



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
ANKARA İLİ 1. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
DR. ZEKAİ TAHİR BURAK KADIN SAĞLIĞI
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ**

Başhekim: Doç. Dr. Salim ERKAYA

**PERİMENOPAZAL VE POSTMENOPAZAL HASTALARDA
ADNEKSİYAL KİTLELERİN IOTA (INTERNATIONAL OVARIAN
TUMOR ANALYSIS) KRİTERLERİ, MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ,
MORFOLOJİK İNDEKS VE SADECE ULTRASONOGRAFİDE
TÜMÖR BOYUTU İLE DEĞERLENDİRİLMESİ VE BULGULARIN
MALİGNİTE İLE İLİŞKİSİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**Dr. Huri GÜVEY
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Melike DOĞANAY**

ANKARA

2014

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizlere aktaran, yorulmadan, sıkılmadan bize cerrahiye öğretene ve sevdiren, asistanı olmaktan büyük gurur duyduğum ve meslek hayatım boyunca birlikte çalışmanın gururunu taşıyacağım değerli hocam Doç. Dr. Melike Doğanay'a, sayın başhekimiz Doç Dr Salim Erkaya'ya, saygıdeğer eğitim görevlilerimize, başasistanlarımıza, uzmanlarımıza ve deneyimleri ile bana her zaman yol gösteren asistanlık boyunca aynı çalışma ortamını ve dostluklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personelimize ayrıca teşekkür ederim.

Onlarsız hiçbirşeyi başaramayacağımı düşündüğüm, beni her zaman destekleyen ve kahrımı çeken sevgili annem Ayşe Cengiz ve babam Recep Cengiz'e, biricik kardeşim Halime Kara'ya, herşeyimi paylaşan ve yoğun iş temposuna rağmen benden ilgi ve desteğini esirgemeyen hayat arkadaşım Ali Güvey'e ve onsuz bir hayatı düşünemediğim canımdan bir parça olan biricik kızım Zeynep'e bana gösterdikleri sabır, ilgi ve destek için teşekkür ederim.

Dr Huri Güvey

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	61
ABSTRACT	62
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER	vi
TABLolar	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler	4
2.2. Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler	5
2.2.1. Jinekolojik organlardan kaynaklanan adneksiyal kitleler	6
2.2.2. Jinekolojik organlardan kaynaklanmayan adneksiyal kitleler	7
2.3. Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler	8
2.4. Benign Adneksiyel Kitleler	9
2.4.1. Jinekolojik, over kökenli, neoplastik olmayan kitleler	10
2.4.2 Jinekolojik, over kökenli olmayan ve neoplastik olmayan kitleler	11
2.4.3. Jinekolojik, over kökenli ve neoplastik olan kitleler	12
2.5. Malign Adneksiyel Kitleler	14
2.5.1 Jinekolojik, over kökenli, neoplastik kitleler	14
2.6. Prognostik Faktörler	22
2.7. Adneksiyal Kitlelerde Tanı	24
2.8. Malignite Risk İndeksi (RMI)	35
2.9. Morfolojik İndeks (DePriest morfolojik skorlama sistemi)	36
2.10. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Grup	37
2.11. Adneksiyal Kitlelerde Tarama	42
3. MATERYAL VE METOD	43
3.1. Yöntem	43
3.2. İstatistiksel Değerlendirme	45
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	54
6. SONUÇ	60



KISALTMALAR

IOTA	: International Ovarian Tumor Analysis
PIH	: Pelvik İnflamatuvar Hastalık
GİS	: Gastrointestinal Sistem
PCOS	: Polikistik Over Sendromu
TOA	: Tubo Ovaryan Abse
TVUSG	: Tansvajinal Ultrasonografi
HNPCC	: Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser
BRCA	: Breast Cancer Antigen
FIGO	: International Federation of Obstetricians and Gynaecologist
DES	: Dietilstilbestrol
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
hCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini
AFP	: Alfafetoprotein
OKS	: Oral Kontraseptif
Min	: Minimum
Max	: Maksimum
N	: Hasta Sayısı
PAN	: Poli Arteritis Nodoza
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
CEA	: Karsinoembriyonik Antijen
LPA	: Lizofosfatidik Asit
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
MRG	: Magnetik Rezonans Görüntüleme
PET	: Pozitron Emisyon Tomografisi
USG	: Ultrasonografi
RDUSG	: Renkli Doppler Ultrasonografi
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
NPD	: Negatif Prediktif Değer
TAUSG	: Transabdominal Ultrasonografi
PI	: Pulsatilite İndeksi
RI	: Rezistans İndeksi
RMI	: Malignite Risk İndeksi

LR	: Lojistik Regresyon
PSV	: Zirve Sistolik Akım
MI	: Morfolojik İndeks
IQR	: Çeyrekler Arası Genişlik
OO	: Odds Oranı
TAH+BSO	: Total Abdominal Histerektomi Bilateral Salpingo Ooferektomi
BSO	: Bilateral Salpingo Ooferektomi
USO	: Unilateral Salpingo Ooferektomi
ROC	: Receiver Operating Characteristics
UKCTOCS	: United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Screening



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kistin iç duvarı düzgün ve irregüler olarak tanımlanır	39
Şekil 2.2. Kistik içeriklerin dominant özellikleri	40
Şekil 2.3. Kist duvarından kaynaklanan yüksekliği 3mm veya daha fazla olan kaviteye doğru çıkıntı yapan solid yapılardır, genişlik ve yükseklik ölçülür	41
Şekil 2.4. Douglastaki sıvı miktarı sagittal planda ölçülür	41
Şekil 4.5. Patoloji sonucu	48
Şekil 4.6. Uygulanan cerrahi tiplerinin sayısal dağılımı	50



TABLÖLAR

Tablo 2.1.	Adneksiyal kitlelerin kaynaklandığı dokulara göre sınıflandırılması	3
Tablo 2.2.	Adneksiyal kitlelerin yaşa göre sınıflaması	4
Tablo 2.3.	Reproduktif dönemde olası adneksiyal kitle kaynakları	5
Tablo 2.4.	Benign adneksiyal kitleler	9
Tablo 2.5.	Over kanserlerinin histopatolojik sınıflandırılması	16
Tablo 2.6.	Over kanserinde prognostik faktörler	22
Tablo 2.7.	Yaşla over kanseri arasındaki ilişki	22
Tablo 2.8.	Over kanseri evrelendirme sistemi	23
Tablo 2.9.	Epitelyal over kanserinde risk faktörleri	24
Tablo 2.10.	CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar	29
Tablo 2.11.	Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri	30
Tablo 2.12.	Asemptomatik adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde PET, TVUSG ve MRG'nin karşılaştırılması	31
Tablo 2.13.	Sassone ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemi	32
Tablo 2.14.	DePriest morfolojik skorlama sistemi	37
Tablo 2.15.	Ana IOTA modelleri	38
Tablo 3.16.	DePriest morfolojik skorlama sistemi	44
Tablo 4.17.	Bireylerin belirtilen değişken değerlerine ait tanımlayıcı istatistikleri	47
Tablo 4.18.	Yaş ortalamasının gruplara göre dağılımı	47
Tablo 4.19.	Maksimal tümör boyutu ortalamasının gruplara göre dağılımı	48
Tablo 4.20.	CA 125 ortalamasının gruplara göre dağılımı	48
Tablo 4.21.	Patoloji sonucu dağılımı	49
Tablo 4.22.	Uygulanan cerrahi tipleri	50
Tablo 4.23.	Belirtilen değişken gruplarında patoloji sonuçlarına göre bireylerin dağılımı	51
Tablo 4.24.	Belirtilen değişkenlerin patoloji sonucu üzerine etkisine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları	52
Tablo 4.25.	Belirtilen kriter sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması	53
Tablo 4.26.	IOTA, MI, RMI ve USG kriterlerine ait psikometrik değerler	53

1.GİRİŞ

Adneksiyal kitle sık karşılaşılan jinekolojik bir problemdir. Adneksiyal kitleler fonksiyonel, konjenital, inflamatuvar ve neoplastik süreçlere bağlı olarak adnekslerde (tuba uterinalar, overler, broad ligament) ve bunlara komşu organlarda oluşan kitlelerdir. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her yıl yaklaşık 300.000 kadın adneksiyal kitle nedeniyle hospitalize edilmektedir (1). Çoğunluğu over orjinlidir ve benigndir. Ömrü boyunca kadınların % 5-10'una ovaryan neoplazi şüphesi ile cerrahi uygulanmaktadır. Bu kadınların %13- 21'inde malignite saptanmaktadır (2).

Over kanseri ABD verilerine göre kadınlarda yedinci sırada görülen bir kanserdir. Bununla birlikte kadınlarda tüm kanserler içinde ölüm nedeni olarak beşinci sıradadır (3). En öldürücü jinekolojik kanserdir. Over kanserleri içerisinde ise yaklaşık %90'ı epitelyal kaynaklıdır (4). Tanıda olguların %70'i ileri evrede yakalanmaktadır. Evre 1a'da 5 yıllık sağkalım %86.9 iken evre 4'te %11 dir (5). Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür (6). Yıllık insidans 17/100.000; yaşam boyu total risk ise %1,4 tür. En yüksek görülme sıklığı ise 75-77 yaş grubundadır. Over kanseri görülme olasılığı 40-44 yaş grubunda yaklaşık 16/100.000 iken 50 yaşın üzerinde 35/100.000,75-79 yaş grubunda ise 54/100.000'e ulaşır (6).

Erken menarş geç menopoz, infertilite, nulliparite önemli risk faktörleridir. Her gebeliğin over kanseri gelişme riskini %10 azalttığı tahmin edilmektedir. Erken tanı mortalitenin azaltılması, hastanın yaşam kalitesinin yükseltilebilmesi ve tedavi giderlerinin azaltılması için çok önemlidir (7).

Bu nedenlerle adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak ovarian bir malignansi açısından yüksek riskli olup olmadığının tesbiti, uygulanacak operatif prosedürün belirlenmesi, hastanın uygun şekilde bilgilendirilmesi gereksiz işlem yapılmasını önlemek için çok önemlidir.

Adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve uygun tümör belirteçlerinin kullanımı gerekmektedir. Adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılmak üzere son yıllarda ultrasonografi ve doppler bulguları, tümör markırları ve hastanın menopozal durumuna dayanan çeşitli malignite risk indeksleri geliştirilmiştir.

Ultrasonografi bulguları (septasyon, papiller çıkıntılar, akustik gölgelenme, asit varlığı), adneksiyal kitlenin doppler incelemesi, menopozal durum, yaş, aile öyküsü, hormonal terapi alınıp alınmadığı ve ağrı durumunun birlikte değerlendirildiği IOTA

kriterleri, kitlede multilokölasyon olup olmadığı, solid komponentlerin olup olmadığı, bilateralite, asit ve metastaz bulgularının olup olmadığı, hastanın menopozal durumu, serum CA-125 düzeyinin baz alındığı Malignite Risk İndeksi, tümör hacmi, kist duvar yapısı ve septa yapısının değerlendirildiği Morfolojik İndeks bunlardan bazılarıdır.

