümü olabilir (18).

Endometriyozis için yapılan pek çok araştırmada serum CA-125 seviyesinin iyi spesifiteye (%86-%100) fakat zayıf sensitiviteye (% 13) sahip olduğu belirtilmiştir (19). Artmış CA-125 düzeylerinin endometriozisin şiddeti ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir.

2.2.1.2.5. Tubo-ovaryan Abse

Akut pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) son basamağıdır. Over ve tubaların ayrı yapılar olarak ayırt edilemeyecek şekilde tamamen bozulması şeklinde oluşur. Tanısı kliniği uyumlu olan hastada pelvik kitlenin saptanması ile konulur. TVUSG' de kompleks heterojen kistik kitle görünümü ile diğer adneksiyal kitlelerden ayırıcı tanısını mutlaka yapmak gerekir.

2.2.1.2.6. Germinal İnklüzyon Kistleri (Walthard İnklüzyonu)

Postmenopozal kadınlarda, overlerin mikroskopik incelenmesi sırasında gözlenebilir. Tekrarlayan ovulasyonlar sonucu over germinal epiteli, oluşan defekti tamir etmek üzere over içlerine doğru göç edip, kistik görünüm oluşturabilirler.

2.2.1.2.7. Ektopik Gebelik

Genellikle tubal yerleşimli iken, nadir de olsa ovaryan gebelik olabilir. Şayet ektopik gebelik rüptüre olup, kendini sınırlarsa hematomla beraber heterojen adneksiyal kitle görünümü verebilir. Ayırıcı tanıda mutlaka malignite ve tuba overyan abse düşünülmelidir. Ancak çoğu vakada Bhcg ölçümleri ile beraber TVUSG ile ektopik gebelik tanısı kolaylıkla konulabilir.

2.2.1.2.8. Paraovaryan Kistler

Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Bircok durumda, aynı taraf over dokusundan ayrı yapıda normal olduğu görülür (29). Paraovaryan tumorlerde malign olma olasılığı çok düşüktür(%2) (36).

2.2.1.2.9. Peritoneal İnkluzyon Kistleri

Daha önce cerrahi mudahale geçirmiş hastalarda peritoneal katlar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi sonucu meydana gelirler.

2.2.1.2.10. Adneksiyal Torsiyon

Pelvik ağrının sık olmayan bir nedenidir. Geçmişte torsiyone olan adneks dokusu, detorsiyone edilip bırakılmasının tromboemboli ve enfeksiyon riskini artırdığı düşünülüyordu. Dolayısıyla adnekslerin çıkarılması gerektiği düşünülüyordu. Ancak günümüzde adneksin tersine çevrilerek reperfüzyonu ve viabilitesi mevcutsa korunması yönünde fikir birliği artmıştır (37).

2.2.2. Neoplastik Kitleler

2.2.2.1. Epitelyal Tümörler

Benign ovaryan neoplazilerin % 60-80' ini oluşturmaktadırlar. En sık epitelyal orjinden kaynaklanır.

2.2.2.1.1. Kistadenomlar

Overin en sık görülen benign epitelyal tümörleridir. En sık postmenopozal dönemde görülmelerine karşın doğurganlık çağında da rastlanabilirler (38).

I. Seröz kistadenom

Tüm benign over tümörlerinin % 15-25' ini oluştururlar. % 20-50 oranında çift taraflı izlenirler. Ortalama capları 5-15 cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. Bu kistler ince septaları olan berrak sıvı ile dolu kistik kitle olarak izlenirler. Mural komponentleri çok nadirdir. Olguların bir kısmında kistin iç ya da dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir. Bu yapılar, genelde çift taraflı olup malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha yüksek oranda olduğu

izlenir. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar meydana gelebilir. Bunlar psammoma cisimcikleri olarak adlandırılır. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu iddia etmektedir (68).

Tümörde fibrotik alanlar bulunması durumunda seröz kistadenofibrom (% 2) adını alır. Ultrasonografik olarak solid kitle olarak görülür. Tedavide konservatif yol tercih edilir, ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı, solid komponent izlenmesi maligniteyi akla getirmelidir.

II. Müsinöz kistadenom

Benign ovaryan neoplazilerinin % 20-30'unu oluştururlar. Seröz tümörlere göre daha az oranda çift taraflı izlenir (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlarda izlenebilir. Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa kadar oluşan kistler izlenmiştir. Bunlar seröz kistadenomlara kıyasla, kist içinde daha çok sayıda septa, daha ekojenik sıvı ve sıvı-debris düzeyi vardır. Papiller yapılar seröz kistadenomlara göre daha az izlenir. Maligniteye dönüşme olasılıkları düşüktür (39).

2.2.2.1.2. Endometriyoid Tümör

Endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterize kitlelerdir. En sık tanımlanan tipleri endometriyoid adenofibromadır. Hemen hemen hepsi maligndir. Yaklaşık % 25-30 oranında bilateraldir. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve hastaların % 15-30'unda primer tümörden bağımsız olarak endometrium kanseri izlenir. Sonografide, solid komponentlerden ve papiller projeksiyonlardan zengin kompleks bir kitle şeklinde görülür (40).

2.2.2.1.3. Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör

Benign formlarında izlenirler. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzerdir. Sonografide, kistik ya da solid olabilen, nonspesifik kompleks bir kitle olarak izlenirler.

2.2.2.1.4. Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin % 1-2'sini oluşturmaktadır ve % 5-15 olguda çift taraflıdır. Malignite olasılığı çok düşüktür. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir. Genellikle solid kıvamda izlenir. Birçok vakada diğer epitelyal tumorlerle (en sık müsinöz kistadenomlar) birlikte izlenir (4).

2.2.2.2. Seks Kord – Stroma Kaynaklı Tümörler

2.2.2.2.1. Fibroma

Overdeki stromal hücrenin ayrılaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma olarak isimlendirilir. Tüm over tümörlerinin % 2-3'ünü oluşturmaktadır ve % 2-10 oranında çift taraflı izlenir. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, nadiren 15-20 cm çaplarına kadar büyüyebilirler.

2.2.2.2.2. Tekoma

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

2.2.2.2.3. Hilus hücreli tümörler

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

2.2.2. 3. Germ Hücreli Tümörler

2.2.2.3.1. Matür kistik teratom (Dermoid kist)

En sık gözlenen germ hücreli tümördür. Tüm overyan neoplazilerin yaklaşık % 10-25 ini; tüm benign ovaryan neoplazilerin % 60'ını oluşturmaktadır (41). Matür kistik teratomların büyük bir kısmı doğurganlık çağında, ortalama 30 yaşlarında izlenir (21). Koonings ve ark.'ına (80) göre bu dönemde en sık gözlenen neoplastik

over tümörüdür (80). Boyutları 5 ile 10 cm arasında izlenirler, %10-15 çift taraflıdır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak ikiye ayrılır. Malign değişim yalnızca % 1-3 dolaylarında olup; bu olgular tipik olarak 40 yaşın üzerindedir. Eğer malign ise, bu kistler çoğunlukla squamöz epitelyum ile kaplı olduğunda % 80 oranında squamöz hücreli karsinom oluşur. Nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur (68).

2.2.2.3.2. Monodermal teratomlar

Bu tümörlerde tek bir doku dominant olarak bulunmaktadır.

I. Struma ovarii

Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir (kistik teratomların %1'i). Tamamen veya tamamına yakını tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve bu kitlelerin malign dönüşüm olasılığı % 5'tir (20).

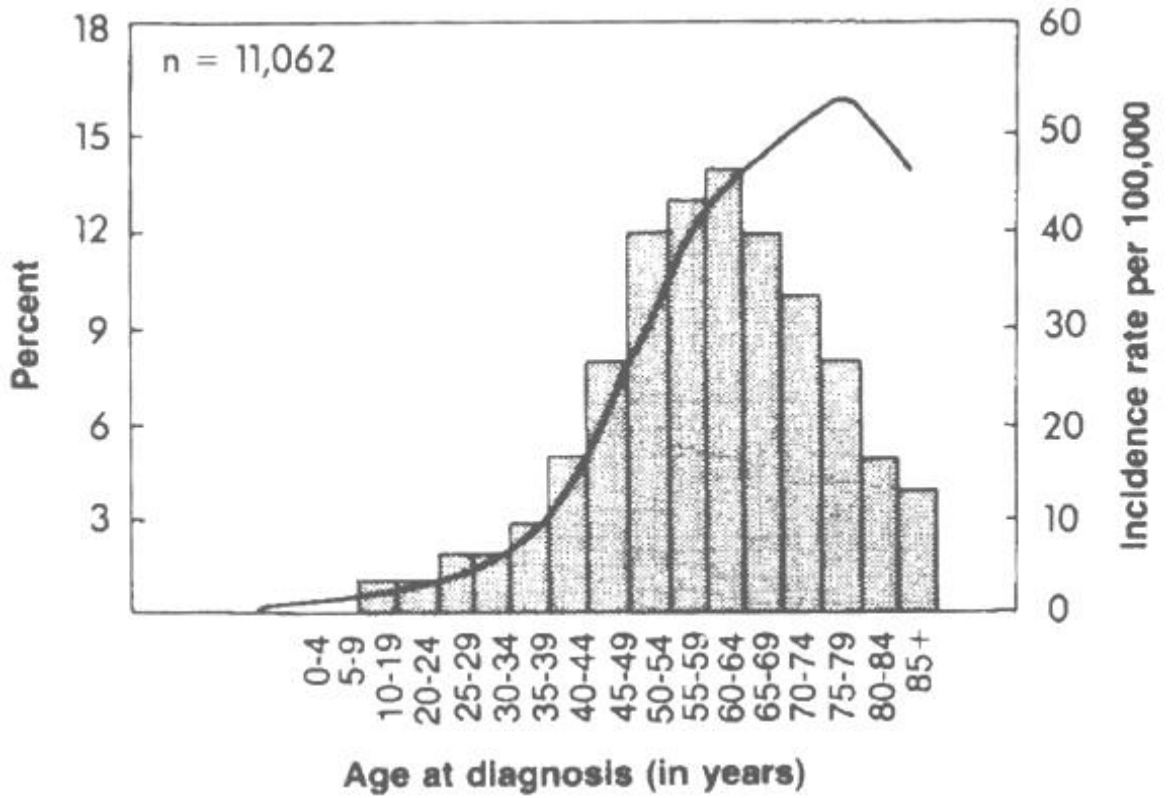
II. Karsinoid tümör

Daha nadir görülmektedir (<%1) ve literatürde bugüne kadar 50 olgu bildirilmiştir. Genellikle tek taraflıdır. Bazı vakalarda diğer overde dermoid kist izlenebilir. Overlerin primer karsinoidleri, kesin tanı konulana kadar metastatik kabul edilmelidir. Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır, metastaz yapmazlar, metastatik olanların büyük bir kısmı çift taraflıdır ve nüks riski fazladır.

2.3.Malign Ovaryan Kitleler

2.3.1. Epidemiyoloji ve İnsidans

Gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir. Dünyada her yıl 204.000 kadın tanı almakta ve bunun 125.000'ini yaşamını kaybetmektedir. Yenidoğan bir kız çocuğunun yaşam boyu over kanserinden etkilenme riski 1/70 (% 1,4) iken bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (43).



Şekil 1: Over kanserinde yaşa özgü insidans hızı, 1973-1982.83 (8)

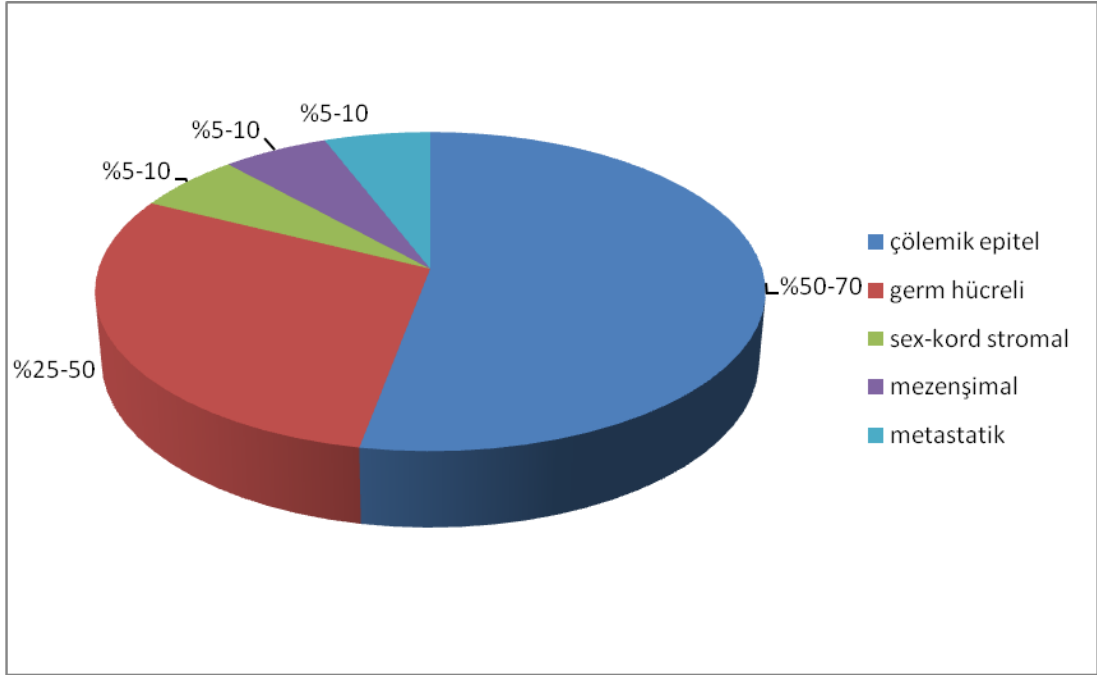
Bu olgular içinde, daha yavaş gelişimli düşük malignite potansiyelli (borderline) tümörlerde dahil olmak üzere, epitelyal over kanserleri tüm olguların %90/95'ini oluşturmaktadır (44). Over kanseri için dikkate alınacak birkaç değer dışında etkin bir tarama testi bulunmamaktadır. Dolayısıyla hastaların dörtte üçü tanı aldıklarında ileri evrededir. Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta hayatını kaybetmektedir (17). Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür (45). Her yaşta görülebildiği gibi puberte öncesi kızlarda ve postmenopozal kadınlarda daha sık görülür. Postmenopozal dönemde malignite potansiyeli artmakla beraber bu oran % 30 iken, perimenopozal dönemde bu oran % 7'dir (7).