Bu çalışmada adneksiyal kitlelerin dikkatle üzerinde durulması gereken perimenopozal ve postmenopozal dönemdeki hasta grubunda çalışmada belirtilen kriterlerle, kitlenin büyüklüğünün ultrasonografik olarak tespiti, postoperatif histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırılması ve bu kriterlerin malignite riskini belirlemedeki yerinin araştırılması amaçlanmıştır.



2. GENEL BİLGİLER

Uterin adneksler overler, tuba uterinalar, broad ligament ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de en sık ovaryan kökenli olmaktadır.

Bu kitlelerin yönetiminde ayırıcı tanı çok önemlidir. Çünkü yaşa ve orijinine göre patolojiler ve tedavileri büyük farklılıklar gösterir.

Tablo 2.1’de adneksiyal kitlelerin sınıflandırılması sunulmaktadır.

Tablo 2.1. Adneksiyal kitlelerin kaynaklandığı dokulara göre sınıflandırılması (8)

Adneksiyal kitle	Jinekolojik organ kaynaklı olan	Jinekolojik organ kaynaklı olmayan
Neoplastik olmayan	<u>Ovaryan</u> Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus luteum Teka lutein kisti Gebelik luteomasi Polikistik over İnflamatuvar kist <u>Ovaryan Kaynaklı Olmayan</u> Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı Tubal kaynaklı Pyosalpenks Hidrosalpenks	Appendiks absesi Divertiküloz Barsak, omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral meningoşel
Neoplastik	<u>Ovaryan kaynaklı olmayan</u> Leiomyoma Paraovaryan kist Endometrial karsinom Tubal karsinom	<u>Karsinom</u> Sigmoid kolon kaynaklı Çekum kaynaklı Appendiks kaynaklı Mesane kaynaklı <u>Retroperitoneal neoplazm</u> <u>Presakral teratom</u>

Tablo 2.2. Adneksiyal kitlelerin yaşı göre sınıflaması (9)

Dönem	Adneksiyal Kitle
Çocuk (1-10 yaş)	1. Fonksiyonel over kisti 2. Germ hücreli tümör
Pubertal (11-15 yaş)	1. Germ hücreli tümör
Adölesan (16-20 yaş)	1. Fonksiyonel over kisti 2. Gebelik 3. Matür kistik teratom 4. Obstrüktif vajinal ve/veya uterin anomaliler 5. Epitelyal over tümörleri
Reprodüktif	1. Fonksiyonel over kisti 2. Gebelik 3. Uterin/ligamenter leiomyom 4. Epitelyal over tümörleri
Premenopozal	1. Uterin/intraligamenter leiomyom 2. Epitelyal over tümörleri 3. Fonksiyonel over kisti
Postmenopozal	1. Ovaryan tümörler 2. Kolon/intestinal tümör veya enflamatuvar hastalıkları 3. Metastazlar

2.1. Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitleler adölesanlarda çok sık görülmediğinden gerçek insidans bilinmemekle birlikte adölesanlardaki adneksiyal kitlelerin %75-98 'i benign lezyonlardır (10). Küçük çocuklara oranla adölesanlarda malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matür kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen ovaryan neoplazilerin yarıdan fazlasını oluşturur (11). Bununla birlikte bu hasta popülasyonunda adneksiyal kitle tespit edildiğinde over torsiyonu ve over malignitesi olma

olasılığı yüksektir (%10-20) (12,13). Germ hücreli tümörler çocuk ve adolsanlarda en sık görülen over kanseri türüdür. Yetişkinlerde over kanserlerinin içinde %20 oranındayken adölesanlarda %35 oranında görülür. Adölesanlarda uterin anormallikler çok nadirken, seksüel aktif kadınlar arasında pelvik inflamatuvar hastalık en yüksek orana sahip olup, tuboovaryan abse ihtimali atlanmamalıdır (14).

2.2. Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğu bu yaş grubunda görülmesine rağmen büyük bir kısmı benign ve over kaynaklıdır (15). Çünkü birçok benign adneksiyal patoloji reproduktif fonksiyonla ilişkilidir. Gebelikle ilişkili etyolojiler, menstruel siklus ve reproduktif hormonlarla ilişkili nedenler de bu popülasyonda görülür. Ayırıcı tanıda ultrasonografi ve tümör belirteçleri kullanarak kitlenin kaynağını saptamak laparaskopi veya laparotomi öncesi kitleyi değerlendirmede önemli bilgiler verebilir.

Reproduktif dönemdeki adneksiyal kitlelerin olası kaynakları Tablo 2.3'te gösterilmiştir.

Tablo 2.3. Reproduktif dönemde olası adneksiyal kitle kaynakları (16)

Organ	Kistik	Kompleks
Over ve Tuba	<u>Tümüyle kistik</u> Fizyolojik over kistleri Kistadenomlar Hidrosalpenks Endometrioma Paraovaryan kist Morgagni hidatik kisti <u>Multiple</u> Endometrioma Multiple folikül kisti <u>Septalı</u> Kistadenom/karsinom Müsinöz Seröz Papiller	<u>Baskın olarak kistik</u> Kistadenomlar Tuboovaryan abse Ektopik gebelik Matür kistik teratom <u>Baskın olarak solid</u> Kistadenomlar Germ hücreli tümör
Uterus	Bikornuat uterusu intrauterin gebelik	Saplı/intraligamenter myom
Barsak	Gaz veya feçesle dolu çekum-sigmoid kolon	Divertikülit İleit Appendisit Kolon kanseri
Diğer	Dolu mesane Pelvik böbrek Mezenter kisti Urakal kist	Batın duvarında hematoma/abse Retroperitoneal neoplaziler

2.2.1. Jinekolojik organlardan kaynaklanan adneksiyal kitleler

A.Uterin kitleler

Reproduktif dönemde pelvik kitleyle gelen her kadında gebelik mutlaka dışlanmalıdır.

Leiyomyomlar düz kas orijinli genellikle uterustan köken alan ancak broad ligaman içinde de bulunabilen benign neoplazmlardır. Üreme çağındaki kadınların yaklaşık %25'inde myomlar klinik olarak belirti verir ve bu yaş grubunda histerektomi yapılan kadınların %80'inde patolojik incelemede myom tespit edilmiştir. Uterusun arka duvarından köken alıp Douglas boşluğuna uzanan veya pedinküllü bir kitle şeklinde fundustan köken alan myomlar ovaryan neoplazi ile karışabilir. Fibroidlerin kistik dejenerasyonu da ultrasonografide kompleks kitle görünümü verebilir. Fibroidlerin serum CA125 değerini yükseltmesi de malign over neoplazmi şüphesi uyandırabilir (17).

B.Paraovaryan/paratubal kistler, tubal ve broad ligaman neoplazileri

Fallop tüpü ve broad ligamandan kaynaklanan neoplaziler nadirdir. Çünkü bu bölgeler ultrasonografide genellikle görüntülenmez ve kitlelerin daha çok over veya uterusu ait olduğu düşünülür.

Bu bölgedeki en sık bulgu, ürogenital embriyolojik gelişim sırasında mevcut bulunan mezonefrik ve paramezonefrik kanal artıklarının basit kistleridir (18). Paramezonefrik kistler en sık görülür ve Morgagni hidatik kisti olarak adlandırılır. Morgagni hidatik kisti tubal fimbriyaya yapışıktır ve translüsen bir duvarla çevrili seröz sıvı içerir. Paratubal ve paraovaryan kistler nadiren maligndir (19).

Peritoneal inklüzyon kistleri pelvik adezyonlar sonucu oluşur. Genellikle bir over bu kistin içinde yer alır. Bu kistler kompleks olarak görülebilir ancak genellikle asemptomatiktir ve palpe edilemez.

Tubal kitleler ektopik gebeliğe ve inflamatuvar bir sürece sekonder olarak gelişebilir. Bu yaş grubunda pelvik inflamatuvar hastalık (PIH) adneksiyal kitlenin en sık inflamatuvar nedenidir. Tedavi edilmeyen PIH fimbriyaların skarlaşması ve konglomerat oluşurmasıyla sonuçlanır. Bu durum tubal püy ve sekresyonların birikimine ve hidrosalpenks ve pyosalpenksle sonuçlanmasına neden olur (20).

C. Ovaryan kitleler

Over tümörlerinin 2/3 'ü reproduktif dönemde (20-44 yaş) görülür (4). Bunların %80-85'i benign olup 45 yaş öncesi bir kadında primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'tir.

Non-neoplastik ovaryan kitleler olarak fonksiyonel ovaryan kistler incelenir. En sık görülen fonksiyonel kistler follikül kistleridir. Nadiren 8 cm den büyük olurlar ve genellikle 4 ila 8 haftada gerilerler (21). Daha az sıklıkta korpus luteum kisti görülür. Rüptüre olursa genellikle siklusun 20-26. günleri arasında olur ve geriler (22). En az sıklıkta görülen fonksiyonel kistler teka lutein kistleridir ki molar gebelikler dahil olmak üzere gebelikte ortaya çıkarlar ve spontan gerilerler (23).

Neoplastik ovaryen kitleler incelendiğinde Koonings ve arkadaşlarına göre doğurganlıkçağında, neoplastik ovaryan kitlelerden en sık görüleni matür kistik teratomdur (50) yaş altı kadınlarda tüm benign tümörlerin %66'sı (24). Epitelyal tümörler ise bu grubun %20'sini oluşturur. Matür kistik teratomların (dermoid kist) %80'den fazlası reproduktif dönemde görülür ve ortalama yaş 30'dur (25).

Epitelyal tümör riski yaşla artar ve en sık görülen tipi seröz kistadenomdur. Seröz kistadenomlar genelde benignidir, %20-25'i ise malign olarak izlenir. Müsinöz kistadenomların ise %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 gibi) ve boyutları çeşitlilik gösterebilir. Malign solid neoplazmlar çoğunlukla ovaryan kistadenokarsinomlardır veya diğer bölgelerin metastatik tümörleridir.

Overin gerçek bir neoplazminin (seröz / müsinöz kistadenom, matür kistik teratom vb.) takibinde spontan gerileme görülmez. Bu benign lezyonların malign neoplazmların öncüsü olup olmadığı sorusunun cevabı net değildir (9).

2.2.2. Jinekolojik organlardan kaynaklanmayan adneksiyal kitleler

A. Gastrointestinal Sistem Kaynaklı Kitleler:

Adneksiyal kitle ile en sık karışan GİS kaynaklı kitle, sigmoid kolon veya çekumda bulunan ve pelvik muayenede yumuşak, hareketli, tübüler kitle olarak palpe edilen fekal materyaldir. Divertikülit, apandisit ve periapendiküler abse, rejjyonel enterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilir. Kolorektal kanserler %60-70

solda, çekum kanseri sağda adneksiyal kitle olarak ortaya çıkabilir ve uygun radyolojik ve endoskopik incelemelerle tanıya gidilebilir (26).

B.Diğer:

Dolu bir mesane orta hatta 10 cm çapa kadar ulaşabilir ve ovaryan kitle izlenimi verebilir. Pelvik böbrek adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında nadir de olsa akılda tutulmalıdır. Retroperitoneal hastalıklar pelvik muayenede kitle olarak palpe edilebilir. Retroperitoneal sarkom, lenfoma, sakrokoksigeal teratom adneksiyal kitle olarak düşünülebilir (2).

2.3. Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler

Bu dönemdeki tüm adneksiyal kitleler dikkatle değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda overler küçülür ve sessiz hale gelir. Geç postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrayarak yaklaşık 1,5x1x0,5 cm boyutlarına gelir. Bu nedenle postmenopozal palpabl over varlığı altta yatan malign neoplaziyi düşündürmelidir. Sıklıkla benign ovaryan neoplazi görülmektedir; bu lezyonlar arasında da en sık fibrom veya Brenner tümörü görülür (2).

Nardo ve arkadaşları; 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde bir değişme olmadığı sürece takip edilebileceğini bildirmişlerdir (36). Shalev ve arkadaşları, kompleks kisti olmayan ve CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı operatif laparoskopi ile tedavi etmişler ve hepsini benign bulmuşlardır. Aynı süre içinde kompleks kisti olan ve CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi uygulanmış, bunların 23'ünde malign lezyon bulunmuştur (27). Bu çalışmalar sonucunda postmenopozal kist büyüklüğü malignite potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali yüksektir. Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında asit izlenmesi halinde malignite düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125, postmenopozal hastalarda USG ve klinikle birlikte değerlendirilince sensitif bir test olarak kabul edilmelidir. BT ve MRG, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır (2).

2.4. Benign Adneksiyel Kitleler

Tablo 2.4. Benign adneksiyel kitleler (9)

Neoplastik olmayan kitleler	Fonksiyonel kistler	Folikül kisti Korpus luteum Teka lutein kisti
	Hiperplaziler	Polikistik over sendromu (PCOS) Hipertekozis Gebelik luteomasi
	Diğer	Endometriozis Tuboovaryan abse kompleksi Germinal inklüzyon kistleri Ektopik gebelik Paraovaryan kist Peritoneal inklüzyonlar
Neoplastik kitleler	Germ hücreli tümörler Matür kistik teratom Diğer Epitelyal tümörler Seröz kistadenom Müsinöz kistadenom Endometrioid tümör Berrak hücreli (Clear Cell) Transizyonel hücreli tümör Kistadenofibrom Seks kord stroma kaynaklı tümörler Fibrom Tekom Hilus hücreli tümör Mikst tümör	

2.4.1. Jinekolojik, over kökenli, neoplastik olmayan kitleler

2.4.1.1. Follikül kisti

En sık görülen fonksiyonel over kistidir. Ovulasyondan önce antral follikülün seröz sıvı dolmasıyla oluşur. USG de görünüşleri tipik olarak ince düzgün duvarlı anekoik lezyonlar şeklindedir.

2.4.1.2. Korpus luteum kisti

Ovulasyon sonrası follikül içine olan fazla kanamadan kaynaklanan kistlerdir. Kist içine kanamanın hemen sonrasında kist ekojenik görünümüyle solid bir kitleyi taklit edebilir. Kist içeriğindeki pıhtının rezorbe olmaya başlamasıyla USG de retiküler bir görünüm oluşur. Bu kistler spontan regrese olmaya eğilimlidir (28).

4.2.1.3. Teka lutein kisti

Gonadotropinlerin aşırı salgılanmasına bağlı olarak overlerde bilateral olarak görülen, büyük boyutlara ulaşabilen çok sayıda kistlerle karakterize yapılardır. İkiz gebelik, trofoblastik hastalıklar, ovulasyon indüksiyonunda gonadotropinlerle hiperstimülasyon görüldüğü durumlardır.

4.2.1.4. Gebelik luteomasi

Gebelikte teka hücrelerinin aşırı HCG uyarısına maruziyeti sonrası geliştiği düşünülür. Olguların 1/3 ü bilateraldir. En yaygın klinik bulgu maternal virilizasyon olmakla beraber kanama ve torsiyon sonucu akut batına da yol açabilir (29).

2.4.1.5. Endometriozis kisti

Endometriozis overlerde kistik endometrioma lezyonları oluşturabileceği gibi bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir (30).

2.4.1.6. Polikistik over sendromu (PCOS)

İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezitedir. Overler çift taraflı olarak normalin 2-5

katı kadar büyüktür ve yüzeylerinde genellikle çapları 1 cm'yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur (31).

2.4.2 jinekolojik, over kökenli olmayan ve neoplastik olmayan kitleler

2.4.2.1. Ektopik gebelik

Klasik olarak adet gecikmesi, vajinal kanama, ağrı semptomları sonrası tanı konulan ektopik gebelik genellikle tubal yerleşimlidir. Rüptüre ancak kendini sınırlamış, hematom oluşmuş ektopik gebelik heterojen görünüme sahip kitle oluşturduğundan ayırıcı tanıda tuboovaryan abse veya malign over tümörü ile karışabilir.

2.4.2.2. Tubo-ovarian apse

Genellikle pelvik inflamatuvar hastalığın sonucu olan TOA (tuboovaryan abse) genellikle karın alt kadranda ağrısı ve adneksiyel kitle ile seyreder. PIH (pelvik inflamatuvar hastalık) son basamağıdır. Tanısı PIH olan hastada pelvik kitlenin saptanması ile konur. TVUSG'de görünümü heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir.

2.4.2.3. Hidrosalpenks

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

2.4.2.4. Leiomyoma

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

2.4.2.5. Paraovaryan kist

Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Fallop tüpü ve overler arasında yerleşmiş olup malignite sıklığı oldukça düşüktür. Bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir (20).

2.4.3. Jinekolojik, Over Kökenli ve Neoplastik Olan Kitleler

2.4.3.1. Epitelyal tümörler

Over benign neoplazilerinin %60-80 'i epitelyal tümörlerdir (16).

A. Seröz Kistadenom

Tüm benign over tümörlerinin %15-25 ini oluşturan, %20-50 oranında çift taraflı olarak görülen seröz kistadenomların çapları 5-15 cm kadardır. Müsinöz kistadenomlar kadar büyük boyutlara nadiren ulaşabilirler ve 20-30 cm boyutlarında da görülebilir. %10-30 olguda kistin iç ya da dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde çift taraflı olup, malignite riski papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapıda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (Psammoma cisimcikleri) oluşur. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu ileri sürmektedir (32).

Tümörde fibrotik odaklar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır. Ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

B. Müsinöz Kistadenom

Benign ovaryan neoplazilerin %20-30'unu oluştururlar. Ortalama çapı 15-30 cm dir. Seröz tümörlere göre bilateralite oranı daha azdır (%5-10) ancak çok daha büyük boyutlara ulaşabilirler. Genellikle multilokuler, ince septalar içeren, içleri berrak ve viskoz sıvı ile dolu kitlelerdir. Malign dönüşümü nadirdir (2).

C. Endometrioid Tümör

En sık endometrioid adenofibroma tipi tanımlanmış olup endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. Endometrioid adenofibromlar ve atipik proliferatif endometrioid tümörler tüm epitelyal over tümörlerinin %1'inden azını oluşturur (32).

D. Brenner Tümörleri (Transizyonel Hücreli)

Brenner tümörü genellikle solid kıvamda olan gros olarak fibroma benzeyen nadir bir ovaryan neoplazidir. Tüm over tümörlerinin %1-2 sini oluşturmaktadır ve %5-15

olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Makroskopik incelemede benign hiperplastik fibromatöz matriks arasına yayılmış epitelioid hücre adacıkları görülür. Epitelioid hücreler büyük büyütmede longitudinal yarıklanan nükleuslar nedeniyle kahve çekirdeği “coffe bean” yapısı gösterir (2).

E. Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Tümör

Benign formları oldukça nadir olan berrak hücreli tümörün en sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Diğer benign over tümörlerine benzer klinik bulguları mevcuttur. Ortalama görülme yaşı 45 dir (32).

2.4.3.2. Seks kord stromal tümörler

A. Fibroma

Overdeki stromal hücrenin ayrımlaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma adını alır. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çaplarına da ulaşabilir.

B. Tekoma

Overdeki stromal hücrenin ayrımlaşması steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Genellikle tek taraflı ve solid bir kitle olarak saptanmaktadır. Sıklıkla postmenapozal kadınlarda görülür. Malignite potansiyeli hemen hiç yoktur ve over boyutları genellikle değişmeden kalır.

C. Hilus Hücreli Tümörler

Over hilusu ve daha seyrek olarak stroma kaynaklıdır. Leydig hücreli tümörler grubuna dahil olurlar. Nadiren palpabl kitle oluşturlar (2).

2.4.3.3. Germ Hücreli Tümörler

Embriyonik gonadın primitif germ hücrelerinden köken alan neoplazilerdir. Görülme bölgeleri embriyonik germ hücrelerinin kaudal yolk sacdan dorsal mezenterlere migrasyonu sırasındaki uyumsuzluklarla açıklanır. Bu tümörlerin sadece %3'ü maligndir. İlk 2 dekada over tümörlerinin %70'i germ hücreli tümörlerdir ve bunların 1/3'ü maligndir. Tümör ne kadar erken yaşta görülürse malignite riski o kadar yüksektir. 95%'i matür teratomdur (34).

Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

Tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturan matür kistik teratom, en sık gözlenen germ hücreli tümördür (34). Matür kistik teratomların %80'den fazlası reprodüktif çağda görülür. %10-15 çift taraflı olarak görülürler (26). Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Her üç germ tabakasından da eleman içermesi (sebase sıvı, kıl, diş) kolay tanınmasını sağlar. Neoplastik transformasyonu %1-3 olguda gerçekleşir. Bu olgular tipik olarak 40 yaşın üzerindedir ve bu malign transformasyon içerdiği epitelyal elementlerden başlar. Malign transformasyonu en sık olarak skuamoz hücreli karsinoma olarak görülür. Adenokarsinoma ve karsinoid formu da nadir olarak ortaya çıkabilir. Dermoid kist genellikle asemptomatik olarak seyredildiği gibi, torsiyon ve ovaryan infarkt veya spontan rüptür (hastaların %3-7'de gözüktür ve bunların da % 15'inde akut kimyasal peritonit oluşur), enfeksiyon, çevre abdominal organlara fistül sonucu oluşan semptomlar veya irregular mens ve pelvik ağrı şikayetleri ile karşımıza çıkabilir (35).

Monodermal Teratomlar

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

Struma Ovari: Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir. Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir (36).