2.3.2. Histopatolojik Sınıflama

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organdır. Bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır.

Tablo 5. Malign over tümörlerinin sınıflaması

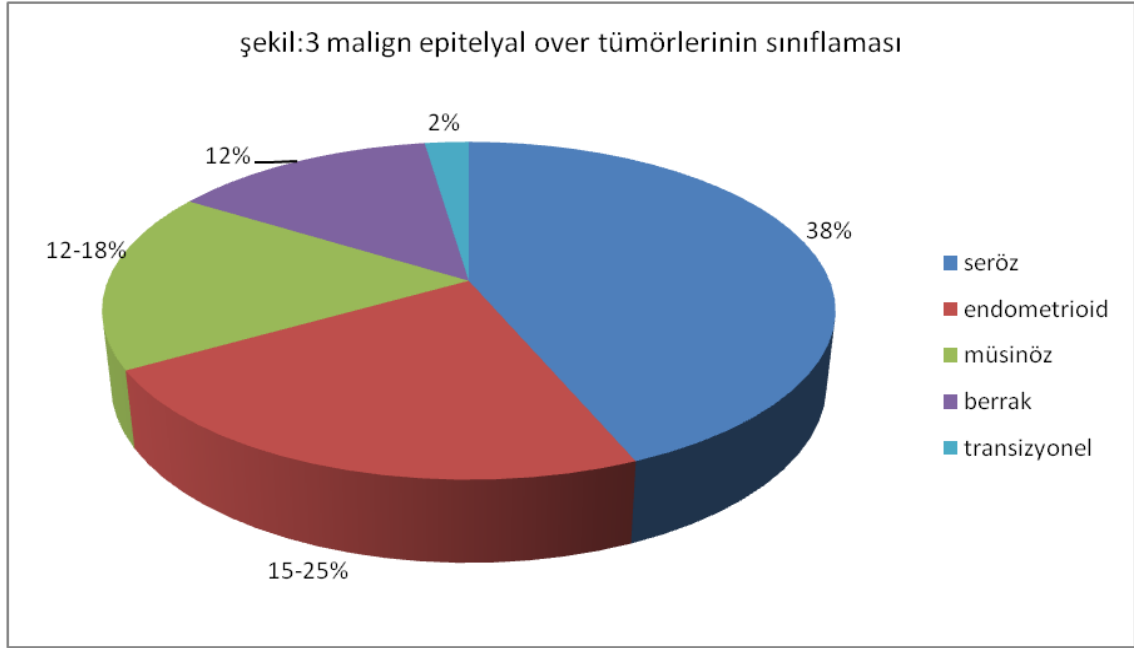
Epitelyal Tümörler (Colom epiteli)	Seröz Musinöz Endometriyoid Berrak Hücreli(=Clear cell, Mezonefroid) Transisyonel Hücreli (Brenner) Mikst İndiferansiye
Germ hücreli tümörler	Disgerminom Endodermal Sinüs Tümörü Teratom * immatür * matür *özelleşmiş (Struma Ovarii,Karsinoid) Embriyonel Karsinom Poliembriyom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



Şekil 2. Over tümörlerinin histolojik sınıflaması

2.3.4. Malign Epitelyal Over Tümörleri

Over kanserleri olgularının % 90-95'i epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır. Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çölömik (mezotel) epitelden köken alır. Endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çölömik epitelyum kaynaklıdır. Wolf kanalı da çölömik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu indiferansiye çölömik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılması mümkün değildir. Bunlar gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözleendiği ayrı bir grup olan 'borderline tümörler' başlığı altında sınıflandırılır.



Şekil 3. Malign epitelyal over tümörlerinin sınıflaması

2.3.4.1. Seröz Epitelyal Over Kanseri

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin % 50'sinden fazlası seröz tiptedir. 50-60 yaşlarında görülür ve % 40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların % 85'inde over dışı yayılım görülür (27). Tümörlerin % 50'sinden fazlası 15 cm çapına ulaşan kitleler olarak izlenirler. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze olduğu, kist cidar invazyonunun bulunduğu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklinde görülürler. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller çıkıntılar görülür. Mikroskopik olarak hücreler iyi diferansiye tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. İyi diferansiye tümörlerde kistik alanlarda belirgin olarak papiller yapılar oluşmuş olup sıklıkla psomman cisimcikleri saptanır. Olguların % 80'i psammoma cisimcikleri içermektedir. Psammoma cisimcikleri seröz adenokarsinomlar için patognomiktir.

- *Borderline Seröz Over Tümörleri:* Tüm ovaryan seröz tümörlerin % 10' unu oluşturur. Esas yayılım yolu abdominal kaviteye implantlar şeklinde olduğundan en sık ölüm sebebi bu metastazların neden olduğu intestinal obstruksiyon başta olmak üzere gastrointestinal komplikasyonlar yer alır.

2.3.4.2. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri

Over tümörlerinin % 15'ini, over kanserlerinin % 5-10' unu oluştururlar. Apendiks ve kolon gibi bağırsaktaki primerinin saptanmaması nedeniyle görülme sıklığı genellikle olduğundan fazla hesaplanır. Müsinöz over tümörlerinin % 75'i benign, % 10'u borderline ve % 15'i malign olur. Çift taraflı olma ihtimali % 8-10'dur ve ortalama çapları 16-17'dir, ancak çok daha büyük boyutlara ulaşabilen dev kitleler olarak karşımıza çıkabilir. Tipik olarak koyu mukus açısından zengin, jelatinimsi akışkan multiloküler kistler olarak karşımıza çıkarlar. Over kaynaklı müsinöz tümörler eğer pelvis ve batin içerisinde yaygın bir şekilde bulunursa, pseudomiksoma peritonei olarak adlandırılır. Bu durumda apendiks ve barsağa ait başlangıç bölgeleri mutlaka dışlanmalıdır.

- *Borderline Müsinöz Over Tümörleri:* Karsinomdan ayırım, diğer borderline tümörlere göre çok daha zordur. Tümör % 8-10 oranında çift taraflı görülür.

2.3.4.3. Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sırada yer alır (%15-25). Tümör % 30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların % 20- 30'unda daha öncesinden var olan endometriyal kanser izlenir. Bu birliktelik tanısız açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklara neden olur. Fakat eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından daha fazla olduğu düşünülmektedir. Aynı zamanda ayırıcı tanı prognoz açısından önem arzeder. Eş zamanlı over-endometriyum endometriyoid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranı % 80 iken, ovaryan endometriyoid kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım % 40 civarında olduğu izlenir (35). Endometrial ve ovarian tümörün histolojik görünümü farklı olduğunda iki tümör büyük ihtimalle iki ayrı primer lezyondur, benzer göründüklerinde iyi diferansiye ve yüzeysel invazyon varsa, endometrial tümör ayrı tek bir primer tümör olarak düşünülebilir (29). Nadir oranda endometriyoid kanser endometriyozis zemininden kaynaklanabilir (%10) (27) . Sonografide, bu kitleler solid komponentlerden zengin, papiller yapıları olan kompleks kistik kitle görünümü verirler.

- *Borderline Endometriyoid Tümörler*: Histolojik olarak endometriyal hiperplazi veya polip benzeri yapılar olan kalabalık glandüler komponentlerden oluşur.

2.3.4.4. Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Over Kanseri

Tüm over kanserlerinin % 5-10'unu oluşturur. % 40 oranında bilateral izlenir. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak izlenebilirler. Mikroskopik olarak 'kabara çivisi' (hobnail) hücreler karakteristiktir. Berrak hücre oluşmasına sebep olan hücre içerisindeki glikojenin çözülmesidir. Pelvik endometriozis sık izlenir. Hiperkalsemi görülebilen diğer bir bulgudur (46).

2.3.4.5. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri

Bu nadir görülen tümör, tüm over tümörlerinin % 2'sini oluşturur. Mesanenin iyi diferansiye transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden meydana gelmektedir. Mikroskopik olarak, transizyonel hücre komponenti, sıklıkla sküamöz farklılık göstererek üriner sistemden kaynaklanan karsinomlara benzerler. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri evrede karşımıza çıkarlar. Bu tümörler, en sık müsinoz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle beraber görülebilirler, ancak epitelyal over kanseride eş zamanlı görülüyorsa prognozun kötü olduğuna işaret eder. Saf formlarında ise, benign brenner hücreleri görülmez, ancak daha invazif ve agresif olmalarına karşın bu tümörlerin kemoterapiye yanıtı gayet iyidir (46).

- *Borderline Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümörü*: Prolifere brenner tümörü de denir. Genellikle tek taraflı multiloküle kistik tümörlerdir. Stromal invazyon göstermezler.

2.3.4.6. Mikst Tümörler

Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması, prognoz açısından daha kötüdür. Yaygın kombinasyonlar, miks berrak hücreli-endometrioid tip veya seröz endometrioid tip adenokarsinomlardır.

2.3.4.7. Az Diferansiye Tümörler

Over kanserlerinin % 14'ünü oluşturur. Mikroskopik olarak solid gruplar, çok sayıda mitoz içeren ve belirgin atipik sitolojik tabakalar şeklinde izlenirler. Genelde tanı anında ekstraovaryan yayılım gösterir. Prognozları kötüdür.

2.3.5 Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Overin germ hücrelerinden köken alır. Histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça birbirinden farklılık gösteren bir tümör grubudur. Primer over tümörlerinde % 15-20'lik bir oranla, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. Ancak % 3-5 kadarı maligndir. Ortalama görülme yaşı 19' dur. Bu tümörler genelde erken evrede yakalanmakta ve sıklıkla tanı anında tek overle sınırlı olmaktadır. Bu tümörleri epitelyal over tümörlerinden ayıran başlıca özellikler vardır. Bunlar, hastaların genelde onlu yaşlar veya erken yirmili yaşlarda olmaları, tanı sırasında çoğunun evre 1 hastalığa sahip olması, bir diğeri ise bu tümörlerin kemoterapiye duyarlılığından dolayı çok ilerlemiş hastalığı olanlarda bile prognozun oldukça iyi olmasıdır.

Tablo 9. Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması

I. Disgerminom	
II. Teratom	1. İmmatur
	2. Dermoid kist (Matür Kistik Teratom)
	3. Malign dönüşüm gösteren matur kistik teratom
	4. Monodermal / yüksek oranda özelleşmiş teratom a. Struma ovarii b. Karsinoid c. Struma ovarii ve karsinoid d. Diğerleri
III. Endodermal Sinüs Tümörü	
IV. Embriyonel Karsinom	
V. Poliembriyom	
VI. Koryokarsinom	
VII. Mikst formlar.	

2.3.5.1. Disgerminom

Primer over tümörlerinin % 1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin % 30-40'ını oluşturmaktadır. Her yaşta görülme olasılıkları olsada olguların % 75'ini erken üreme çağındaki kadınlar oluşturur. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin % 78'ini oluşturmaktadır (47). Gebelikte borderline seröz tümörlerle beraber en sık rastlanan over malignitesidir (18). Disgerminomların % 5'i özellikle normal ve ya anormal Y kromozomu olan karyotipik olarak anormal fenotipik dişilerde bulunur. Bu grupta sıklıkla Turner sendromu, Klineferter sendromu ve Sywer sendromu yer alır. Bu kişilerde tipik olarak gonadoblastom ile birlikte izlenebilir. Bu olgularda gonadoblastomlar, % 40 oranında malign transformasyon gösterebilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatür teratom veya endodermal sinüs tümörleri de eşlik edebilir. %10-20 oranında çift taraflı olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik olarak karşı over tutulumu izlenebilir (18). Bu tümörler, genelde solid, pembe-bronz renkli lobüle kitlelerdir. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum hCG, LDH₁ ve LDH₂ seviyelerinde artış izlenebilir. LDH nüks için olguların izlenmesinde kullanılır. Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır.

2.3.5.2. Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü

Germ hücreli tümörler içerisinde % 22'lik oranla 2.sırada yer alır. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Hastaların üçte biri, ilk başvuru sırasında premenarş döneminde. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve diğer over, genellikle yalnızca periton boşluğuna metastazın olduğu durumlarda tutulur. Dolayısıyla bilateral olan tümörler bu hastalığın ileri evrede olduğunun göstergesidir. Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar ulaşabilir. Bu tümörlerde sıklıkla kistik dejenerasyon ve rüptür ile birlikte olan fokal nekroz ve kanama izlenir. Mikroskopik olarak görülen tek bir papillaya sahip hücre şeklinde görülen 'Schiller-Duval cisimcikleri ' bu tümörler için patognomiktir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu hemen hemen aynıdır. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. İstisnalar dışında tanı ve daha

sonra takipte de kullanılan alfa feto protein (AFP) salgılar. Olguların% 71'i evre I, % 6'sı evre II ve % 23'u evre III'tedir (4).

2.3.5.3. Embriyonel Karsinom

Overden kaynaklanan en malign tümördür. 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. Embriyonel karsinomlar tipik olarak serum BhCG üretirler ve % 75 oranındada AFP salgırlarlar.

2.3.5.4. Poliembriyom

Nadir görülür. Karakteristik olarak biri amniotik kaviteyi diğeri yolk salkı taklit eden iki kavite arasına yerleşmiş birçok embriyo benzeri cisim içerir. Presomit gelişiminin çeşitli evrelerinde olan embriyoid cisimciklerden meydana gelir. Seyri oldukça maligndir. Çoğunlukla mikst germ hücreli tümörlerin bir bileşeni olarak bulunur. Bu tümörlerde AFP ya da HCG yükselir. Bazılarında ise her ikiside yükselebilir.

2.3.5.5. Koryokarsinom

Nadir görülür ve oldukça malign seyreder. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Bunların ayrımı önemlidir, çünkü primer ovaryan koryokarsinomun prognozu oldukça agresif seyreder. Saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. β HCG salgılar.

2.3.5.6. 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. Bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin % 30'undan sorumludurlar (47). Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların % 5'inden azında

çift taraflıdır, ancak % 10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıda olabilirler. Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatur eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatur nöral doku miktarına göre 1'den 3'e kadar grade'lenirler. İmmatür teratom diğer germ hücreli tümörlerle kaynaşmadıkça tümör belirteçleri sıklıkla negatiftir.

2.3.5.7. Mikst Germ Hücreli Tümörler

Tüm germ hücreli malignitelerin % 10- 15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık % 70-80'lik bir oranla disgerminomdur. Bunu sırasıyla immatur teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler (48) .

2.3.5.8. Gonadoblastom

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

2.3.6. Seks Kord – Stroma Kaynaklı Malign Tümörler

Tüm over malignitelerinin % 5-8'ini oluştururlar. Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminde kaynaklanır. Bu tümörler, female hücre (=granüloza ve teka) ve male hücre (=sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile meydana gelirler. Bu hücreler hormon üretme potansiyeline sahiptir. Bu hormonlar östrojen, progesteron, kortizol gibi hormonlardır. Bu tümörlerin büyük çoğunluğu tek taraflıdır. Ayrıca çoğu masum bir büyüme paternine ve düşük malignite potansiyeline sahiptir. Hastalar genelde erken cerrahi dönemde tanınır ve küratif cerrahi ile prognoz çok iyidir. Sınıflamaları **tablo 10'**da verilmiştir.

Tablo 10. Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması.

I. Granüloza-Stromal Hücreli Tümörler	A. Granüloza Hücreli Tümörler	-Erişkin tip - Jüvenil tip
	B. Tekoma- Fibroma grubu tümörler	- Tekoma - Fibroma/Fibrosarkoma -Sınıflandırılmayan
II. Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler	A. İyi Diferansiye	-Sertoli hücreli -Sertoli-leydig hücreli -Leydig hücreli
	B. Orta Derecede Diferansiye	
	C. Az Diferansiye (Sarkomatoid)	
	D. Heterolog eleman ile birlikte	
III. Gynandroblastom.		

2.3.6.1. Granüloza Stromal Hücreli Tümörler

2.3.6.1.1. Granüloza Hücreli Tümörler

Düşük grade’li malignitelerdir. Sex-kord stromal tümörlerin % 70’i granüloza hücreli tümörlerdir. Olguların ancak % 2’sinde çift taraflıdır.

I. Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Granüloza hücreli tümörlerin % 95’ini oluştururlar. Ortalama yaş 52’dir. Endometriumun östrojene maruziyeti nedeniyle postmenomazal kanama ve menometroraji en sık semptomdur. Makroskopik olarak büyük, solid komponentleri olan multikistik kitleler olup tümör çapı 20 cm’ye kadar büyüyebilir. %5-8 oranında çift taraflı izlenir. Çift taraflı olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler rozet şeklinde yerleşen ‘Call Exner cisimciği’ olarak bilinen patern karakteristiktir. Genellikle evre I de tanı alırlar.

II. Jüvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Genellikle menarş öncesi kızlarda izlenirler. Ortalama yaş 13’tür. Yüksek düzeyde hormon maruziyetine bağlı olarak

mens düzensizlikleri, izoseksüel püberte prekoks sık rastlanır. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür. Bu tümörlerde Call- Exner cisimcikleri nadir görülür. Olguların çoğu evre I'dedir.

2.3.6.1.2. Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler

I. Sertoli Hücreli Tümörler

Düşük grade'li, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir. Ortalama yaş 30'dur. Sertoli, leydig veya her iki hücre grubunu içermesine bağlı olarak androjen, estrojen veya her iki hormonu da salgılayabilen kompleks tümörlerdir. Tümörler tipik olarak tek taraflı, solid, sarı renkli tümörlerdir. 4 ile 12 cm boyutunda izlenirler. İlk tanı anında genellikle evre I'dedirler.

II. Leydig Hücreli Tümörler

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

III. Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler

Tüm over tümörlerinin % 0,2-0,5'ini oluştururlar. Olguların büyük kısmı 40 yaş altındadır. Ortalama yaş 25'tir. Ortalama çapları 13 cm'dir, ancak 50 cm'e kadar ulaşan kitleler bildirilmiştir. Malignite potansiyeline sahiptirler. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır.

2.3.7. Metastatik Tümörler

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

Gastrointestinal (GİS) kaynaklı, nonneoplastik sellüler stroma içerisinde yer alan taşlı yüzük görünümü içeren karsinomlar Krukenberg tümörü olarak isimlendirilir. Hemen daima mide orjinli olmakla beraber bazen memeden, bağırsaktan veya diğer müköz bez bulunduran organlardan da köken alabilirler. Metastatik over kanserlerinin %50'si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

2.3.8. Prognostik Faktörler

Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir (49).

Over kanserlerinde prognostik faktörleri aşağıda verilmiştir (6,46,50-53,).

-Evre

-Grade

-Tümör özellikleri

*Histolojik tip (Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler için)

*DNA ploidi

*p53 over ekspresyonu

*BRCA1 mutasyon taşıyıcıları

-Hasta özellikleri

*Yaş

*Performans durumu

*Rezidüel hastalık volümü

-Kemoterapiye verilen yanıt

-“Second look” laparotomi sonucu

-Preoperatif CA-125 seviyesi

Over kanserinde “overall” sağkalım % 40’dır (23). Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir (6). Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)’nun önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Bu evreleme sistemi 1 Ocak 2014 tarihi itibarıyla değişmiştir. **Tablo 11**’de gösterilmiştir.

Tümör grade’i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir (5). Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir, bu tiplerde ise prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür (6).

Primer sitoredüktif cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılabilen olgularda (1-2 cm rezidüel tümör) prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir. Rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir (14,53).

Tablo 11. Over kanseri evrelendirme sistemi (FIGO 2014)

EVRE I: Tümör overde sınırlı	
IA	Tümör 1 overde sınırlı, kapsül intakt,yüzeyde tümör yok, yıkama negatif.
IB	1A’nın aksine tümör her iki overi invaze etmiş.
IC Tümör bir ya da her iki overde sınırlı	
IC1	Cerrahi esnasında kapsül rüptürü
IC2	Cerrahiden önce kapsül rüptürü ya da over yüzeyinde tümör varlığı
IC3	Asitte ya da batın yıkantı sıvısında malign hücrelerin varlığı

EVRE II: Tümör bir ya da her iki overi pelvik uzanım yaparak kapsar (pelvik birimin altı) ya da primer peritoneal kanser	
IIA	Uterus ve /veya fallop tüplerine uzanım ve/ veya implantasyon
IIB	Diğer pelvik intraperitoneal dokulara uzanım

EVRE III: Tümör bir ya da her iki overe pelvis dışında peritona sitolojik ve histolojik olarak uzanımla yayılmış ve/veya retroperitoneal lenf nodlarına metastaz yapmış	
III A (pozitif retroperitoneal lenf nodları ve /veya pelvis boyunca mikroskobik metastaz)	
IIIA1	Sadece pozitif retroperitoneal lenf nodu
	IIIA1(i) metastaz \leq 10 mm
	IIIA1(ii) metastaz $>$ 10 mm
IIIA2	Mikroskobik , extrapelvik (birim üstü) peritoneal yayılım \pm pozitif retroperitoneal lenf nodları
IIIB	Makroskopik,extrapelvik,peritoneal metastaz,peritoneal metastaz \leq 2 cm \pm pozitif retroperitoneal lenf nodları. Dalak/karaciğer kapsül uzanımını içerir.
IIIC	Makroskopik,extrapelvik,peritoneal metastaz,peritoneal metastaz $>$ 2 cm \pm pozitif retroperitoneal lenf nodları. Dalak/Karaciğer kapsül uzanımını içerir.

EVRE IV: Uzak metastaz (periton metastazı hariç)	
IVA	Pozitif sitolojili plevral efüzyon
IVB	Hepatik ve/veya Splenik parankimal metastaz, extraabdominal organlara metastaz(inguinal ve abdominal kavite dışındaki lenf nodlarını içerir.)

Diğer ana öneriler aşağıdaki gibidir:

- Derecelendirmeyi içeren histolojik tip evrelemede belirtilmelidir.
- İlk odak (over, Fallop tüpleri ya da periton) mümkünse belirtilmelidir.
- Evre I'de başka türlü sınıflanmış fakat yoğun adezyonları olan tümörler, eğer adezyonlarda histolojik olarak tümör hücreleri gösterilmişse Evre II'ye yükselmeleri haklı olmaktadır.

2.4. Adneksiyal Kitlelerde Tanı

Over kanserleri ileri evreye kadar semptom ve bulgu vermediklerinden 'sessiz katil' olarak adlandırılır. Aslında bu bir yanlış anlamadır, çünkü hastalar tanı konmadan birkaç hafta önce hatta hastalığın erken devrelerinde bile semptomatiktir. Zorluk bunları normal semptomlardan ayırt edebilmektir.

2.5. Öykü ve Pelvik Muayene

Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadından ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir, ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiği için rutin olarak uygulanmalıdır. Yaygın olarak karın boyutlarında artma, şişkinlik, idrara sıkışma ve pelvik ağrıda artış izlenir. Ancak bu semptomlar nonspesifik olduğundan hastalığın ileri evrede yakalanmasına sebep olur.

2.6. Tümör Belirteçleri

Klasik anlamda belirli bir tümör veya çevresindeki dokular tarafından salgılanan ve dolaşımda ölçülebilir miktarda bulunan biyolojik maddelerdir. İdeal bir tümör belirtecinin sadece tümör tarafından üretilmesi, ölçülebilir seviyelerde salgılanması, tümör kitlesi ile detersel bağlantı göstermesi ve düşük maliyetli olması, tümör büyümesini erken evrede saptayabilmesi, benign patolojilerle karışmasını önleyecek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır. Tümör belirtecinin düzeyi radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrasında hastalığın verdiği cevapla uyum göstermelidir. Erken evrede olup nüks açısından yüksek riskli hastaları belirleyebilmelidir. Tümör belirteci ile taranan kanser için ideal bir tedavi yöntemi var olmalıdır. Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz bulunmamaktadır.

CA-125: Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin çölömik epiteli, amniyon mayi, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır (55). CA-125 normal epitel tarafından üretilmeyen, ancak hem benign hemde malign over tümörleri tarafından üretilen bir tümör belirteçidir. Epitelyal over kanserlerinin % 80'inde saptanmaktadır (26). Malign nonmüsinöz olan kadınların % 90'ında CA-125 düzeyleri yüksektir. Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyinde artış beklenmektedir. (**Tablo 14**) Normalin üst sınırı olan 35 U/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin % 1'inde, iltihabi hastalıkların % 6'sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin % 28'inde ve epitelyal over tümörlerinin % 80'inde gözlenmektedir (56).

Tablo 12: CA-125 düzeyini yükselten sebepler (57)

Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik Olmayan Nedenler
<i>Malignite dışı durumlar</i>	
Akut PID Adenomyozis Benign ovaryan neoplaziler Endometriyozis Fonksiyonel over kisti Meigs sendromu Menstruasyon Ovaryan hiperstimulasyon Acıklanamayan infertilite Myoma uteri Gebeliğin ilk 12 haftası	Akut hepatit Akut pankreatit Kronik karaciğer hastalığı Siroz Kolit Konjestif kalp yetmezliği Diyabet (kontROLSUZ) Divertikülit Mezotelyoma Malignite dışı assit Perikardit Pnomoni Poliarteritis nodosa (PAN) Postoperatif ödem Renal hastalık Sistemik lupus eritematozus (SLE)
<i>Malign durumlar</i>	
Endometriyum kanseri	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolorektal, Pankreas kanserleri, Plevra ve Periton metastazları

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

Tuxen ve ark.'ına (34) göre CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların % 10-20'sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık % 50 oranında normal saptanmaktadır (yanlış negatif). Aksine, yüksek bir değer pelvik inflamatuvar hastalık, endometriozis, leiomyom, gebelik ve hatta menstrüasyon gibi farklı benign olaylara bağlı olabilir (yanlış pozitif). Bu nedenle CA-125' in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılmasını güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile kombine değerlendirilmesi gerekmektedir. CA-125'e benzer 2 adet tümör belirteci daha CA 19-9 ve CA 15-3 mevcuttur. Müsinöz tümörlerde CA 19-9 ve CEA, belki de CA-125'ten daha iyi belirteçler olabilirler.

Alfa-Fetoprotein (AFP): AFP, normalde fetal dolaşımında bulunan polipeptid yapıda bir onkofekal antijendir. Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP' nin artması beklenmez.

Erişkinde endodermal kökenli malign neoplazilerde, örneğin karaciğer tümörleri ve overin endodermal sinüs tümörü gibi gonadal tümörlerde bulunur. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Bir over neoplazisi ile AFP varlığı kuvvetle endodermal sinüs tümörünü düşündürmektedir.

Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının % 90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır (19). 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. Negatif titre döneminden sonra ölçülebilen serum seviyelerinin tekrarı rekürren hastalığı düşündürür. 500 µg/L nin üstündeki değerleri nadiren benign hastalıklar ile ilişkilidir. Bunlar primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve

meme kanserlerinde de artabilir (27). Gebelik ve ataksi telenjektazide de yükselme görülür (58). Sağlıklı erişkindeki AFP değeri <10 µg/L olmalıdır (42).