Karsinoid Tümör: Oldukça nadir görülür ve tüm over tümörlerinin %00.1'den azını oluşturur (37). Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır ve metastaz yapmaz ve üçte birinde karsinoid sendrom görülür. Bu durum serotonin gibi maddelerin dolaşımında direkt olarak bulunmasına bağlanmaktadır. Metastatik olanlar ise hemen her zaman çift taraflıdır ve nüks riski fazladır.

2.5. Malign Adneksiyel Kitleler

2.5.1 Jinekolojik, Over Kökenli, Neoplastik Kitleler

Over kanseri yaşam boyu her 70 kadında 1 oranında karşımıza çıkan, mortalitesi yüksek bir kanserdir. Malign adneksiyel kitlelerin önemli bir kısmını over kanserleri oluşturmaktadır. Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63 tür. Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanseri kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4 ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25 ini oluşturur. Gelişmiş batı ülkelerinde daha sık rastlanan over kanserindeki en belirgin risk faktörü ailede over

kanseri öyküsüdür. Tüm over kanserlerinin ancak %10 kadarı herediter geçiş gösterir, diğerleri ise sporadik olarak görülürler (38,39).

Herediter over kanseri otozomal dominant kalıtım gösteren iki alt grup olarak görülür. Bunlar BRCA 1 ve 2 gen mutasyon taşıyıcıları ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) veya Lynch 2 sendromudur. BRCA1 gen mutasyonu olanlarda yaşam boyu over kanseri olma riski %39-46 iken, BRCA2 gen mutasyonu olan kadınlarda risk %12-20'dir. HNPCC sendromlu kadınların yaşam boyu over kanserine yakalanma riski ise %12 dir (40).

Yaş, aile hikayesi, diet, oral kontraseptif kullanımı, geçirilmiş histerektomi, infertilitede kullanılan ilaçlar, parite durumu, tüp ligasyon öyküsü, hormon replasman tedavisi, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı over kanseri riskini etkileyen faktörlerdir (41). Kırk yaş öncesi nadir görülen over kanserinin insidansı 65-70 yaşlarda pik yapar. Menarş yaşı 12 yaşından önce olan kadınlarda over kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (42). Geç menapoz ile over kanserindeki artış ilişkilendirilmiştir (43). Genetik olmayan en önemli risk faktörü paritedir. Her term gebeliğin over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Artan gebelik sayıları ile birlikte over kanseri riski belirgin olarak düşer (44). İnfertil kadınlarda nullipariteden bağımsız olarak artmış over kanseri riski vardır. İnfertilitede kullanılan ilaçlar suçlanmışsa da ilaçların kanserle olan ilişkisi, nulliparite ve infertilitenin kendisinin kanser üzerine olan ilişkisinden net olarak ayrılamaz (45). Oral kontraseptiflerin ise over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki olduğu ve yaklaşık %50 over kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (46). Pudra ve asbestos maruziyetine bağlı kronik inflamasyonun over kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (47). Over kanserli hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriozis insidansı daha yüksek bulunmuştur (44). Tüp ligasyonu ve histerektomi yapılan hastalarda over kanseri riskinin azalmasının gözlenmesi sonucu asendan olarak overe ulaşabilecek kimyasal ve viral ajanların olduğu düşünülmüştür. Yapılan kapsamlı bir çalışmada histerektominin over kanseri riskini %36, tubal ligasyonun %39 azalttığı gösterilmiştir (48).

Over kanseri hastalarının 2/3'ünün tanısı ancak ileri evrede mümkündür. Geç tanı konmasındaki en önemli faktör ileri evrelere kadar hastaların nonspesifik şikayetler dışında asemptomatik olmasıdır. En sık şikayetler karın ağrısı, karın şişliği, hazımsızlık, idrar sıklığı, konstipasyon, yorgunluk, iştahsızlık ve bulantıdır (49). Anormal vajinal kanama az sıklıkla görülür.

Over kanserinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tam bir cerrahi evreleme için asit ya da batın yıkama sıvısı örnekleme, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve kuşku lu lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme, hastaların risk gruplarına göre dağılımını sağlayarak ek tedavi kararı verilmesinde belirleyici olmaktadır. Pelvise sınırlı gibi görünen tümörlerin üçte birinde cerrahi sonrası mikroskopik metastazların saptanmasıyla evre artmaktadır ve adjuvan kemoterapi gerekmektedir (50,51). İleri evrelerde ise sitoreduktif cerrahi, tümör yükünü azaltarak fizyolojik fonksiyonların düzelmesini sağlar, asit azalır, barsak fonksiyonları ve beslenme durumu iyileşir, tümör perfüzyonun artmasıyla kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelir ve hastanın immünolojik yanıtı artar.

Tablo 2.5. Over kanserlerinin histopatolojik sınıflandırılması (52)

Epitelyal tümörler (Çöломik epitelyum)	Seröz Müsinöz Endometrioid Berrak hücreli (Clear Cell) Transizyonel hücreli (Brenner)
Germ hücreli tümörler	Disgerminom Endodermal sinüs tümörü Teratom 1. İmmatür 2. Matür 3. Özelleşmiş 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

2.5.1.1. Epitelyal over kanserleri

Seröz Epitelyal Over Karsinomu

Tüm epitelyal over kanserlerinin yarısı seröz histolojidedir. En sık 45-65 yaş arası görülürler. %70-84'ü ileri evrededir. %60-70 oranında bilateralidir. Çapları mikroskopik boyuttan 10- 20 cm'e kadar değişebilir (53). Sonografide genellikle, multipl papillomatöz projeksiyonlar, septasyonlar ve solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze odaklar içeren multilokule kistik kitleler şeklindedirler. Kist, cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösterebilir ve sıklıkla asit bulunur. Olguların %80' inde Psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler (54).

Müsinöz Epitelyal Over Karsinomu

Over karsinomlarının %11'ni oluşturur. Bilateral tümör vakaların %8-10'unda oluşur. Appendiks ya da kolon gibi barsaktaki primerin saptanmaması nedeniyle görülme sıklığı genellikle olduğundan fazla hesaplanır. Kistadenomların görünümünden daha komplike olup sonografide genellikle papiller projeksiyonlar ve ekojen materyal içeren, büyük, multiloküle, kistik kitleler şeklindedirler.

Psödomiksoma peritonei: Müsinöz kistin rüptürü veya tümör parçalarının implantasyonu ya da bu iki faktörün kombinasyonu ile müsinöz içeriğin batına yayılması durumudur. Sonografide aside benzer şekilde görülebilir veya sıvı içinde septasyonlar içerebilir (55).

Endometrioid Epitelyal Over Karsinomu

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra %15-25 oranla ikinci sıradadır. Tümör %30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların %20-30'una primer endometriyal kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eş zamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayırıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometriyum endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80 iken, ovaryan endometrioid kanserlerin endometriyum metastastazı olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur. Nadiren endometrioid kanser endometriyozis zemininde gelişmektedir (%10). Sonografide, solid komponentleri belirgin kompleks bir kitle veya papiller projeksiyonlu kistik bir lezyon şeklindedir. Kompleks görünüm, nekroz veya hemorajiye bağlıdır (56,57).

Berrak Hücreli (Clear Cell) Over Karsinomu

Epitelyal over tümörlerinin %2.4'ü, over karsinomlarının %7.4'ünü oluştururlar. Tanı sırasında ortalama yaş 57 dir. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterusu veya inutero dietilstilbestrole (DES) maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer. Hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir (3). Sonografide, kistik ya da solid olabilen, nonspesifik kompleks bir kitle olarak görülür.

Malign Brenner Tümörü

Tüm over tümörlerinin % 2'sini oluşturur. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invaziv ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indifferansiye over kanseridir (54).

2.5.1.2. Malign Germ Hücreli Tümörler

Malign germ hücreli tümörler malign over tümörlerinin %5-10 unu oluşturur. Tipik olarak epitelyal over tümörlerinden ayrılan 3 özellikleri vardır. (a) Hastalar genelde onlu yaşlar ve erken yirmili yaşlardadır. (b) Çoğu tanı sırasında evre 1 hastalığa sahiptir, (c) Kemoterapiye çok hassas oldukları için ilerlemiş hastalığı olanlar da bile prognoz oldukça iyidir (58).

Disgerminom

Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Malign germ hücreli tümörlerin en sık görülenidir. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır. Gebelikte en sık rastlanan over malignitesidir. Sonografide, genellikle ekojenik solid veya semisolid kitleler olarak görülürler. Ancak, hemoraji ve nekroza bağlı küçük anekoik alanlar da primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Malign germ hücreli tümörlerin en sık görülenidir. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır (58). Gebelikte en sık rastlanan over

malignitesidir. Sonografide, genellikle ekojenik solid veya semisolid kitleler olarak görülürler. Ancak, hemoraji ve nekroza bağlı küçük anekoik alanlar da içerebilirler. Disgerminomlar %5 oranında karyotipik olarak anormal gonadlı fenotipik dişilerde bulunur (59). Bu grupta sıklıkla Turner Sendromu mozasisizmi, (45X/46XY), Klinefelter Sendromu (46XY erkek psödohermofroditizm) ve Swyer Sendromu (46XY saf gonadal disgenezi) bulunur. Bu sebeple pelvik kitlesi olan premenarşal dönemdeki hastalarda karyotip belirlenmelidir (58). Disgerminomlar malign germ hücreli tümörler arasında en sık bilateralite görülen tümördür (%15-20). Hastaların %5' inde tek veya küçük gruplar halinde sinsityotrofoblastlara bağlı olarak hCG yükselebilir. LDH 1-2 nüks olguların izlenmesinde kullanılabilir.

Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü

İkinci en sık görülen germ hücreli tümördür. Genellikle tek taraflı görülür. Çift taraflı görülmesi olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. Yolk saktan köken alır ve bundan dolayı tümör belirteci olarak AFP kullanılır.

Embriyonel Karsinom

Erken adolesan dönemde gözlenen tümörün primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı, gelişimin muhtemelen embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce olduğu düşünülmektedir. Overlerin koryokarsinomasından sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların yokluğu ile ayırt edilir. Östrojen sekrete edebilirler. Böylece psödopuberte prekoks veya irregüler kanama şeklinde semptom ve bulgulara sebep olabilirler. Serum hCG ve AFP genelde yüksek saptanır (60).

Poliembriyoma

Overin poliembriyoması çok nadir görülen yüksek derecede malign bir germ hücreli neoplazidir. Tüm teratomların en immatürü olarak değerlendirilirler. Yüksek AFP ve HCG düzeyleri görülebilir.

Koryokarsinom

Salgılanan yüksek hCG nedeniyle puberte prekoks neden olabilen az görülen, yüksek derecede malign bir tümördür. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer ovaryan

koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. Prepubertal çocuklarda meme gelişmesi, pubik ve aksiler kıllanma ve uterin kanama şeklinde izoseksüel puberte prekoks bulgularına, üreme çağındaki kadınlarda ise menometrorajiye neden olabilirler.

İmmatür Teratom

Tüm malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar (58). Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Genellikle kapsülü rüptüre edip lokal invazyon yaparlar. Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre grade 1'den 3'e kadar derecelendirilirler.

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. En sık rastlanan kombinasyon disgerminom ve endodermal sinüs tümörü birlikteliğidir. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler (61).

Gonadoblastom

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

2.5.1.3. Sex kord stromal tümörler

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

Granüloza Hücreli Tümör

Düşük grade'li malignitelerdir. Olguların ancak %2'sinde bilateralidir.

Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler:

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

Jüvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler:

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

Sertoli Hücreli Tümörler

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

Leydig Hücreli Tümörler

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

Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler

Tüm over tümörlerinin %0.2-0.5'ini oluşturlar. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve olguların %75'i 40 yaşın altındadır. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır (62) .

2.5.1.4. Metastatik Over Tümörleri

Tüm over tümörlerinin %5-6'sı, diğer organlardan metastaz yapan tümörler olup, en sık kadın genital traktından, memeden ve gastrointestinal sistemden köken alır (63). Ovarian stromada taşlı yüzük hücrelerinin saptandığı vakalar Krukenberg tümörü olarak adlandırılırlar. Genellikle mide orijinli olmakla beraber bazen memeden, bağırsaktan veya diğer müköz bez

bulunduran organlardan da köken alabilirler. Metastatik over kanserleri %50 postmenapozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

2.6. 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 (64).

Tablo 2.6. Over kanserinde prognostik faktörler

Evre (65)
Grade (66)
Tümör özellikleri
Histolojik tip (berrak hücreli ve küçük hücreli tipler için) (69)
DNA ploidi (67,68)
P53 over ekspresyonu (69)
BRCA1 mutasyon taşıyıcıları
Hasta özellikleri
Yaş
Rezidüel hastalık volümü (65,70,71)
Kemoterapiye verilen yanıt
Second look laparotomi sonucu
Preoperatif CA-125 seviyesi (72)

Tablo 2.7. Yaşla over kanseri arasındaki ilişki (73)

Yaş (yıl)	100000 kadındaki oran
20-29	1.8-2.2
30-39	3-5
40-49	9-15

Over kanserinde “overall” sağkalım %40’tır (74). Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir (65). Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)’nun Ocak 2014’te önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 8).

Tümör grade’i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir (66). Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir ve bu tiplerde ise prognoz

diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür (65). 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 (70,71).

Tablo 2.8. Over kanseri evrelendirme sistemi (75)

EVREI: TUMÖR OVERDE SINIRLI

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

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

1C Tümör bir veya iki overde sınırlı

1C1 Cerrahi sırasında kapsül rüptürü

1C2 Cerrahiden önce kapsül rüptürü ya da ovaryan yüzeyde/yüzeylerde tümör mevcudiyeti

1C3 Asit ya da peritoneal yıkantı sıvısında malign hücreler

EVREII: PELVİK GİRİMİN ALTINDA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE TUMÖR BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMAKTA YA DA PELVİK GİRİMİN ALTINDA YA DA PELVİK YAYILIMLA BİRLİKTE PRİMER PERİTONEAL KANSER

IIA: Uterus üzerinde veya fallop tüplerinde tümöral implantlar veya tümöral yayılım

IIB: Diğer intraperitoneal pelvik dokulara yayılım

EVREIII: PELVİS DIŞINDAKİ PERİTONEA YAYILIMIN SİTOLOJİK YA DA HİSTOLOJİK OLARAK TEYİD EDİLDİĞİ DURUMLARDA TUMÖRÜN BİR YA DA İKİ OVERİ TUTMASI HALİ VE/VEYA RETROPERİTONEAL LENF NODU TUTULUMU

EVRE IIIA: Retroperitoneal lenf nodu pozitifliği ve/veya pelvis dışında mikroskobik metastazlar

IIIAI: Sadece lenf nodu pozitifliği

IIIAI(i):Metastaz ≤ 10 mm

IIIAI(ii):Metastaz 10mm

IIIAII: Pelvik girimin üzerinde mikroskobik ekstrapelvik peritoneal tutulum $\pm$ retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.

IIIB: ≤ 2 cm ekstrapelvik peritoneal makroskobik metastaz $\pm$ retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer/ dalak kapsülüne yayılımı da kapsar

IIIC: > 2 cm ekstrapelvik peritoneal makroskopik metastaz $\pm$ retroperitoneal lenf nodu pozitifliği, karaciğer/dalak kapsülüne yayılımı da kapsar.

EVRE IV: PERİTONEAL METASTAZ DIŞINDAKİ UZAK METASTAZLAR

IV A: Pozitif sitolojiyle birlikte plevral efüzyon

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

Tablo 2. 9. Epitelyal over kanserinde risk faktörleri: (8)

Yüksek risk • Familial over kanseri • Ovulasyonun 40 yıldan uzun sürmesi • Annesinde ya da kız kardeşinde over kanseri bulunanlar
Artmış risk • Nullipar, 45 yaş üzeri ve ilk gebeliği 30 yaş ve üstünde olan kadınlar • Geç menopoz • Perineal bölgeye uzun süre talk uygulanması
Risk olasılığı bulunan durumlar • Adölesan yaşta geçirilen Rubella infeksiyonu • Premenarşta subklinik kabakulak infeksiyonu • Kontrasepsiyon dışında kullanılan östrojenler • Hipertansiyon, obezite (endometriyal malignite) • Anne ya da kız kardeşinde endometriyal kanser bulunması • Hipotiroidi ya da benign meme hastalıklarının varlığı • Asbestoza maruziyet • Aşırı kahve tüketimi • 45 yaş öncesi meme kanserinin saptandığı hastalar • Düşük serum alfa-L- fukozidaz düzeyleri • Beyaz ırk, musevi etnik gruplarına mensup bireyler • Endüstrileşmiş ülkelerin şehirlerinde yaşayanlar • Endometriozis (şeffaf hücreli maligniteler için) • Kombine oral kontraseptif kullanımı, 40 yaştan genç hastalar (borderline tümörler için risk).

2.7. Adneksiyal Kitlelerde Tanı

Öykü

Belirti ve bulgular

Over kanserinde hastaların 2/3'ünün ancak ileri evrede tanı almalarının başlıca sebebi özgün olmayan bazı şikayetler dışında bu tümörlerin belirtisiz olmalarıdır. Hastalığın ileri evrelerinde, hastalar çoğu kez asit, omentum ve barsak metastazlarına bağlı abdominal distansiyon, karında şişme, konstipasyon, bulantı, kusma, anoreksi veya erken tokluk hissedebilirler. Ayrıca premenapozal dönemde düzensiz vaginal kanama, pelvisteki kitlenin mesaneye ve rektuma basısı sonucu sık idrara çıkma ve konstipasyon şikayetleri görülebilir. Tümörün torsiyon, enfeksiyon ve rüptürüne bağlı akut karın semptomları da gelişebilir (77).

Aile hikayesi

Over kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %7'sinde aile hikayesi bulunmaktadır. Bir veya iki etkilenmiş akrabası olanlarda, over kanseri riski bazal değer olan %1,6'dan

%5-7'ye yükselir (78). Over kanseri ile ilgili sendromların çoğu otozomal dominant kalıtıma sahip ancak penetransı değişken heterojen bir gruptur. Üç adet ailesel over kanseri sendromu tanımlanmıştır.

Meme – Over Kanseri Sendromu: Kalıtsal over kanserlerinin %90'dan fazlası BRCA1 veya BRCA2 genlerindeki germ-line mutasyon sonucu gelişir. Bunlar tümör baskılayıcı genlerdir ve bozulmamış kromozom yapısını korumak için rekombinasyon/ DNA-onarım proteinleri ile etkileşimde bulunurlar. BRCA1 ve BRCA2 mutasyonları, hücreleri daha yüksek maligniteli değişim riskine maruz bırakarak, genetik instabiliteye yol açar (73,74). BRCA 1 ve BRCA 2 genleri sırasıyla 17q ve 13q kromozomlarında yerleşmiştir. BRCA1 mutasyonu olan hastalarda hem meme (%45-85) hem de over kanseri (%20-45) riski belirgin olarak artmıştır. BRCA2 mutasyonu olan hastalarda meme (%30-50) ve over kanseri (%10-20) gelişme olasılığı daha azdır (79,80).

Hereditör Nonpolipozis Kolorektal Kanseri (HNPCC) Sendromu: Lynch Sendromu olarak da bilinir. Etkilenmiş ailelerde sıklıkla çıkan kolonda görülen kanserin yanında endometrium, over veya genitoüriner sistem kanserleri eşlik eder. HNPCC sendromunda over kanserinde 13 kat artış saptanmıştır (81).

Site Spesifik Over Kanseri: Site spesifik over kanserleri ise kalıtsal over kanserlerinin %5' ni oluşturur ve sadece erken başlangıçlı over kanserlerinde artış olarak tanımlanır.

Özgeçmiş

1. İleri yaş: Over kanserlerinin ortalama tanı yaşı 63'tür. Yaşlanmanın over yüzey epitelinde rastgele oluşan genetik değişikliklerin toplanması için uzamış bir süre sağladığı düşünülmektedir.

2. Kişisel malignite öyküsü: Over kanserinin beraberinde en sık meme kanseri görülmektedir. Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık endometrium kanseri ile birlikte görülür (%1-6) (82).

3. İnfertilite: Sürekli ovulasyon teorisine göre her ovulasyonda over yüzey epitelindeki travma, spontan mutasyonlara yol açarak, epitelyal neoplazi oluşumunu tetikleyebilmektedir. Kadında ovulatuvar siklus sayısı arttıkça, over kanseri riski artmaktadır. Bu teoriyi destekleyen faktörler düşük parite, geç menapoz, erken menarş ile over kanseri riskinin artması; gebelik, laktasyon ve oral kontraseptif kullanımı ile riskin azalmasıdır (83).

4. Polikistik Over Sendromu (PCOS): Bazı çalışmalara göre over kanseri riskini 2,5 kat artırmaktadır (84). Bu durum, yüksek endojen gonadotropin seviyelerinin, overyan steroidogenezi tetikleyerek, hücre proliferasyonu ve malign dönüşümü meydana getirmesine bağlanmaktadır.

5. Endometriozis: Berrak hücreli veya endometriyoid over tümörleri için öncü lezyon olabilir. En sık berrak hücreli tümörlerle beraber görülür.

6. Koruyucu faktörler: Parite genetik olmayan en önemli risk faktörüdür. Her canlı doğumda risk azalır ve beş doğum yapan kadınlarda risk plato çizer (85). Gebelik ve OKS kullanımının over kanser riskini düşürmesinin muhtemelen sebebi hipofizer gonadotropin salgısının ve ovulasyonun inhibe olmasıdır. Oral kontraseptiflerin over kanserinden koruyucu etkisi bir yıl kullanım sonrası meydana gelmektedir. Beş yıl ve daha uzun kullananlarda koruma oranı %50'den fazladır ve koruma son kullanımdan itibaren 25 yıl kadar sürer (86).