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG): İnsan koryonik gonadotropin alfa ve beta olmak üzere iki subünitten meydana gelen bir glikoproteindir. Alfa subuniti FSH, LH ve TSH gibi diğer glikoprotein hormonlarla belirgin homoloji gösterir. Diğer taraftan beta subuniti ise hCG'ye spesifiktir ve beta subünite karşı olan antikolar güncel radioimmünassay ve monoklonal antikor testlerinin temelini oluştururlar.

Koryokarsinom ve embriyonal karsinomda yüksek seviyede bulunabilir. Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır **Tablo 13'** de over kaynaklı germ hücreli tümörlerdeki tümör belirteçleri gösterilmiştir.

Tablo 13. Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri

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

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Bir onkofetal antijendir. Over, mide yada kolonun müsinöz adenokarsinom olgularında artmaktadır, fakat tümör belirteci olarak klinik kullanımı sınırlıdır. Tarama testi olarak tek başına kullanılması anlamsızdır ve over tümörlerinin tanı ve takibinde yeterli değildir. Yüksek serum CA-125 varlığında tanı genellikle epitelyal over kanseri olsa da mide ve kolonun adenokanserleri, ileri metastatik evrelerinde over kanserini taklit edebileceğinden seviyesi mutlaka saptanmalıdır (49).

CA 19-9: Over kanseri ile reaksiyon verecek bir başka monoklonal antikor olarak bulunmuştur. Malign hücrelerdeki monosialoganglioside karşı reaksiyon gösterir. CA-125 belirleyicisi ile beraber bulunabilir. CA 19-9 over kanser hastalarının serumlarında % 25 oranında bulunur. Gastrointestinal adenokarsinomların % 21-42'sinde, kolon karsinomların % 20-40'ında ve pankreas karsinomlarının % 71-93'ünde yükselmiş değerler tespit edilmiştir.

CA 15-3: CA 15-3 meme hücrelerinin normal bir ürünüdür. Aşırı ekspresyonu malign durumlarda ortaya çıkabilir. Meme kanserinde tedaviye cevap ve rekürrensizlenmesinde kullanılır. Yükselmiş CA 15-3 seviyelerine lokal meme kanserlerinin % 30, invaziv meme kanserlerinin (metastatik) % 75'inde rastlanır. Kemik ve karaciğer metastazlarında oldukça yüksek değerler bulunur. Pankreas, kolon, akciğer kanserlerinde, sirozda ve benign meme hastalarında yükselebileceği gibi erişkinlerde herhangi bir patolojik durum olmadanda yüksek değerler bulunabilir. Özellikle CA-125 ile kombine edildiğinde ovarian kanserin erken tespitinde ve relapsız izlenmesinde faydalıdır (59).

Lizofosfatidik Asit (LPA): Fosfolipid yapıda basit bir moleküldür. Epitelyal over kanserli olgularda overe sınırlı hastalığı olanların % 90'ında, ileri evre (evre II ve üstü) olanların ise tümünde kan seviyeleri artmıştır (60). LPA seviyelerindeki bu artış, overin epitelyal kanserleri ile sınırlı gözükmektedir. Ayrıca, over kanserli olguların asit sıvılarında da saptanmaktadır. Over kanseri patofizyolojisinde LPA metabolizmasında değişiklikler olduğu ve bu nedenle düzeylerinin arttığına inanılmaktadır. LPA reseptörlerinin de over kanseri tedavisinde hedefe yönelik geliştirilecek ilaçlar açısından önemli olabileceği belirtilmektedir (53).

Laktat Dehidrogenaz İzoenzim 1 (LDH-1): LDH, beş izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar içinde LDH-1 tümör belirteçliği açısından önemli gözükmektedir. Overin germ hücreli tümörlerinde % 88 oranında yüksek bulunmaktadır. Disgerminomlu hastalarda bu oran % 95'e kadar ulaşmaktadır (57).

2.7. Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET)

USG, özellikle TVUSG benign tümörleri malign tümörlerden ayırt etmede en çok kullanılan ilk yöntemdir. Diğer görüntüleme yöntemleri arasında BT, MRI ve PET yer almaktadır. Ancak USG'ye göre pahalıdır ve kolay uygulanabilen yöntemler değildir.

BT' inin başlıca avantajı, ileri evre over kanseri olan hastalarda tarama yaparak tedavi planlanmasına yardımcı olmasıdır. Halen over kanserinin evrenmesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir (26).

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. MRI, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguları takiben kitlenin karakterizasyonu açısından problem çözücü bir teknik olabilir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takip amaçlı da kullanılabilir.

PET, reküran hastalığı tespit etmede BT' ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir (57).

Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliği yoktur. Kurtz ve ark.'ı, MRI' nin adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG' ye üstün olabileceğini, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını belirtmişlerdir (15).

Grab ve ark.'ının çalışmasında ise, USG'nin MRI ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade edilmektedir. Yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceğini, negatif MRI veya PET sonuçları elde edilen hastalarda ise erken evre veya borderline over kanseri tanısından tamamen uzaklaşmaması gerektiği belirtilmektedir (12).

Fenchel ve ark.'ı (48) PET, TVUSG, RDUSG ve MRI yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TVUSG' yi diğer yöntemlere göre daha duyarlı,

ancak özgülüğü daha düşük bir yöntem olduğunu söylemişlerdir. Yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın, hem özgülüğün hemde doğru tanı koyma oranının artırılabilceğini belirtmişlerdir. Leibman ve ark. bu yöntemlerin ancak gerekli olgularda kullanılabilceğini ve rutin kullanım için uygun olmadıklarını belirtmişlerdir (61). **Tablo 14** 'te görüntüleme yöntemleri karşılaştırılmıştır.

Tablo 14. Asemptomatik adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde PET, TVUSG veMRI'nin karşılaştırılması (48).

Modality	Sensitivity	Specificity	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value	Accuracy
FDG PET	58 (27.7, 84.8)	76 (65.5, 84.4)	25 (10.7, 44.9)	93 (84.3, 97.9)	74 (63.9, 82.1)
Transvaginal US	92 (61.5, 99.8)	60 (48.7, 70.1)	24 (12.6, 38.8)	98 (89.9, 100)	64 (53.4, 73.1)
MR imaging	83 (51.6, 97.9)	84 (74.5, 90.9)	42 (24.4, 65.1)	97 (90.7, 99.7)	84 (75.1, 90.5)
Combination of FDG PET, US, and MR imaging	92 (61.5, 99.8)	85 (75.8, 91.8)	46 (25.5, 67.2)	99 (92.8, 100)	86 (77.4, 92.0)

Note.—Data are expressed as percentages. Data in parentheses are 95% CIs.

Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG' ye tercih edilmesi gerekmektedir (29).

Sassone ve ark.'ı 1991 yılında, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skora sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skora sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. Skora sisteminin duyarlılığı % 100, özgülüğü % 83, pozitif prediktif değer (PPD) % 37, negatif prediktif değer (NPD) % 100 olarak bulunmuştur (9). Tek başına morfolojik skora sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azaldığı görülmüştür.

DePriest ve ark.'ı tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skora sistemi önermişlerdir. Sassone ve

ark.'ından farklı olarak burada septanın özellikleri major komponent değildir. Bu yeni skorlama sisteminin duyarlılığı % 89, PPD ise % 46 bulunmuştur (62).

Ueland ve ark.'ı, DePriest ve ark.'nın geliştirdiği morfolojik skorlama sistemine septa kalınlığı, diffuz ekojenite ve tümör dışı serbest sıvı kriterlerini ekleyerek 442 adneksiyal kitleyi değerlendirmiş ve daha sonra bunların 371'ini RDUSG ile incelemişlerdir. Morfolojik skorlama sisteminin duyarlılığı % 98, özgüllüğü % 80, PPD % 40, NPD % 99 ve doğru tanı koyma oranı % 82 bulunmuştur. RDUSG çalışmalarının eklenmesi, bu yeni geliştirilen morfolojik indeksin tanısallık doğruluğunu arttırmadığını belirtmişlerdir (63).

Bazı çalışmalarda ise RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (11).

2.8. Malignansi Riski Endeksi (RMI)

Tek başına morfolojik skorlama sistemlerinin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda belirgin olarak azalmaktadır. Ayrıca değerlendiren kişilere göre farklılık gösterebilmesi ve klinikte kullanımının kısıtlı olması nedeniyle daha kolay uygulanabilen yöntemlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur.

Ayırımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır (64). Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktör olduğu bilinmektedir (14,54). Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerine gereksinim vardır.

Adneksiyel kitlelerin genel kadın popülasyonundaki yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin devamlı olarak bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası gözükmemektedir. Dolayısıyla operasyon öncesi kitlelerin benign-malign ayırımında daha kombine değerlendirmelere gereksinim vardır. Böylelikle özelleşmiş merkezlere gönderilecek olan vakalarda sağlıklı bir yol izlenmiş olabilecektir.

Jacobs ve ark.'ı 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılacak ve ultrason skoru, serum CA-125 ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignansi riski endeksini (RMI) geliştirmişlerdir. Bu parametreler ayrı ayrı ele alındığında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında duyarlılık ve özgüllükleri **tablo 17**'de verilmiştir. Bu araştırmacılara göre menopoz durumu, ultrason skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignansi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmaktadır. Yaş için aynı anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirilen RMI'nin, bu üç ayrı parametre ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu hesaplamışlardır (65, 66, 67).

Tablo 15. Yaş, menopozal durum, ultrason skoru ve CA-125 seviyelerinin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında duyarlılık ve özgüllükleri (10).

Test (%95 CI)	Duyarlılık		Özgüllük	
	%	(%95 CI)	%	(%95 CI)
Yaş				
40	90,5	(77,4-97,3)	27,7	(19,5-37,9)
50	78,6	(63,2-89,7)	53,5	(43,7-64,0)
60	54,8	(38,7-70,2)	75,2	(65,3-83,1)
70	16,7	(7,0-31,4)	96,0	(90,1-98,9)
postmenopozal	78,6	(63,2-89,7)	52,5	(42,3-62,6)
Ultrason Skoru				
1	100,0	(91,4-100,0)	46,9	(36,8-57,3)
2	70,7	(54,5-83,9)	87,7	(73,7-89,6)
Serum CA-125 (U/ml)				
30	81,0	(65,9-91,4)	75,2	(65,5-83,3)
50	66,7	(50,5-80,4)	96,1	(87,5-97,9)
70	61,9	(45,6-76,4)	98,0	(93,0-99,8)
90	57,1	(41,0-72,3)	99,0	(94,6-100,0)

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

Menopoz skoru (M), hasta eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 değerini almaktadır. Serum CA-125 değeri formüle doğrudan eklenmektedir. Ultrason skoru (U), 5 major bulgunun varlığına dayanmaktadır ve her birinin varlığı halinde 1 puan eklenmektedir (43):

USG Bulgusu

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

U → hicbiri izlenmezse = 0

→ biri izlenirse = 1

→ ≥2'si izlenirse = 3

Tingulstad ve ark.'ı ultrason skoruna 1996'da 0, 1, 473 ve daha sonra 1999'da 0-1 yerine 1 ve 372; menopoz skoruna 1 ve 4 gibi değişik değerler vererek daha farklı sonuçlar elde etmeyi beklemiş ise de Manjunath ve ark.'ı bu değişikliklerin istatistiksel anlamda Jacobs ve ark'ının çalışmasından çok farklı bir sonucu ortaya koyamadığını **Tablo 16**'da göstermişlerdir (69).

Tablo 16. Üç farklı RMI'nin farklı eşik değerlerinde duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD açısından karşılaştırılması.(10,24,70,71)

Duyarlılık (%)				Özgüllük (%)			PPD (%)			NPD (%)		
RM	RMI1	RMI2	RMI3	RMI	RMI2	RMI	RMI	RMI2	RMI3	RMI1	RMI2	RMI3
25	91	94	94	1	44	3	1	74	76	78	80	87
50	81	82	82	51	60	49	76	78	78	65	66	67
80	80	81	81	62	62	62	78	78	81	66	65	67
100	80	81	81	67	80	67	80	80	84	68	67	69
125	78	80	80	75	69	75	84	82	87	69	68	70
150	77	78	78	75	75	80	87	84	89	69	67	70
				72		84	89					
200	73	76	74	91	82	91	93	88	93	67	67	68
250	67	73	68	91	87	91	93	91	93	62	66	62
300	65	70	66	95	87	95	95	90	95	61	63	62
350	62	68	63	95	91	95	95	93	95	60	62	66
400	61	67	62	95	91	95	95	93	95	59	62	60

Jacobs ve ark.'ı (10) RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle % 85 duyarlılık ve % 97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayrımı yapılabilmekte; RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0,15 katı kadar olmaktadır. Jacobs ve ark.'ı, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağkalımın artması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir (11).

RMI'nin klinikte kullanımı: RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), postmenopozal kadınlardaki adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde RMI'nin kullanılması gerektiğini düşünmektedir. Bu yöntemi kullanarak adneksiyal kitleler malignite olasılığı daha sağlıklı bir şekilde hesaplanıp hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (18). **Tablo 17'**de kanser risk grupları ile RMI değerleri kıyaslanmıştır.

Tablo 17. RMI kullanılarak olguların gruplara ayrılması ve kanser riski. (Davies ve ark.) (44)

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

Düşük riskli grup: Kanser riski %3'ten az olan hastalar;

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

Orta riskli grup: Kanser riski yaklaşık % 20

- Jinekolojik onkoloji kliniklerinde takip edilmelidir.

- b)Laparoskopik ooforektomi secilmiş olgularda uygulanabilir.
- c)Malignite lehine bir bulgu olursa, hasta, jinekolojik onkoloji merkezine tam evreleme cerrahisi için yönlendirilmelidir.

Yüksek riskli grup: Kanseri riski % 75'ten fazla

- a)Jinekolojik onkoloji merkezlerinde takip edilmelidir.
- b)Tam evreleme cerrahisi en kısa zamanda uygulanır.