Tubal ligasyon ve histerektominin her biri over kanser riskini azaltır (87). Potansiyel onkojenik faktörlerin alt genital bölgeden overe ulaşmasını engelleyerek etkili olduğu düşünülmektedir.

Fizik Muayene

Pelvik muayenenin adneksiyal kitle tanısında rolü sınırlıdır. Özellikle vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde ve uterusu büyük olan hastalarda değerlendirme yetersiz olmaktadır (88). Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000'dir. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür.

Tümör belirteçleri:

Tümör belirteçleri tümör varlığında tespit edilebilen biyokimyasal maddelerdir. Genel olarak ya tümörün kendi tarafından ya da kanser hücrelerinin etkisi ile normal hücrelerden salınmaktadırlar (89). Belirtecın kana verilebilmesi için hücre nekrozu ile parçalanmış hücreden damar sistemine sızması veya hücre membran geçirgenliğinin bozulmuş olması gerekmektedir. İlk bulunan tümör belirteci 1847 yılında, bir immünoglobulin hafif zinciri olan Bence-Jones proteindir (90).

Genel olarak tümör belirteçleri tümöre özgü (tumor spesifik) veya tümör varlığında ortaya çıkan (tumor associated) olmak üzere iki tiptir. Ancak bugüne kadar sadece tek bir tümöre özgü olan bir tümör belirteci bulunamamıştır. Tümör belirteçlerinin büyük kısmı,

tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilgilidir (91). Tümör belirteçlerinin kandaki seviyeleri; mevcut tümör hücrelerinin sayısı, hücrenin tümör belirtecini sentezlediği yer, belirtecin sentez hızı, belirtecin metabolizması ve kan dolaşımına katılan belirtecin yarılanma ömrü, miktarı ve yapısı ile ilişkilidir.

İdeal bir tümör belirteci sadece tümör tarafından salgılanmalı ve vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilmelidir. Tümör büyümesini erken evrede saptayabilmeli ve 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. Maliyetin ve tekniğin ucuz ve kolay olması gereklidir. Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut dokularında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin veya protein yapısındaki maddelerdir. İdeal tümör belirteci o tümör için spesifik olmalı, minimum yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlere sahip olmalı, hastalığın boyutunu yani yaygınlığını ve tedaviye cevabı gösterebilir olmalıdır. Bu kriterlere dayanarak β -HCG ve AFP'nin sırası ile trofoblastik tümörler ve endodermal sinüs tümörü için ideal tümör belirteçleri olduğunu belirtmek doğru olur. Bununla birlikte bu tümörlerin jinekolojik tümörlerin sadece az bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir (92). Bütün diagnostik testler gibi, tümör belirteçleri de klinik durumlarda klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olan testlerdir. Tümör belirteci sonuçlarına göre tedavi ve takip ile ilgili önemli klinik kararlar alınması gerekebilir. Risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanının kesinleştirilmesi, prognoz belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında tümör belirteçleri kullanılır.

Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir. Tedavi öncesi değeri bilinmelidir. Referans aralığı içerisindeki artışlar anlamlı olabilir. Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir. Genellikle %25' i geçen değişiklikler önem taşımakta ise de bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Tümör belirteçlerinin yarı ömürleri bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olacaktır. Fizyopatolojik olaylara dikkat edilmelidir. Örneğin; CA-125 menstruasyon sırasında ölçülmemelidir, 2 ile 3 kata varan artışlar görülebilir. Yine benign patolojik süreçlere örnek olarak kolestazın CA19-9 düzeylerini belirgin olarak yükseltebileceği verilebilir. Tümör belirteçleri sonuçlarının yanlış rapor edilmesi veya

yanlış çalışılması, diğer pek çok laboratuvar testine göre hastalarda daha çok alarm etkisi yaratır. Akreditasyonu yapılmış, sürekli kendini kontrol eden ve yenileyen laboratuvarla çalışılmalıdır.

CA 125:

Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin çöломik epiteli, amniyos mayii, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır (93). Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyi artmaktadır (Tablo 4.10). 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 (95). CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü; pelvik / adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavinin izlemi, negatif "second look" cerrahi yönünden öngörüde bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir. Tuxen ve arkadaşlarına göre CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların % 10-20'sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır. Bu nedenle CA-125'in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılması güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (94).

Tablo 2.10. CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar (90)

Jinekolojik nedenler	Jinekolojik olmayan nedenler
Malignite dışı nedenler	
Akut PID Adenomyozis Benign ovaryan neoplaziler Endometriozis (%54) * Fonksiyonel over kisti Meigs sendromu Menstruasyon Ovaryan hiperstimülasyon Açıklanamayan infertilite Myoma uteri(%4) * Gebeliğin ilk 12 haftası (%16) *	Akut hepatit Akut pankreatit Kronik karaciğer hastalığı Siroz (%70) * Kolit Konjestif kalp yetmezliği Diyabet (kontROLSUZ) Divertikulit Mezotelyoma Malignite dışı asit Perikardit (%70) * Pnömoni Poli Arteritis Nodosa (PAN) Postoperatif ödem Renal hastalık Sistemik Lupus Eritematozus (SLE)
Maligniteler	
Endometrium kanseri	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolorektal, Pankreas kanserleri Plevra ve Periton metastazları

* CA-125'in >35 U/ml saptanma yüzdeleri

Alfa-Fetoprotein (AFP):

AFP, normalde fetal dolaşımında bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir.

Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP'nin artması beklenmez.

Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'dan fazlasında yüksek saptanmaktadır (96).

İnsan Koryonik Gonadotropini (hCG):

Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır (Tablo 11).

Karsinoembriyonik antijen (CEA):

Onkofetal orijinli bir glikoproteindir. Kaynağı gastrointestinal sistemdir. Tarama testi olarak yetersizdir. Yüksek serum CA125 varlığında tanı genellikle epitelyal over kanseri olsa da mide ve kolonun adenokanserleri, ileri metastatik evrelerinde over kanserini taklit edebileceğinden seviyesi mutlaka saptanmalıdır (89).

CA-19-9:

Lewis A kan grubu antijeninin bir parçasıdır ve karbonhidrat yapısına sahiptir. Epitelyal over kanseri olan hastaların %17-50 kadarında yüksek bulunur. Bu oran müsinöz tümörlerde %80'e ulaşırken, müsinöz olmayan tümörlerde %25'e düşer (97).

Tablo 2.11. Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri (96)

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

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 (98,99).

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 çıkmaktadır (95).

Görüntüleme Yöntemleri

Bilgisayarlı Tomografi (BT), Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG) ve Pozitron Emisyon Tomografi (PET):

BT, MRG ve PET adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak USG'ye göre pahalıdır ve kolay uygulanabilen yöntemler değildir. Over tümöründen kuşkuyla bir olguda tanı için ilk olarak USG kullanılmaktadır (100). BT, halen over kanserinin evrenmesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir (101). MRG'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. MRG, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguları takiben kitlenin karakterizasyonu açısından problem çözücü bir teknik olabilir, ayrıca hastalığın evrenlenmesi ve takip amaçlı da kullanılabilir. Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılmış değildir. Kurtz ve arkadaşları, MRG'nin adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu üç yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır (102). Grab ve arkadaşlarının çalışmasında ise, USG'nin MRG ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğu ifade edilmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceği, negatif MRG veya PET sonuçları elde edilen hastalarda ise erken evre veya borderline over kanseri tanısından tamamen uzaklaşmaması gerektiği belirtilmektedir (103). Fenchel ve arkadaşları PET, TVUSG, RDUSG ve MRG yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TVUSG'yi diğer yöntemlere göre daha duyarlı, ancak özgüllüğü düşük bir yöntem olarak bulmuşlardır. Yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın, hem özgüllüğün hem de doğru tanı koyma oranının arttığını ifade etmişlerdir (Tablo 2.12). Bu yöntemlerin seçilmiş olgularda kullanılabileceğini, ancak rutin kullanım için uygun olmadıklarını ve sonografik olarak şüpheli kitlelerin histopatolojik incelenmeleri gerektiğini savunmaktadırlar (104).

Tablo 2.12. Asemptomatik adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde PET, TVUSG ve MRG'nin karşılaştırılması (104).

	SENSİTİVİTE	SPESİFİTE	PPD	NPD	DOĞRULUK
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)
TVUSG	92 (61.5-99.8)	60 (48.7-70.1)	24 (12.6-38.8)	98 (89.9-100)	64 (53.4-73.1)
MRG	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)
KOMBİNASYON	92 (61.5-99.8)	85 (75.8-91.8)	46 (25.5-67.2)	99 (92.8-100)	86 (77.4-92)

(Değerler % olarak verilmiştir)

Ultrasonografi:

Overlerin değerlendirilmesinde ve adneksiyel kitlelerin teşhisinde tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı açısından pelvik muayeneden sonra ilk tercih edilmesi gereken yöntem USG dir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir (105). Konvansiyonel TVUSG ve TAUSG ile sadece anatomi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu sisteme renkli Doppler özelliğinin eklenmesi ile pelvisin non-invasiv hemodinamik incelemesi yapılabilmektedir. Tümör nedeniyle oluşan yeni damarların tunika mediası yoktur. Yeni oluşan damarlar tümörün merkezindedir. Ancak tümörün periferinde mikroskopik arteriovenöz şantlar vardır. Tüm bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar. Resistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nin 1'den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (106). Ayrıca diastol akım eğrisindeki normalde olan çentiğin kaybolması da malignite lehine bir bulgudur.

Sassone ve arkadaşları 1991 yılında, malign ve benign tümörlerin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel “gray scale” transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır (Tablo 2.13). 9 ve üzerinde skor malignite lehine değerlendirilmiştir. Skorlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83,pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur (107).

Tablo 2.13. Sassone ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemi (107)

Skor	Duvar yapısı	Duvar kalınlığı	Septa	Ekojenisite
1	Düzensiz	İnce, $\leq 3\text{mm}$	Yok	Sonolüsen
2	Düzensiz	Kalın, $>3\text{mm}$	İnce, $\leq 3\text{mm}$	Hipoekoik
3	Papillarite	Çoğunluğu solid	Kalın, $>3\text{mm}$	Hipoekoik,ekojen
4	Çoğunluğu solid			Miks ekojenisite
5				Hiperekoik

DePriest ve arkadaşları tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skorlama sistemi önermişlerdir. Sassone ve ark'ından farklı olarak burada septanın özellikleri major komponent değildir. Bu yeni skorlama sisteminin duyarlılığı %89, PPD ise %46 bulunmuştur (108).

Ueland ve arkadaşları, DePriest ve arkadaşlarının 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 renkli doppler USG (RDUSG) ile incelemişlerdir. Morfolojik skorlama sisteminin duyarlılığı %98, özgüllüğü %80, PPD %40, NPD %99 ve doğru tanı koyma oranı %82 bulunmuştur. RDUSG çalışmalarının eklenmesinin, bu yeni geliştirilen morfolojik indeksin tanısal doğruluğunu arttırmadığı gözlenmiştir (109,110) .