2.9. Adneksiyal Kitlelerde Tarama

Over kanserli olgularda 5 yıllık sağkalımın lokalize hastalıkta % 93, uzak metastazların varlığında ise % 28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişiyor olması hastalığın erken evrede saptanması halinde mortalitede anlamlı bir azalmanın olacağı belirtilmektedir (72). Dolayısıyla over kanserini erken dönemde tarayıp, önlemeye yönelik birtakım stratejiler geliştirilmeye çalışılmıştır. Ancak erken tanı için güvenilir bir tarama yöntemi gereklidir. Optimal tarama testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, ayrıca hastalar tarafından iyi kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olmalıdır. Günümüzde mevcut olan 3 tarama yöntemi olarak pelvik muayene, tümör belirteçleri ve sonografi over kanserinin teşhisini koymamakta, fakat olasılığı üzerinde fikir sunabilmektedir. Kesin tanı laparotomi ile elde edilen piyesin histopatolojik incelenmesi ile konur.

Over kanserinin genel popülasyondaki prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, 45-75 yaş arası kadınlarda uygulanacak tarama testinin özgüllüğü % 99 olduğunda pozitif prediktif değer yaklaşık % 4 olmaktadır. Bu sonuç her tespit edilen over kanseri olgusu için 24 negatif laparotomi gerektirdiği anlamına gelmektedir. Kaldı ki hiç bir tarama yöntemi bu özgüllüğe sahip değildir (73). Bu nedenle günümüzde herhangi bir over kanseri için uygun, normal riskli kadınların taranmasında kullanılacak, "cost-effective" tarama programı yoktur.

Esas olarak tarama programları ailesel meme ve over kanseri öyküsü olan kadınlara ek olarak BRCA 1 ve BRCA 2 mutasyon taşıyıcılarına yönlendirmiştir. Dolayısıyla bu hastaları genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir (49). Epitelyal olmayan over kanserleri için günümüzde halen kullanılmakta olan tarama programı bulunmamaktadır.

CA 125 over kanserini saptamada tek başına yararlı bir belirteç değildir, ancak son zamanlarda daha duyarlı bir over kanser riski algoritmi geliştirilmiştir. Bu algoritim, düzenli aralıklarla çizilen seri CA 125 ölçümlerinin egrisine dayanmaktadır. Bu egri skoruna göre over kanserine yakalanma riski % 1'i aşarsa, olgulara ek bir girişime gerek olup olmasını saptamak için TVUSG ile değerlendirmek gerekir. Bu strateji günümüzde halen hastalar üzerinde uygulanmaktadır.

3. YÖNTEM ve GEREÇ

Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi tarafından 213 nolu numaralandırma ile etik kurul onayı verilmiştir.

Çalışmamızda adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen hastalarda preoperatif yöntemlerle malignite riskinin retrospektif olarak araştırılması ve postoperatif histopatolojik tanılarla karşılaştırılması planlandı. Böylelikle RMI' ının preoperatif değerlendirilmesi ve adneksiyal kitle yönetiminde yerinin önemini belirlemek amaçlandı.

01.01.2012-31.12.2013 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi jinekoloji kliniğine başvuran, adneksiyal kitle ön tanısı ile opere edilen 212 hasta çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların yaş, parite, öyku, pelvik ve fizik muayene bulguları ile özgeçmiş, soygeçmiş ve laboratuvar özellikleri kayıt edildi.

Nüks over kanseri ile başvuran hastalar ve gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Ultrasonografik ve doppler ultrasonografik incelemede, General Electric marka Voluson 730 pro model cihazı ile AB2-7 konveks abdominal prob ve IC5-9H endokaviter vajinal probları kullanıldı. Bütün olgular jinekoloji kliniğinde çalışan uzman hekimler tarafından değerlendirildi. Jinekoloji polikliniğinde genel olarak tüm adneksiyal kitlelerde kitlenin boyutu, bilateralitesi, nodularitesi, solid komponent varlığı, asit varlığı, duvar yapısı ve kalınlığı, septasyon varlığı ve septasyon kalınlığı, papiler yapı içerme durumu, metastaz düşündürecek bulgu varlığı, batında asit varlığı ve ekojenisitesi kaydedildi. Doppler ölçümlerinde RI (Rezistans indeksi; ourcelat indeks= $\frac{\text{Sistolik pik akım}}{\text{Diastol sonu akım}} / \text{Sistolik pik akımı}$) ve PI (Pulsatilité indeksi = $\frac{\text{Sistolik pik akım ortalaması}}{\text{Sistolik pik akımı}}$) hesaplaması kullanıldı. RI için $<0,4$ ve PI için eşik değer <1 malignite kriteri kabul edildi. Ultrasonografik incelemede Sassone ve arkadaşlarının (79) önerdiği skorlama sistemi kullanıldı. Bu skorlamaya göre sonografik olarak bilateralite, multiloküle, solid komponent varlığı, asit varlığı ve metastaz varlığı incelendi. Ultrason skoru (U), bu kriterlerden hiçbirini taşımayan kitleler için yada en az birini taşıyanlar için 1; 2 ve daha fazla kriteri taşıyanlar için 3 olarak hesaplandı.

Tüm adneksiyal kitlesi olan vakalarda serum CA-125 seviyeleri preoperatif olarak kaydedildi. CA-125 seviyesi, venöz kan örneğinin 3 dakika süre ile 4000 devir/dk'da santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, Roche – Hitachi Modular E170 İmmunolojik Analizör sisteminde elektro-kemi luminisans tekniği ile saptandı. Bütün laboratuvar testleri Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı.

Menopoz skoru (M) belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı. Menopozal durum skorlanırken premenopozal olgulara 1, postmenopozal olgulara 3 puan verildi.

RMI, Jacobs ve ark.'nın (10) önerdiği gibi $(M) \times (U) \times (CA-125)$ çarpımından elde edildi.

Tümörler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamalarına göre sınıflandırıldı. Malign tümörler 1 Ocak 2014 tarihi itibarıyla düzenlenen FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre evrelendirildi (74).

Tüm olguların operasyon bulguları not edildi. Spesmenler “frozen section” ve postoperatif histopatolojik incelemeye alındı ve sonuçları derlendi. Histopatolojik tanı, sonuçların yorumlanmasında altın standart olarak kabul edildi.

İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenlere ait tanımlayıcı istatistikler ortalama ve standart sapma (SD) değerleri ile gösterildi. Çarpaz tabloların analizinde Yates düzeltmeli ve Pearson Khi-Kare testi kullanıldı. Verilerin normal dağılımı varsayımı Kolmogorov-Smirnov testi ile test edildi. İki grup ortalama değerlerinin karşılaştırılmasında Student's T testi kullanıldı. Tanı testi olarak ROC eğrileri çizildi ve test sonuçları sunuldu.

Hipotezler çift yönlü olup, $p \leq 0.05$ ise istatistiksel olarak anlamlı sonuç kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 15.0 for Windows (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.

4. BULGULAR

Histopatolojik sonuçlara göre 174 benign (% 82) , 6 borderline (% 3) ve 32 malign (% 15) kitle incelendi. Borderline tümörlerde cerrahi yaklaşım malign tümörlere benzer olduğundan, borderline tümörleri malign tümörler grubuna dahil edilerek incelenecektir.

Çalışmamızda malign kitle prevalansı % 15 olarak bulundu. Malign kitlelerdeki erken evre olguların (evre 1-2 over tümörleri) oranı % 39 olarak tespit edilirken; ileri evre olguların (evre III, IV ve metastatik over tümörleri) oranı ise % 61 olduğu izlendi.

174 benign adneksiyal kitleli olguların yaşları 18-92 (42 ±15,8) iken; 38 malign adneksiyal kitleli olguların yaşları 39-89 (72±14) olduğu görülmüştür. (Tablo 18)

Tablo 18. Benign ve malign grupta yaş ortalamalarının karşılaştırılması

Davranış	n	Ort.	SD	Min	Max	P degeri
Benign	174	42	15.8	18	92	p<0,05
Malign	38	72	14.6	39	89	
Toplam	212	56	42,6	28.5	90.5	

Benign ve malign adneksiyal kitlelerdeki yaş ortalaması p<0.001 olmasıyla iki grup arasında anlamlı fark görüldü.

Toplam adneksiyal kitlelerin histopatolojik tanılarına göre dağılımı **Tablo 19'** da verilmiştir.

Bu tabloya göre toplam adneksiyal kitlelerdeki histopatolojik dağılım yapılmıştır. Benign adneksiyal kitlelerin daha fazla olduğu görülmüştür. Bunlar içerisinde seröz kistadenom 40 adet (% 18. 8) ve dermoid kist 40 adet (% 18.8) olup aynı oranda olduğu izlenirken, ikinci sırayı ise 20 adet (% 9.4) izlenen seröz kist adenokarsinom almıştır. Bunu sırasıyla müsinöz kist adenom, hemorajik kist takip etmiştir.

Tablo19. Adneksiyal kitlelerin histopatolojik dağılımı

Histolojik tip	n	%	Total %	Kumulative %
Seröz kistadenom	40	18,8	18,8	18,8
Müsinöz kistadenom	19	8,9	8,9	27,7
Endometrioma	16	7,5	7,5	35,2
Hemorajik kist	17	8,0	8,0	43,2
Seröz kist	22	10,3	10,3	53,5
Brenner tümörü	1	,5	,5	54,0
Torsiyone over	5	2,3	2,3	56,3
Seröz kistadeneno ca	20	9,4	9,4	65,7
Müsinöz kistadeno ca	5	2,3	2,3	68,1
Borderline tümör	6	2,8	2,8	70,9
Dermoid kist	40	18,8	18,8	89,7
Fibrom	5	2,3	2,3	92,0
Abse materyali	5	2,3	2,3	94,4
Epitelyal adenoca	2	,9	,9	95,3
Struma ovarii	4	1,9	1,9	97,2
Granüloza hücreli tm.	2	,9	,9	98,1
Taşlı yüzük hcli karsinom	1	,5	,5	98,6
Karsino sarkom	1	,5	,5	99,1
Kist hidatik	1	,5	,5	99,5
Epidermoid adenoca infiltrasyonu	1	,5	,5	100,0
Total	213	100,0	100,0	100,0

Benign adneksiyal kitleli olguların içerisinde nonneoplastik tümörlerden 43 adet (% 24.8) izlenirken; toplam 17 adet (% 9.8) olan korpus luteum ile hemorajik kist en sık izlenmiştir. Bunu 16 (% 9.2) adet endometrioma takip ederken, sırasıyla

torsiyonla uyumlu over dokusu 5 adet (% 2.9), tuba ovaryan abse/hidrosalpiks materyali 5 adet (% 2.9) olgular izlemiştir.

Benign adneksiyal kitlelerin kendi arasında histopatolojik dağılımı **Tablo 23'** de verilmiştir.

Neoplastik tümörlerden en sık 40 adet (% 23) olan seröz kist adenom ve 40 adet (% 23) olduğu görülen matür kistik teratom izlenmiştir. Epitelyal kaynaklı tümörlerde yine ilk sırayı 40 adet izlenen seröz kist adenom olgusu almıştır. Bunu 22 adet olduğu izlenen seröz kist (% 12.6) takip ederken sırasıyla müsinöz kist adenom 19 (% 10.3) olguyla 3. sırayı almıştır.

Matür kistik teratom 40 (% 23) olgu ile germ hücreli tümörler arasında ilk sırayı almıştır. Olgulardan bir tanesinde sağ overde matür kistik teratom izlenirken, sol overde struma ovarii izlenmiştir. Bu olgu matür kistik teratom grubunda sınıflandırılmıştır.

Sex-kord stromal benign tümörlerden ise, sadece fibrom olan 5 adet(%2.9) olgu görülmüştür.

Olgulardan bir tanesi kist hidatik tanısı almıştır.

Benign adneksiyal kitlelerin kendi arasında histopatolojik dağılımı **Tablo 23'**te verilmiştir.

Malign over tümörlerlü 6 olgu (%2.8) borderline over tümörü tanısı aldı. Bunlardan 5 'i (% 2.3) seröz tipte iken, 1 'i (% 0.4) müsinöz karakterdeydi.

Malign kitlelerin içerisinde epitelyal kökenli over tümörlerininin sık görüldüğü izlendi. Bunlardan seröz kist adenokarsinom olan 20 olgu (% 62.5) gözlenirken, ikinci sırada ise 5 olgu ile müsinöz kist adenokarsinomun (% 15.6) olduğu görüldü.

Seks kord stroma kaynaklı tümörlerden, granüloza hücreli tümör tanılı 2 olgu (% 6.3) olduğu görüldü.

Metastatik over tümörlerinden, taşlı yüzük hücreli karsinom metastazı olan 2 vaka (% 6.1) izlendi. Bu vakalarda primer tümörün kolon, mide kaynaklı olduğu tespit edildi. Diğer bir metastatik tümörün epidermoid adenokarsinom olan 1 olgu olduğu görüldü. Bu olgunun ileri evre serviks kanseri olduğu tespit edildi.

Tablo 20. Benign adneksiyal kitlelerin dokulara göre dağılımı (vaka sayısı ‘n’olarak verilmiştir.)

Histolojik tip	Sayı (n)	Yüzde(%)
Nonneoplastik	43	24.8
-hemorajik over kisti	17	9.8
-endometrioma	16	9.2
-tubaoveryan	5	2.9
abse/hidrosalpiks		2.9
-torsiyone over dokusu	5	
Neoplastik	131	74.7
Germ hücreli tümörler	44	25.3
-matür kistik teratom	40	23
-struma ovarii	4	2.3
Epitelial tümörler	81	46.5
-seröz kist	22	12.6
-seröz	40	23
kistadenom/adenofibrom		
-müsinöz	18	10.3
kistadenom	1	0.6
-brenner tümörü	4	2.9
Sex-kord stromal tümör	4	2.9
-fibrom		
Diğer	1	0.6
-kisthidatik	1	0.6
Total	175	100

Malın adneksiyal kitlelerin kendi arasında histopatolojik dağılımı **Tablo 21** ‘de verilmiştir.

Tablo 21. Malign-borderline tümörlerin dokulara göre dağılımı

Histolojik tip	n:	%:
Borderline tümörler	6	100
-Seröz borderline tümör	5	83.3
-Müsinöz borderline tümör	1	17.7
Total	6	100
Malign tümörler	32	100
Epitelal tümör	27	84.4
-Epitelyal adenokarsinom	2	6.3
-Seröz kistadenokarsinom	20	62.5
-Müsinöz kistadenokarsinom	5	15.6
Sex-kord stromal tümör	2	6.3
-Granüloza hücreli tümör	2	6.3
Metastatik over tümörleri(kolon,mide,serviks)	2	6.2
-Epidermoid karsinom	1	3.1
-Taşlı yüzük hücreli karsinom	1	3.1
Diger	1	3.1
-Karsinosarkom	1	3.1

Malign adneksiyal kitlelerin cerrahi evrelerine göre dağılımı **Tablo 22** 'de verilmiştir. (vaka sayısı 'n'olarak verilmiştir)

Tablo 22. Malign adneksiyal kitlelerin cerrahi evrelerine göre dağılımı

	Cerrahi evre				Total
	evre 1	evre 2	evre 3	evre 4	evre 1
tip					
malign	n: 6	n: 3	n: 5	n: 18	n: 32
	%oranı: 18,8%	%oranı: 9,4%	%oranı: 15,6%	%oranı: 56,3%	%oranı: 100,0%
borderline	n: 5	n: 1	n: 0	n: 0	n: 6
	%oranı: 83,3%	%oranı: 16,7%	%oranı: ,0%	%oranı: ,0%	%oranı: 100,0%
Total	n: 11	n: 4	n: 5	n: 18	n: 38
	%oranı: 28,9%	%oranı: 10,5%	%oranı: 13,2%	%oranı: 47,4%	%oranı: 100,0%

Malign adneksiyal kitlelerde cerrahi evrelendirme olarak evre 4 vakalar en sık izlenmiştir. Bunu borderline tümörlerle beraber evre 1 olgular takip etmiştir.

Tablo 23. Menapoz durumuna göre dağılım

Tip	Premenapoz	Postmenapoz
Benign n: %:	132 75.9%	42 24.1%
Malign n: %:	9 24.1	29 75.9%
Total n: %:	141 100%	71 100%

Menapoz durumuna göre incelendiğinde, olguların 141'i (% 66.5) premenopozal, 71'i ise (% 33.5) postmenopozal olduğu görüldü. **Tablo 23'**de gösterilmiştir.

Premenopozal olgularda 132 adet (%75.9) benign adneksiyal kitleli olgular izlenirken, 9 adet (24.1) malign adneksiyal kitleli olgular izlendi. Premenopozal olgularda benign-malign adneksiyal kitleler arasında anlamlı fark olduğu izlendi. (p<0,001)

Postmenopozal olgularda ise, 42 adet (% 24.1) benign adneksiyal kitleli vakalar izlenirken, 29 adet (% 75.9) malign adneksiyal kitlele olan olgu izlendi. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görüldü. (p<0,001)

Ultrasonografik olarak izlenen morfolojik bulgular değerlendirildiğinde; multilokülerite benign adneksiyal kitlelerin 35' inde (%20.1), malign adneksiyal kitlelerin ise 13' ünde (% 34.1) olduğu görüldü. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.(p=0.85)

Solid komponent incelendiğinde ise; benign adneksiyal kitlesi olan 64 hastada (% 36.8) izlenirken, malign adneksiyal kitlesi olan 31 hastada (% 81.6) solid

komponent varlığı olduğu görülmüştür. İki grup arasında anlamlı fark olduğu anlaşılmıştır. ($p < 0,001$)

Bilateralite incelendiğinde ise; benign adneksiyal kitlesi olan 16 vakada (% 9.2) olduğu görülürken, malign adneksiyal kitlesi olan 14 vakada (% 36.8) izlenmiştir. İki grup arasında anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

Asit varlığı incelendiğinde; benign adneksiyal kitlesi olan 2 olguda (% 6.2) görülürken, malign adneksiyal kitlesi olan 18 olguda (% 47.4) olduğu anlaşılmıştır. İki grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark olduğu görülmüştür. ($p < 0,001$)

Metastaz ile uyumlu görünüm ise benign adneksiyal vakalarda hiç izlenmezken, malign adneksiyal kitlesi olan 7 vakada olduğu görülmüştür. İki grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark olduğu izlenmiştir. ($p < 0,001$)

Tablo 24. Ultrasonografik morfolojik bulguların dağılımı

Ultrasonografik Morfoloji	Benign	Malign	p
Multilokülerite	35(%20.1)	13(%34.2)	0.085
Bilateralite	16(%9.2)	14(%36.8)	0.001
Solid komponent	64(%36.8)	31(%81.6)	0.001
Asit varlığı	2(%1.1)	18(%47.4)	0.001
Metastaz varlığı	0(%0)	7(%18.4)	0.001

Ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilen ultrason skoru (U) incelendiğinde benign adneksiyal kitlesi olan vakaların 160'ı (% 92.0) 0-1 adet ultrason bulgusu varken, malign adneksiyal kitlelerde ise 0-1 adet ultrason bulgusu olan 9 (% 8) vaka olduğu gözlenmiştir.

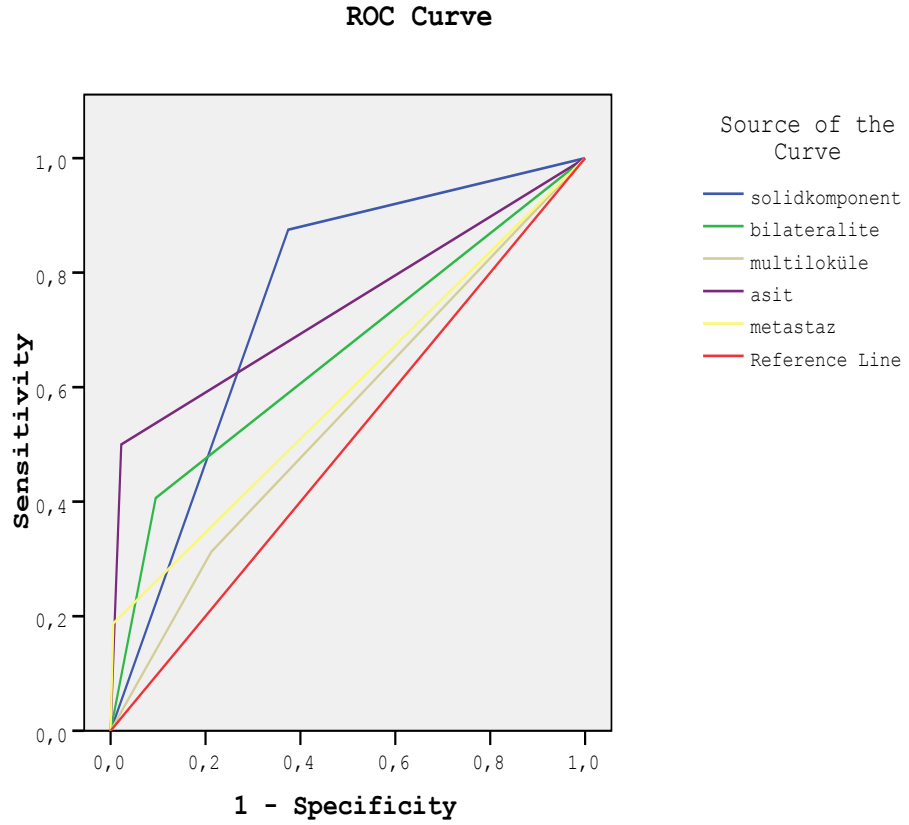
Ultrason skoru (U) 2 ve üzeri olan 14 adet (%8) benign adneksiyal kitlesi vaka izlenirken; 29 adet(% 92) malign adneksiyal kitlesi olan vaka olduğu görülmüştür. İki grup arasında ileri düzeyde fark olduğu izlenmiştir. (p<0,001) **Tablo 25'**de gösterilmiştir.

Tablo 25. Ultrason skorunun tiplendirmeye göre dağılımı

0 veya 1 usg bulgusu		2 veya üstü usg bulgusu	p	
Benign	n: %:	14 92.0%	14 8.0%	< 0.001
Malign	n: %:	9 8%	29 %92	< 0.001
Total	n: %:	169 100%	43 100%	<0.001

Ultrasonografik morfolojik bulguların herbirinin ayrı ayrı maligniteyi öngörmedeki yeteneği ROC eğrisi ile analiz edilmiştir. **Şekil 4'**de ultrasonografik kriterleri ROC eğrisine göre kıyaslaması gösterilmiştir.

Şekil 4: Ultrasonografik kriterlerin ROC egrisine göre kıyaslanması



Diagonal segments are produced by ties.

ROC eğrisi altında kalan alana göre ultrasonografik kriterler değerlendirildiğinde (area under the ROC curve) en az olan multilokülerite (550) olduğu gözlemlendi. Buna göre multilokülerite varlığında maligniteyi öngörme olasılığının olmadığı görüldü. Solid alan varlığı ise (750) maligniteyi öngörme gücünün en yüksek olduğu ultrasonografik kriter olduğu görüldü. Bunu asit varlığı (656) takip ederken, 3. sırada bilateralite (656) olduğu gözlemlendi. **Tablo 26'**da gösterilmiştir.

Tablo 26. Ultrasonografik kriterlerin ROC egrisine göre kıyaslanması

Ultrasonografik kriter	ROC egrisine altında kalan alan	p
Solid komponent varlığı	750	0,001
Bilateralite	656	0,001
Multilokülerite	550	,367
Asit varlığı	739	0,001
Metastaz	591	0001

Preoperatif dönemde ölçülen serum CA-125 değerleri benign adneksiyal kitlesi olan 58 hastada (%33.3) 35 ve üstü iken; malign adneksiyal kitlesi olan 26 olguda (% 81.3) bu değerlerin üzerinde olduğu görülmüştür. Böylelikle iki grup arasında anlamlı düzeyde fark olduğu görülmüştür. ($p<0,001$) **Tablo 27.** Borderline tümörlerde ise 3 vakada (%50) CA-125 değerinin 35 ve üstünde olduğu izlenmiş olup; anlamlı bir fark olduğu görülmemiştir.

Tablo 27. CA 125 değerine göre tiplendirmenin dağılımı

Tip	CA 125		Total
	35 altı	35 üstü	
Benign n: %:	116 66,7%	58 33,3%	174 100,0%
Malign n: %:	6 18,8%	26 81,3%	32 100,0%
Borderline n: %:	3 50,0%	3 50,0%	6 100,0%
Total N: % :	125 59,0%	87 41,0%	212 100,0%

Serum CA-125, menopoz skoru (M) ve ultrason skorundan (U) elde edilen RMI'nin; benign adneksiyal kitlesi olup 200' ün üzerinde olan olgu sayısı 13 (% 7.5) iken, malign adneksiyal kitlesi olan ve 200' ün üzerinde olan olgu sayısı 29 (% 90.6)

olarak belirlenmiştir. **Tablo 28'**de iki grup arasında anlamlı fark olduğu ($p<0,001$) gösterilmiştir.

Tablo 28. RMI 'ya göre tiplendirmenin dağılımı

Tip		RMI		Total
		200'ün altı	200'ün üstü	
benign	n:	161	13	174
	%:	92,5%	7,5%	100,0%
malign	n:	3	29	32
	%:	9,4%	90,6%	100,0%
borderline	n:	3	3	6
	%:	50,0%	50,0%	100,0%
Total	n:	167	45	212
	% :	78,8%	21,2%	100,0%

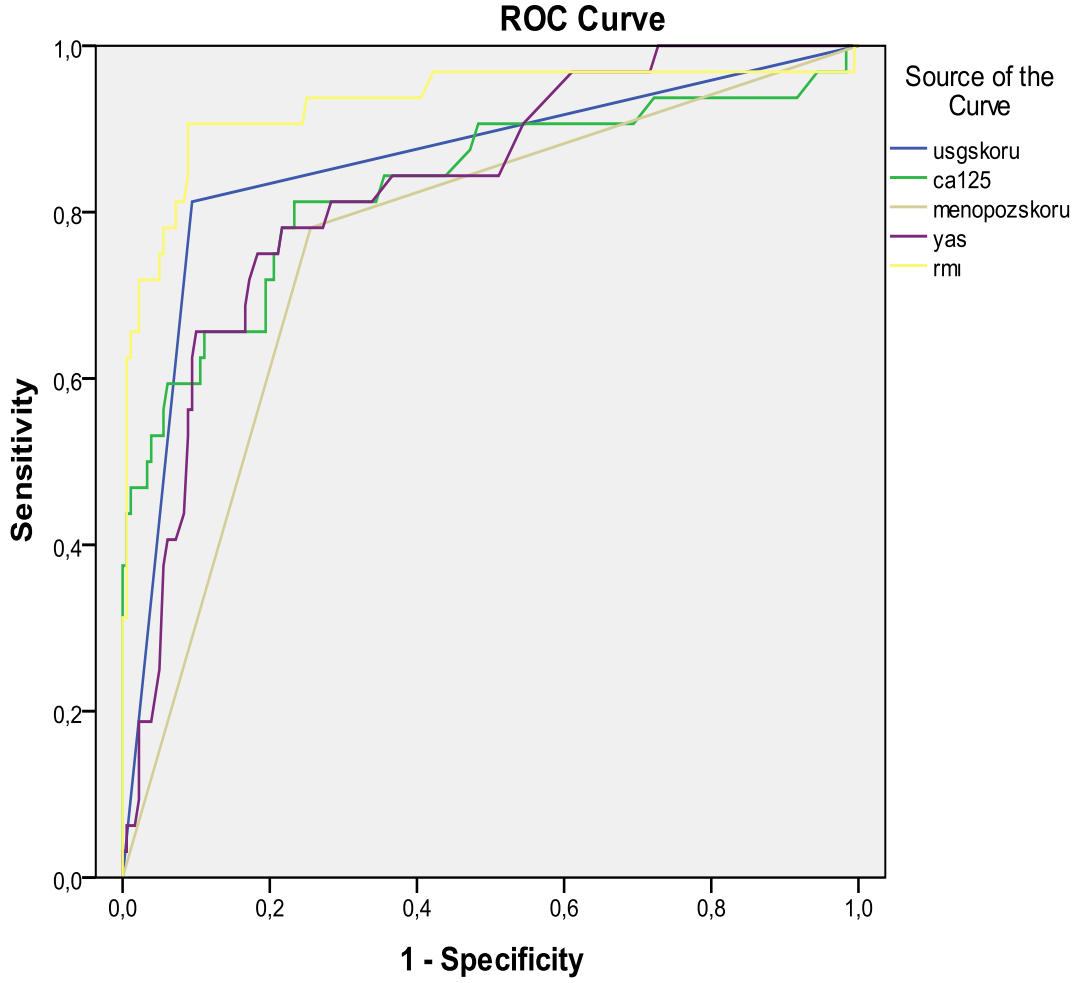
CA 125, RMI bakılan olgulardaki minimum-maximum değerleri student's t testi ile analiz edilmiş olup, güven aralıklarıyla (ortalamanın en yüksek-en düşük değer aralığı) beraber **Tablo 29'** da verilmiştir.