Renkli Doppler Ultrasonografi (RDUSG):

RDUSG, kan akım paternini değerlendirmek için kullanılır. Normalde nonfoksiyone overden yüksek impedanslı akım paternleri alınır. Fonksiyonel overdeki kan akım impedansı ise, menstrüel siklusun fazlarına göre değişkenlik gösterir. Foliküler fazın erken döneminde (ilk 7gün) direnç yüksektir. Geç foliküler (11-13 gün) ve erken luteal faz (15-17 gün) boyunca aktif korpus luteum oluşumu ve neovaskülarite sonucu progressif olarak impedans düşer.

Siklusun geç luteal fazında korpus luteum rezorbe olduğundan (26-28. gün) impedans tekrar yükselir. Dirençteki bu düşüşün geç foliküler ve erken luteal fazlar arasında overe giden kan akımını artırmak için, damar esnekliğinde hormonlara bağlı olarak meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı kabul edilmektedir (111). Benzer şekilde akut inflamasyonda neovaskülarite söz konusudur ve vazodilatasyona bağlı düşük impedanslı akım paternleri gözlenir. Over lezyonlarının RDUSG ile optimal değerlendirilebilmesi için, perioovuluar periyoda ve persiste eden korpus luteum kistine bağlı hormonal aktiviteyle giden luteal fazda, vasküler yapılar düşük impedans özellikleri taşıyacağından, yanılığa izin vermemek için reproduktif dönemde menstrual siklusun 3. ve 11. günleri arasında değerlendirilmelidir (112,113).

Over karsinomları kural olarak vaskülerdir. Mevcut damarlardan, neovaskülarize damarlardan alınan spektral analizdeki düşük impedanslı akım değerlerinin saptanmasına dayanır. Malign kitlelerde neovaskülarizasyon solid komponent, papiller projeksiyon ve septal yapılarda yoğunlaşır. Tümoral dokuda oluşan yeni damarlar anormal özelliklere sahiptir. Normal arteriollerde muskuler bir tabaka mevcut iken tümör angiogenezinde bu

tabakada defekt sözkonusudur. Ayrıca yaygın arteriovenöz anastomozlar mevcuttur. 3-5 mm nin üzerinde devam eden tümöral büyümler için neovaskülarizasyon bir gereksinimdir.

Malignitelerin çoğunda defektif neovasküler yapılarda stenoz bölgeleri bulunur ve buna bağlı olarak sistolik hızlar yüksek olmaya (>20-25 cm/sn) eğilimlidir. Ayrıca yine müsküler elemanların eksikliğine bağlı defektif neovasküler yapıların vazomotor tonusun düşük olması ve arteriovenöz anastomozların varlığı kan akımının yüksek diastol sonu değerler göstermesine ve ayrıca akımın diastol boyunca devam etmesine yol açar. Bunların sonucunda malign ovaryan kitlelerde, düşük sistol ve yüksek diastol sonu akımların izlendiği neovasküler arteryel yapılarda rezistif ve pulsatilite indeks değerleri düşük olarak elde edilir (16). Yani mevcut ve oluşan damarlarda ne anlamlı bir vasodilatasyon ne de vasokonstrüksiyon söz konusudur.

Yüksek diastolik akımı olabilen diğer lezyonlar, korpus luteum formasyonu, endometrioma, inflamatuvar tuba uterina veya barsak kitleleri ile uterus leiomyomalarıdır. Diğer önemli bir kriter ise, birçok malign lezyonda diastolik fazda dikrotik çentik izlenmemesidir. Defektif neovasküler yapıda direnç etkisi azaldığından malign kitlelerde saptanmamakla birlikte benign kitlelerde değişkenlik gösterir. Bu yüzden dikrotik çentik varlığı benigne kriteridir.

Yapılan çalışmalarda, RDUSG' nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (115). Malign lezyonlarda izlenen diffüz randomize vasküler dağılımda birden çok alanda spot kanlanmalar olduğunda spektral değerlerde kural olarak en düşük dirençli akımı bulmak önemlidir. Ortalama almak yanlışlık olup, en düşük dirençli akım bulunduğu diğerleri unutulabilir.

Patolojik spesmenlerde adneksiyal malign tümörlerin yarısında birden fazla alanda neovaskülarizasyon izlenir. Belli alanlarda konak beslenme varlığını sürdürürken belli alanlarda neovaskülarizasyon başlamıştır. Dolayısıyla spektral inceleme aldığımız alan neovaskülarizasyonun olduğu alan olmayabilir. O yüzden anarşik kanlanma gösteren tüm bölgelerden inceleme alınmalıdır.

Genel olarak, benign pelvik kitlelerde anormal vasküler yapılar gelişmediğinden orta yüksek impedanslı akım paternleri gösterirler. Bu bulgulardan yararlanarak USG pelvik kitlelerin morfolojisinin detaylı değerlendirilmesine izin vermesi; RDUSG, lezyonların benign ya da malign olup olmadığının vasküler parametrelere dayanarak saptanabilmesinde ve ayrıca tarama programındaki yanlış pozitif oranını düşürerek kitlesi

olan hastalarda uygun cerrahi yöntemin seçilmesinde faydalı olduğu tespit edilmiştir (113,16).

2.8. Malignite Risk İndeksi (RMI)

Tek başına morfolojik skortlama 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. Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir (115,116). Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır.

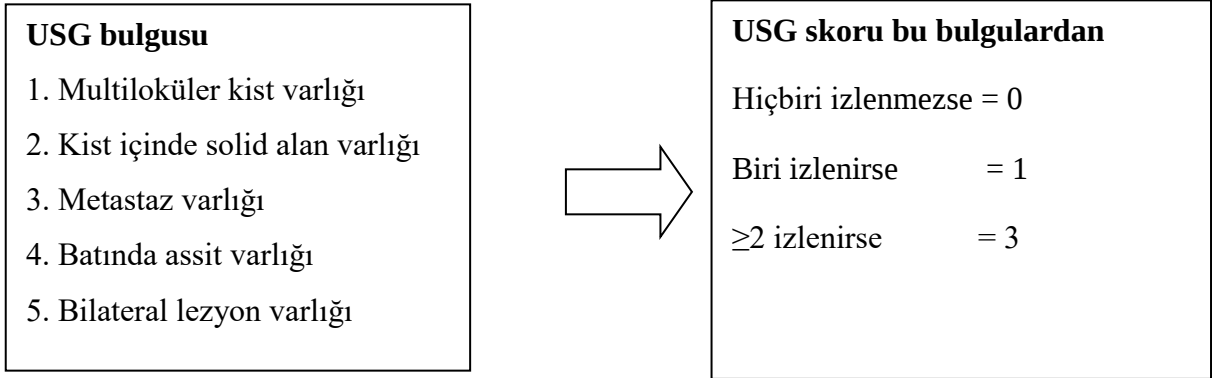
Adneksiyel kitlelerin genel kadın popülasyonundaki yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin tamamının bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası gözükmemektedir.

Jacobs ve arkadaşları 1990 yılında, adneksiyel kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılacak ultrason skoru, serum CA-125 ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği Malignansi Riski İndeksini (RMI) geliştirmişlerdir.

Bu araştırmacılara göre menopoz durumu, ultrason skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignansi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde 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 olduğu hesaplanmıştır (118).

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:



Tingulstad ve arkadaşları ultrason skoruna 1996'da 0, 1, 4 ve daha sonra 1999'da 0-1 yerine 1 ve 3; 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 arkadaşlarının çalışmasından çok farklı bir sonucu ortaya koyamadığını göstermişlerdir (119).

Jacobs ve arkadaşları RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayırımı 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 arkadaşları, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağkalımın artması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir (117).

2.9. Morfolojik İndeks (DePriest morfolojik skarlama sistemi)

Tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skarlama sistemidir (120). Tümörün volümü, duvar yapısı ve septum yapısını kullanan morfolojik bir indekstir (Tablo 2.14).

Tablo 2.14. DePriest morfolojik skorlama sistemi (108)

	0	1	2	3	4
Volüm	<10 cm ³	10-50 cm ³	>50-200 cm ³	>200-500cm ³	>500 cm ³
Duvar	Düzgün<3mm	Düzgün>3mm	Papiller projeksiyon <3mm	Papiller projeksiyon ≥3mm	Solid ağırlıklı
Septa	Yok	İnce <3mm	Kalın 3mm-10mm	Solid alanlar ≥10mm	Solid ağırlıklı

Bu yeni skorlama sisteminin eşik skor değeri ≥ 5 alındığında duyarlılığı %89, PPD ise %45 olarak bulunmuştur (108).

Ueland ve arkadaşları, DePriest ve arkadaşlarının 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 arttırmadığı gözlenmiştir (109).

2.10. International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Grup

Adneksiyal kitlenin yapısını tanımlamanın en iyi yolu uzman ellerde gri skala ve doppler ultrasonografi ile değerlendirmedir. Daha az deneyimli kişiler tarafından yapılan transvajinal ultrasonun tanı değerini artırmak için geçmişte RMI, morfolojik skorlama sistemleri ve lojistik regresyon analizi temeline dayanan multimodal skorlama sistemleri oluşturulmuştur. Bununla birlikte bunlardan hiçbirisi değişik hasta popülasyonlarına uygulanarak dışardan geçerlilik kazandırılmaya çalışıldığında tanı performansını koruyamamaktadır (121).

IOTA grubu 1999 yılında değişik merkezlerden toplanan adneksiyal kitlesi olan çok sayıda hasta üzerinde açıkça tanımlanmış standardize ultrason protokolleri ile çalışarak deneyimli bir uzman kadar performans gösterebilecek prediktif modeller oluşturmak için kurulmuştur (127).

IOTA lojistik regresyon modelleri:

IOTA çalışmasının 1. Fazında (1999-2002) en az bir persistan adneksiyal kitlesi olan gebe olmayan 1066 kadın 9 farklı klinik merkezden toplandı ve hastalar model geliştirilmesi için çalışma grubu ve bu modellerin kendi içinde geçerliliğini test etmek için test grubu olarak ikiye ayrıldı. Skorlama sistemleri, lojistik regresyon modelleri gibi değişik teknikler kullanılarak toplamda 11 yeni model oluşturuldu. Diğer modellerle karşılaştırıldığında daha basit ve kullanımı kolay olduğu için Lojistik Regresyon (LR)1 ve LR 2 modelleri ana model olarak belirlendi. Tablo 2.15'te modellerde hangi ultrason değişkenlerinin kullanıldığı gösterilmektedir. Maligniteyi predikte etmekte %10 eşik değeri alındığında sensitivite ve spesifite LR1 modeli için %93 ve %76, LR2 modeli için %89 ve %73 olarak bulunmuştur (123).