Tablo 29. CA 125 ve RMI 'nın minimum, maximum, median değerleri ve güven aralığı

		n:	minimum	maximum	median	%95 CL (güven aralığı)
CA125	Benign	174	5	466	21	37.6-59.7
	Malign	32	6	5000	290	1355-685
RMI	Benign	174	5	600	33	56.7-85.2
	Malign	32	6	45000	1284	4601.7-15960.8

Yaş, menopoz skoru (M), serum CA-125 ve RMI'nin kıyaslamalı olarak maligniteyi öngörme yetenekleri incelenmiştir. **Şekil 4'**te ROC eğrisine göre hesaplanan eşik değerler verilmektedir.

Sekil 5. ROC eğrisine göre yaş, menopoz skoru, ultrason skoru, CA 125, RMI dağılımı



Diagonal segments are produced by ties.

Menopoz skoru, yaş, ultrason skoru, CA 125, RMI ayrı ayrı kıyaslandığında ROC eğrisi altında en az kalan parametrenin menopoz skoru olduğu görüldü. Bunu yaş ve CA 125 değeri takip etti. Ultrason skorunun ise maligniteyi öngörme gücünün yaşa, menopoz skoruna ve CA 125'e göre daha üstün olduğu görüldü. Prediktivite açısından da aynı şekilde yaş, menopoz skoru ve CA 125'e üstün olduğu gözlemlendi.

RMI'nin ise; CA 125, yaş, menopoz skoru ve ultrason skoru ile ayrı ayrı kıyaslandığında hepsine üstün olduğu saptandı.

Maligniteyi öngörme açısından (prediktivite) RMI'nın en üstün olduğu, menopoz skorunun ise diğer kriterlere göre daha az anlamlı olduğu görüldü. **Tablo 30.**

Tablo 30. İncelen kriterlerin maligniteyi öngörmedeki güçleri (ROC eğrisi altında kalan alana göre)

Kriter	ROC eğrisi altında kalan alan	p
RMI	,931	0,001
Ultrason skoru	,859	0,001
Serum CA 125	,832	0,001
Yaş	,830	0,001
Menopoz skoru	,763	0,001

Ultrason skorunun ROC egrisine göre sensitivitesinin % 80, spesivitesinin ise % 82 civarında olduğu gözlemlendi.

Serum CA-125'in ROC egrisine göre hesaplanan en uygun eşik değeri 46 U/ml olarak bulundu. Serum CA-25 = 46 olduğunda sensitivitesi % 81, spesivitesi % 77 oranında malignitenin öngörülebileceği hesaplandı.

Yaş için eşik değeri 54 olduğu görüldü. Bu yaş grubunda sağlıklı topluluğun, hasta topluluğa geçişinin ortalama yaş grubu olduğu görüldü. Sensitivitesi % 75 iken, spesivitesinin % 79 olduğu görüldü.

Postmenopozal hastalarda (menopoz skoru:3) maligniteyi öngörme açısından sensitivitesi % 78, spesivitesinin % 75 olduğu hesaplandı.

RMI'nin ROC egrisine göre hesaplanan en uygun eşik değeri 112 olduğu görüldü. RMI:112 olduğunda sensitivitesi % 90, spesivitesi % 80 oranında maligniteyi öngörme olasılığının olduğu **Tablo 31**'de gösterilmiştir.

Tablo 31. Yaş, CA 125, Menopoz skoru, Ultrason skoru ve RMI ‘nın eşik değerleri

	Eşik deger(cut-off deger)	Sensitivite %	Spesivite %
Yaş	54	75	79
CA 125	46	81	77
Menopoz skoru	3	78	75
Ultrason skoru	2-5	80	82
RMI	112	90	80

Benign epitelyal kökenli tümörlerle, benign epitelyal kökenli olmayan tümörlerin RMI degerleri logaritmik istatistiksel analizi yapılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı **Tablo 32**’de görülmüştür.

Tablo 32. Epitelyal kökenli benign tümörlerin RMI karşılaştırılması

	n:	t:	P:
Epitelyal kökenli benign tümörler	82	0,606	>0,001
Epitelyal kökenli olmayan benign tümörler	93	0,615	>0,001

Malign epitelyal kökenli tümörler ile, epitelyal kökenli olmayan tümörlerin RMI degerleri logaritmik istatistiksel analizi yapılmıştır. İki grup arasında anlamlı fark olduğu **Tablo 33**’de görülmüştür.(p<0.001)

Tablo 33. Epitelyal kökenli malign tümörlerin RMI karşılaştırılması

	n:	t:	P:
Epitelyal kökenli malign tümörler	27	2,382	<0,001
Epitelyal kökenli olmayan malign tümörler	5	1,774	<0,001

4. TARTIŞMA

Adneksiyal kitle, genel olarak hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik neden olduğu görülmüştür. Bu kitlelerin % 90'ı benign karakterlidir. Over kanseri tüm jinekolojik malign tümörler arasında en yüksek mortaliteye sahip kanserdir (8). Hayat boyu bir kadının over kanseri olma riski 1/72' dir (72,75). Erken evrede semptomların nadir olması nedeniyle tanıda birçok biyokimyasal belirteç ve görüntüleme yöntemi araştırılmaktadır. Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması durumunda cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi (11). Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği görülmüştür.

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

Malign over tümörleri genellikle yaşlı hastalarda, benign over tümörleri ise genç hastalarda daha sık izlenmektedir. Malign epitelyal over tümörleri 60-70 yaş arasında pik yapar; 40 yaşının altında daha nadir görülürler (45).

Çalışmamızda, ise benign olgular için ortalama yaş 42 ± 15 iken; malign olgular için ortalama yaş 71 ± 14 olduğunu saptadık. Malign kitle saptanan olguların yaş ortalamasının benign kitle saptanan olguların yaş ortalamasına göre anlamlı olarak daha ileri olduğunu saptadık.

Çalışmamızda, menopoz skoru (M) = 3 (postmenopozal grup) için sensitivite % 78 iken, spesivite ise % 75 olarak hesapladık. Farklı çalışmalarda menopoz skoru (M) için bildirilen değerler **Tablo 34**'de verilmektedir. Çalışmamızdaki verilerin, literatürdeki diğer verilerle benzer bulundu.

Tablo 34. Literatürde menopoz skoru (M) için bulunan sensitivite, spesivite değerleri(% olarak verilmiştir.)

Çalışma	n:	Sensitivite %	Spesivite %
Jacobs ve ark. 1990 (10)	143	78,6	52,5
Tingulstad ve ark 1996 (52)	173	80,6	61
Morgante ve ark 1999 (40)	124	68,6	65
Manjunath ve ark 2000 (70)	152	48,6	65
Ma ve ark 2003	140	55,6	78,9
Torres ve ark 2003 (78)	158	73	59
Kendi çalışmamız	212	78	75

Tablo 35 ‘de de görüldüğü gibi menopoz skoru malignite ile yakından ilişkili bulundu.

Ultrasonografi adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide izlenen morfolojik görüntüler, gros kitle ile yakın benzerlik göstermesine rağmen histolojik tanı ile her zaman örtüşmez.

Sassone ve arkadaşları (79), over kistlerini ultrasonografi kullanarak benign ve malign olmak üzere iki grupta değerlendirmiştir. 143 hastada transvaginal sonografi yapmışlardır. Kist iç duvarı, duvar kalınlığı, multilokülariteyi ve ekojeniteyi kriter olarak alınmamıştır. Duyarlılık % 100, özgüllük % 83 olarak rapor edilmiştir (76). Timmermen ve arkadaşları (77), 22 farklı sonomorfolojik özellikleri kullanarak yaptıkları bir çalışmada % 95,9 duyarlılık, % 87,1 özgüllük bulmuşlardır. Bu kriterlere Sassone kriterlerine ek olarak boyut, volüm, hemorajik kist, akustik gölgelenme gibi kriterler kullanılmış ve kitleleri multikistik, unilokuler kistik, multiloküler, multilokuler solid olarak ayırmışlardır.

Hermann ve arkadaşları, 241 olguda transabdominal ultrasonografi yaparak bulguları tümör büyüklüğü, asit, tümörün internal yapısı gibi kriterleri almışlardır. Olguları tamamen kistik 10 cm altı ve üstü, kompleks (septalı, kistik, solid ağırlıklı) tamamen solid olarak ayırmışlardır. Sonuçlar değerlendirildiğinde duyarlılık % 82, özgüllük % 83 bulunmuştur.

Kendi çalışmamızda, Jacobs ve ark. (10) tarafından kullanılan kriterleri (bilateralite, solid alan varlığı, asit varlığı, metastaz, multilokülarite) kullandık. Ultrason skoru (U), ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilmektedir. Malignite için anlamlı bulunan U=3 (2-5) için çalışmamızda sensitivite % 80, spesivitenin ise % 82 civarı olduğu görülmüştür. Bu değerlerin literatürdeki diğer değerlerle kıyaslandığında uyumlu olduğu söylenebilir. **Tablo 35.**

Tablo 35. Literatürdeki ultrason skoru için sensitivite spesivite değerleri (% olarak verilmiştir)

Çalışma	n:	Sensitivite %	Spesivite %
Jacobs ve ark. (10)	143	70,7	82,7
Tingulstad ve ark. (71)	173	68	82
Morgante ve ark. (40)	124	71	87
Manjunath ve ark. (70)	152	43	89
Ma ve ark. 2003	140	93,7	83,1
Bizim çalışma	212	80	82

Ultrason skoru verileri ayrı ayrı kıyaslandığında bilateralite ve solid alan varlığı maligniteyi öngörme açısından anlamlılığının yüksek olduğu, multilokülaritenin ise diğerlerine kıyasla anlamlılığının en düşük olduğu görüldü. Asit varlığının da maligniteyi öngörme gücünün bilateralite ve solid alan varlığından sonra 3. sırada olduğu görüldü.

Kendi çalışmamızda, ROC eğrisi analizlerine göre, malignite için prediktivitesi yüksek olan kriterlerden serum CA-125'in eşik değer 46 U/ml kabul edildiğinde sensitivite % 81, spesivite % 77 olarak bulundu. CA-125 düzeyi 35 u/ml

kabul edildiğinde ise sensitivitenin % 81, spesivitenin ise % 68 olduğu görüldü. Bizim çalışmada, CA-125 'inin spesivitesinin daha düşük olmasının sebebi overin malign tümörleri dışında birçok faktörün bu markırın artışına neden olmasındandır. Diğer çalışmalarda CA-125 düzeyi 35 u/ml kabul edildiğinden bizde kendi çalışmamızda bu eşik değerini kullandık. Literatürdeki diğer çalışmalar **Tablo 36'** da gösterilmiştir.

Tablo 36. Literatürdeki CA 125 değerlerinin sensitivite, spesivite değerleri(% olarak verilmiştir)

Çalışma	n:	Sensitivite %	Spesivite %
Jacobs ve ark 1990(10)	143	78	53,5
Tingulstad ve ark . 1996(71)	173	73	94
Morgante ve ark. 1999 (40)	124	74	95
Manjunath ve ark. 2000 (70)	152	77	87
Ma ve ark. 2003	140	73	85,7
Torres ve ark. 2003 (78)	158	51	88
Bizim çalışma	212	81	68

Çalışmamızda, CA-125 düzeyi 46 U/ml alındığında sensitivite ve spesivitesinin daha yüksek olduğu tesbit edildi. Böyle bir durumda bu eşik değerinin alınması maligniteyi öngörme açısından daha anlamlı olacağını göstermektedir.

1990 yılında Jacobs ve ark. (10) RMI hesaplaması yapmışlardır. Daha sonraki yıllarda Tinglstat ve ark. Jacobs'un yaptığı formülü modifiye ederek RMI 2 ve 1999 yılında RMI 3 formüllerini bulmuşlardır. 2009 yılında Yamamoto ve ark. kitlenin boyutunuda formüle katarak RMI 4 hesaplamasını yapmışlardır.

Çalışmamızda, ROC eğrisi analizlerine göre menopoz skoru (M), ultrason skoru (U) ve serum CA-125 değerleri ayrı ayrı karşılaştırıldığında; daha yüksek bir öngörü gücüne sahip bulunan RMI'nin, hesaplanan en iyi etkinliğe sahip eşik değeri

112 olarak bulundu. Bu değer eşik değer olarak kullanıldığında sensitivitesinin % 90 spesivitesinin ise % 80 civarında olduğu görüldü. şayet RMI eşik değeri 200 olarak kullanıldığında ise sensitivitesinin % 87, spesivitesinin ise % 80 olduğu görüldü. Diğer çalışmalardaki değerler **Tablo 37**'de gösterilmiştir.

Tablo 37. Literatürdeki RMI değerlerinin sensitivite, spesivite değerleri (% olarak verilmiştir, RMI eşik değeri 200 olarak alınmıştır.)

Çalışma	n:	Sensitivite %	Spesivite %
Jacobs ve ark (10)	143	85,5	96,9
Davies ve ark (44)	124	87	89
Tingulstad ve ark (24)	173	71	96
Tingulstad ve ark (71)	365	71	92
Morgante ve ark(40)	124	58	95
Manjunath ve ark (70)	152	73	91
Ma ve ark	140	87,3	84,4
Torres ve ark (78)	158	73	86
Andersen ve ark	180	70,6	87,7
Obeidat ve ark	100	90	89
Semavi ve ark.	286	71,7	80,5
Bizim alışma	212	87	80

Çalışmamızda, RMI sensitivitesi ve spesivitesinin diğer çalışma sonuçlarıyla benzer olduğu görüldü.

Birçok alışma RMI için en iyi etkinliğe sahip eşik değerin 200 değerini önermektedir (54, 56, 53, 52, 63). Kendi alışmamızda, RMI eşik değer 112 olarak alındığında 2 adet abse materyali, 2 adet matür kistik teratom, 2 adet endometrioma ve 1 adet seröz kist adenom yanlış pozitif tanı alırken; 2 adet seröz kistadenokarsinom, 1 adet epitelyal adenokarsinom yanlış negatif tanı almaktan kurtulacaktı. Böyle bir durumda RMI 112 eşik değer olarak seçilmesi daha anlamlı görünmektedir.

İleri evre malign tümörleri bir grupta inceleyip; RMI için eşik değeri aldığımız taktirde bu değerin 495 olduğunu hesapladık. Bu değerin bu şekilde yüksek

olmasının sebebi ileri evre melign tümörlerde CA 125 düzeyinin en yüksek değerde olduğu(5000) vaka sayılarının fazla olmasındandır. Bu değer eşik deger olarak alındığında; dört adet endometrioma, iki adet seröz kistadenom, bir adet fibrom, bir adet tubaoveryan abse, iki adet matür kistik teratom yanlış pozitif olmaktan kurtulacaktı. Ancak iki adet borderline seröz tümör, bir adet epidermoid karsinom, bir adet seröz kistadenokarsinom, bir adet metastatik tümör (taşlı yüzük hücreli karsinom) malign grupta oldukları halde yanlış negatiflikle benign tümör grubunda kabul edileceklerdi.

Böyle bir durumda RMI için 112 eşik değerinin hata payının en aza indirmede daha güvenilir olduğu kanaatine varıldı.

Yaptığımız çalışmada yaş için eşik değeri 53 olarak hesapladık. Bu eşik değer sınır alındığında beş hasta daha öncesinde menopoz skoru (38) olarak hesaplanıp, benign grupta yer almıştı. Bu hastalar iki adet dermoid kist, bir adet endometrioma, bir adet seröz kistadenom, bir adet hemorajik kist menopoz skoru (68) olarak hesaplanıp yine benign grup içerisinde yer almıştır. Bir adet borderline seröz tümör malign grupta yer almışken; menopoz skoru kabul edildiğinde benign grupta kabul edilecek ve yanlış pozitifliğe sebep olacaktı.

Yaş için eşik değerin 53 olarak kabul edilmesi durumunda iki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü.

Benign adneksiyal kitlelerde epitelyal kökenli olanlar ve olmayanlar arasında RMI değerleri arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Daha önceki çalışmalarda epitelyal kaynaklı malign tümörlerle, epitelyal kaynaklı olmayan malign tümörler arasında RMI değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü. Bizim çalışmamızda ise malign epitelyal kökenli tümörlerle, epitelyal kökenli olmayan tümörler arasında anlamlı bir fark olduğu görüldü. Bu durum özellikle epitelyal kaynaklı malign tümörlerin tanısında RMI'nın anlamlı olacağı görüşüne varıldı.

5. SONUÇ

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

Adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak benign ve malign olarak ayırımında yoğun çalışma ve araştırmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Kesin tanı halen sadece histopatoloji ile mümkündür.

Daha önce yapılan çalışmalarda; serum CA-125, menopozal durum ve USG bulgularıyla geliştirilen malignansi riski endeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılması önerilmiştir. Yapılan çalışmalar, RMI kullanılarak adneksiyal kitlelerde malign-benign ayırımı, USG ve serum CA-125 yöntemlerinin ayrı ayrı kullanılmasından daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle (RMI = 200 için sırasıyla % 85,4 ve % 96,9) olduğunu göstermiştir. RMI kullanılarak olguların daha uygun ve etkin cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilebileceğini ifade edilmiştir.

Çalışmamızda, ilerleyen yaş ile birlikte ve menopoz sonrası adneksiyal kitlelerde malignite olasılığının arttığı saptandı. Postmenopozal hastalarda malign kitlelerin daha sık saptandığını görüldü. Yaş için 53' ün eşik değeri olabileceğini, ancak böyle bir durumda iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tesbit edildi.

Serum CA 125 düzeyinin malign kitlelerin histopatolojik tanılarıyla karşılaştırmada doğrudan etkili olduğunu farkettilik. CA-125 düzeyinin 35 U/ml olduğunda sensitivitesi % 81, spesivitesi % 68 iken; CA 125 düzeyi 46 U/ml eşik değeri alındığında sensitivitesinin % 81, spesivitesinin ise % 77 olduğunu saptadık. Öyle bir durumda maligniteyi öngörme açısından bu eşik değeri kullanılması daha anlamlı olacağı görüldü.

Menopoz skoru, ultrason skoru ve CA-125 düzeyi ile hesaplanan RMI 'nın maligniteyi öngörme açısından diğerlerine kıyasla daha anlamlı olduğu saptandı.

RMI 200 eşik değeri kullanıldığında sensitivitesi % 87, spesivitesi % 80 olarak hesapladık. Ancak kendi çalışmamızda RMI eşik değeri 112 olarak hesaplandığında sensitivitesi % 90 iken, spesivitesinin % 80 olduğunu saptadık. Böyle bir durumda RMI eşik değerinin 112 olması maligniteyi öngörme açısından daha anlamlı olacağı düşüncesindeyiz.

Daha önceki çalışmalarda benign-malign epitelyal tümörlerle, epitelyal kökenli olmayan tümörler arasında RMI değerleri arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edilmişti. Kendi çalışmamızda ise, benign epitelyal kökenli tümörlerle epitelyal kökenli olmayan tümörler arasında RMI değerleri arasında fark görülmemesine rağmen; malign epitelyal tümörlerle epitelyal kökenli olmayan tümörler arasında anlamlı fark olduğu saptandı. Dolayısıyla RMI özellikle malign epitelyal kökenli tümörleri öngörme açısından anlamlı olduğu tesbit edildi.

Sonuç olarak; malignite risk indeksi hesaplanması duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, uygulanması kolay ek maliyet getirmeyen bir yöntemdir. Pelvik kitlelerde ameliyat edilmeden önce RMI hesaplaması, pelvik kitlelerin cerrahi için tersiyer merkezlere sevk edilmesinde doğru bir öngörü sağlayacaktır.

KAYNAKLAR

1. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9.
2. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.
3. Kisnişçi A, Göksin E . Malign Over Tümörleri: Kisnişçi A, Göksin E, Durukan T,Üstay K,Ayhan A,Gürgan T,Önderoglu LS (eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Dogum.2008
4. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-42.
- 5.Miller BA; Ries LAG, Hankey BF, et al: SEER Cancer Statics Review, 1973-1995.Bedhesta (MD): National Cancer Institute; 1998.
- 6.Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10
7. Kurtz C, Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59–64.
8. Grab RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics,ultrasound 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
9. 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.
- 10.Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, .A risk malignancy index incorporating CA 125 ,ultrasound and menopozual status for the accurate preoperative diagnosis of overian cancer.j obstet gyneceal 1990;97:922-9
11. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br JObstet Gynaecol* 2008;105:1136-47.
12. Gershenson DM, Guillermo T . Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer.*Obstet and Oynecol Clin of North America* 1996; 23 (2): 475-545

- 13.** Piver MS . Ovarian epithelial cancer. In: Hand book of Gynecologic Oncology .Piver MS(ed). 2 th edition . Boston : little, Brown and Company;1996. 3-32
- 14.** Gershenson DM, Guillermo T . Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. *Obstet and Oynecol Clin of North America* 1996; 23 (2): 475-545
- 15.** Kurtz AB,Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL. Diagnosis and staging of ovarian cancer:comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologicanalysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19–27.
- 16.** Parazzini E, Franceschi B, La Vecchia C et al . The epdemiology of ovarian cancer.*Gynecol Oncol* 1991;43: 9-23
- 17.** Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 2008;48:6-29.
- 18.** Stadel BV. The etiyology and prevention of ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1975;123:772-4
- 19.** Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovariancysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42.
- 20.** Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:607-23.
- 21.** 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.
- 22.** Breen JI, Maxson Ws. Overian tümörs in children and adolesents.cln obstet gynecol 1997;20:607-23
- 23.** Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al. Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am*1985;65:1351-86. 42. Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al. Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am* 1985;65:1351-86.

- 24.** Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 2006; 93(3):448-52.
- 25.** Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780-9.
- 26.** Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
- 27.** Hernandez E, Miyazawa K. The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. *J Reprod Med* 1988;33:361-40.
- 28.** Scully RE. *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30. *Adolescent Gynecology*. New York: Raven Press, 1992:397-416.
- 29.** 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.
- 30.** Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. *Pediatric and*
- 31.** Yüce K, Dursun P (çev.). Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Cev. Editoru: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88.
- 32.** Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003;102:589-93.
- 33.** Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594. steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:311-20.
- 34.** Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-45. Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93
- 35.** Bast RC, Klug TL, Schaetzl E, Levin P, Niloff JM, Graber TF: Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA125, CA 19.9, and CEA. *Am J Obstet*

- 36.** Stein AL, Koonings PP, Schlaerth JB, Grimes DA, d'Ablaing G. Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? *Obstet Gynecol* 1990;75:1029-31.
- 37.** Oelsner G, Cohen SB, Soriano D, Admon D, Mashiach S, Carp H. Minimal surgery for the twisted ischaemic adnexa can preserve ovarian function. *Hum Reprod*. 2003 Dec;18(12):2599-602.
- 38.** Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Cev. Editoru: Yuksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
- 39.** Disaia J.P, Creasman W.T. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş yayımları. Çev Edt. Ali Ayhan.2003.Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanser.260-63.
- 40.** Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125,ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:524-7.
- 41.** 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.
- 42.** Nolen B, et all Serum Biomarker panel for discrimination of benign from malignant cases in patients with adnexal mass, *Gynecologic Oncology*,(117)2010:440-445
- 43.** 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.
- 44.** Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
- 45.** Kurjak A, Shalon H, Kupesic S, et al. Transvaginal color doppler sonography in the assesment of pelvik tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003; 3: 137-54
- 46.** Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı*. Ankara: Çağdaş MedikalKitabevi, 2002;14:201-43.

47. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı*. Ankara: ÇağdaşMedikal Kitabevi, 2012;15:245-55.
48. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN. Asymptomatic adnexalmasses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2008;223:780–88.
49. Tanrıverdi A, Sade H, Akbulut V, et al. Pelvik Kitlelerin Ultrasonografik Değerlendirmesi *J Turkish-German assoc* 2010;11:22-26
50. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Topics in Pathol* 1989;78:85-109.
51. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F, Villa A, Presti M, Danese S, Bolis G. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in prospective randomized treatment protocol. *Cancer* 2008;82:159-67.
52. Heintz AP, Hacker NF, Lagasse LD . The epidemiology etiology of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1985;66:127-35 Bilgisi.1.baskı.Ankara: Günes Kitabevi;2006 . 981-1008
53. Mills GB, Eder A, Fang X, et al. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis and management of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002;107:259-83.
54. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991;51:2979-84.
55. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan CM .Jinekolojik Onkolojide Tümör Belirteçleri:Literatür Derleme.*Kocatepe Tıp Dergisi* 2011;12:157-163
56. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tumor belirleyicileri (Tumor Marker). In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.*
57. 2001;18:11-26 başar D, Sezik M. Jinekolojide tumor belirteçleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.
58. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1- fetoprotein and betahuman chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol*.

- 59.** Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B54. 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., Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N, et al. Ovarian Cancer. *Br J Cancer* 2001,84(Suppl.2), 18-23.
- 60.** Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. *JAMA* 2008;280:719-23.
- 61.** Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. Transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am J Roentgenol* 1988;151:89–92.
- 62.** 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.
- 63.** Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):46-50.
- 64.** Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. *JAMA* 1983;250:3072-6.
- 65.** Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2008;85(3):255-8.
- 66.** Meray A Türkçüoğlu, Meydanlı MM, Kafkaslı A. risk of malignancy index is not sensitive in detecting non-epithelial Ovarian Cancer and Borderline Ovarian Tumor. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010;11:22-26
- 67.** Akdeniz N, Kuyumcuoglu U, Kale A, et al. Risk of Malignancy Index for Adnexal Masses. *eur j gynecol oncol* 2009;30:178-180
- 68.** Atasü T, Şahmay S (ed). Ovarian Selim Tumörleri. In: *Jinekoloji.*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
- 69.** Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713-9.
- 70.** Peterson F. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. *Int J Gynecol Obstet* 1990;36:238-49.

71. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(851): 851-856.
72. American Cancer Society Cancer Facts Figures 2010, Atlanta: American Cancer Society ;1:1-68.
73. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin* 1999;49:297-320.
74. Ayhan A. Türk Jinekoloji Onkoloji Derneği Dergisi. *İnt J Gynecol Obstet* .2014 Jan; 124(1)
75. Turgut A, Özler A, Sak ME, et al. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. *J Clin Exp Invest* 2012;3:209-213
76. Danjela Jelovac, et al Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer, 2011, 61: 183–203
77. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 2007;181(1): 57-65
78. Torres JCC, Derchain SFM, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk of malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002;120(3):72-6.
79. Sassone AM, et al. Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:311-20.
80. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.