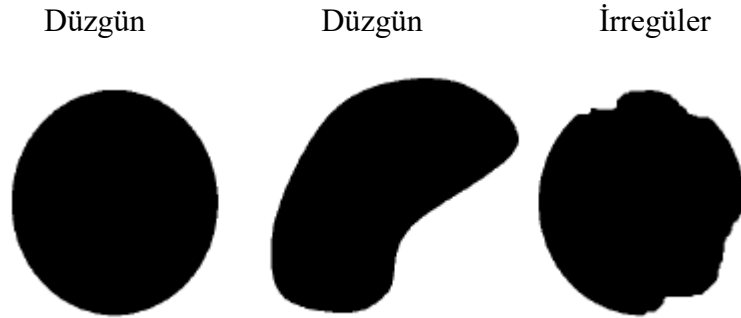
Tablo 2.15. Ana IOTA modelleri (124)

Referans	Model Tipi	Kullanılan Değişkenler	Cut off
LR1(18)	Lojistik Regresyon	1)Kendisinde over kanseri öyküsü 2)Halen hormonal terapi kullanımı 3)Yaş 4)Lezyonun maksimum çapı 5)Ağrı durumu 6)Assit varlığı 7)Papiller çıkıntıda kan akımı varlığı 8)Solid tümör 9)En büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı) 10)İrregüler internal kist duvarı 11)Akustik gölgelenme 12)İnatratümöral kan akımının renkli doppler skoru	%10
LR2(18)	Lojistik Regresyon	1)Yaş 2)Asit varlığı 3)Papiller çıkıntıda kan akımı varlığı 4) En büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı) 5) İrregüler internal kist duvarı 6) Akustik gölgelenme	%10

IOTA'nın 2. Fazında (2005-2007) 19 merkezden 1938 hasta geçerlilik çalışmasına dahil edildi. Bu çalışmada önemli olan bulgu LR1 ve LR2 modellerinin eksternal validasyonda adneksiyal tümörlerin ultrasonografik muayenesinde uzmanlaşmış radyolog ve jinekologların subjektif değerlendirmesine eşdeğer olmasıdır (126).

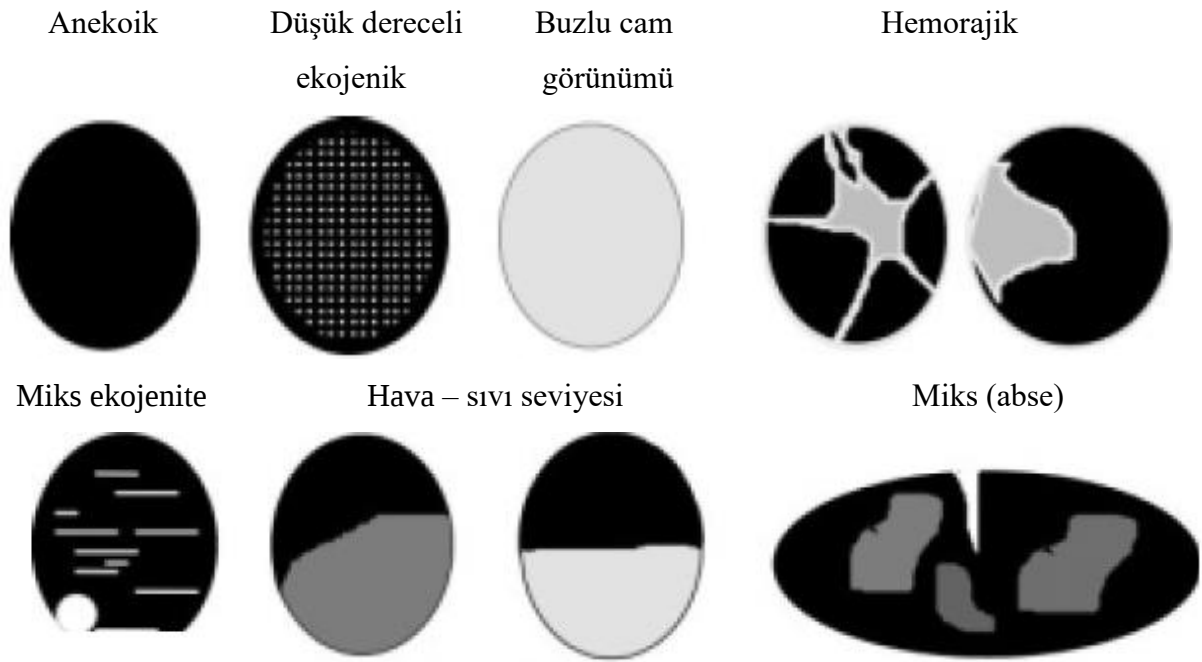
IOTA grubu çalışmasında adneksiyal kitleyi tanımlamada kullanılan ölçüm, terim ve tanımlamalar:

- a. Septum: Kist boşluğunun iç yüzeyinden karşı tarafa uzanan ince tel şeklinde bir uzantıdır. İnkomplet septum hidrosalpinkste görülür ancak tüm ultrason kesitlerinde görülmez. Bu kistler uniloküler olarak tanımlanır.
- b. Solid: Doku (miyometrium, ovaryan stroma, fibromlar gibi) varlığında yüksek ekojenite durumunu gösterir. Adneksiyal kitlelerde diffüz duvar kalınlaşması, normal ovaryan stroma ve düzgün septalar solid yapı olarak değerlendirilmez. Kan pıhtısını solid yapıdan ayırmak için prob yapıya doğru yavaşça itilir ve içerdeki hareketine bakılır veya renkli doppler ultrasonografi kullanılabilir. Kan akımı varlığı solid doku tanısını koydurur. Eğer hala ayırd edilemezse yapı solid olarak kabul edilir.
- c. Solid papiller çıkıntılar: Kist duvarından kaynaklanan yüksekliği 3mm veya daha fazla olan kaviteye doğru çıkıntı yapan solid yapılar olarak tanımlanmıştır.
- d. Kistin iç duvarı: Düzgün veya irregüler olarak tanımlanır. Eğer solid papiller çıkıntı varsa kist duvarı irregülerdir. Kistin dış duvarı hesaba katılmaz. Ancak solid tümör durumunda kistin iç duvarı söz konusu olmadığı için dış duvarın düzgün veya irregüler olmasından bahsedilir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1. Kistin iç duvarı düzgün ve irregüler olarak tanımlanır (122).

- e. Kistik içeriğin dominant özellikleri: Anekoik (siyah), düşük dereceli ekojenik (müsinöz tümörler ve amniyon mayiinde olduğu gibi), buzlu cam görünümü (homojen dağılmış ekojenik kistik içerik, endometriotik kistlerde sık görülür), hemorajik (fibrin uzantılarını temsil eden ağa benzer yapılar, hemorajik kistlerde ekojenik, yıldız şekilli yapılar olarak tanımlanır) veya miks ekojenik (teratomlarda sık görülür) görünümde olabilir (Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Kistik içeriklerin dominant özellikleri (122)

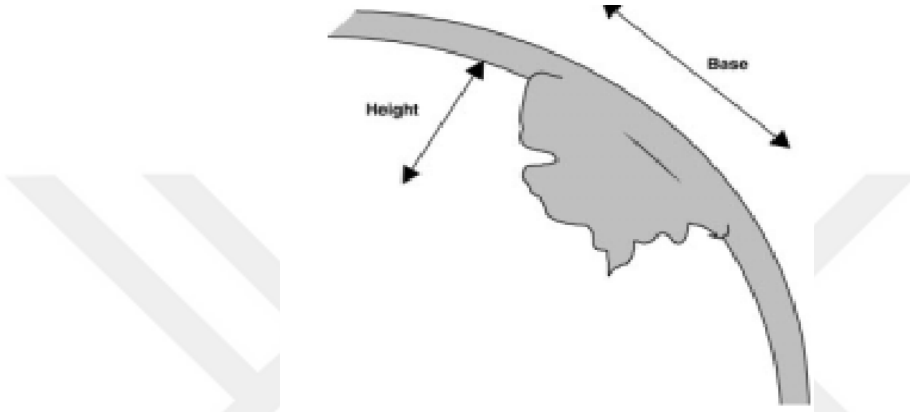
- f. Akustik gölgelenme: Ses absorbe eden bir yapının arkasındaki akustik eko kaybını tanımlar.
- g. Asit: Douglas boşluğundaki sıvı olarak tanımlanır.

Bütün lezyonlar kalitatif olarak 6 gruptan birinde sınıflanır:

1. Uniloküler kist: Septa, solid veya papiller yapılar içermez.
2. Uniloküler solid kist: Ölçülebilir solid komponent veya en az bir papiller yapı bulunur.
3. Multiloküler kist: En az bir septa bulundurur ancak solid komponenti veya papiller çıkıntısı yoktur.
4. Multiloküler solid kist: Ölçülebilir solid komponent veya en az bir papiller çıkıntı içeren multiloküler kisttir.
5. Solid tümör: İki boyutta değerlendirildiğinde en az %80'i solid içerik olan tümördür.
6. Sınıflandırılmayan: Zayıf görüntülemeye bağlı olarak değerlendirilemeyen tümörlerdir. Örneğin bazı dermoidlerde kalsifikasyonlara bağlı güçlü akustik gölgelenmeden dolayı zayıf görüntülenme gibi.

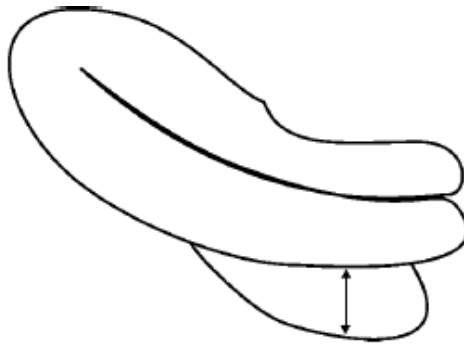
Ölçümler ve morfolojinin kantitatif değerlendirilmesi:

- Lezyon: Lezyonların boyutu birbirine dik iki plandan en büyük üç boyutu mm cinsinden ölçülür.
- Septum: En büyük septumun kalınlığı en geniş görüldüğü yerden ölçülür.
- Papiller çıkıntı: En büyük çıkıntının birbirine dik iki planda yüksekliği ve genişliği (Şekil 2.3) ölçülür. Birbirinden ayrı çıkıntıların sayısı ve bunlarda kan akımı olup olmadığı kaydedilir.



Şekil 2.3. Kist duvarından kaynaklanan yüksekliği 3mm veya daha fazla olan kaviteye doğru çıkıntı yapan solid yapılardır, genişlik ve yükseklik ölçülür (122).

- Bölmelerin sayısı
- En büyük solid komponent: Kistik solid tümörlerde birbirine dik iki planda en büyük solid komponentin üç boyutu ölçülür.
- Assit: Douglastaki sıvı miktarının sagittal planda en büyük anteroposterior çapı mm cinsinden ölçülür.



Şekil 2.4. Douglastaki sıvı miktarı sagittal planda ölçülür (122).

Vasküler özellikler:

Tümörün tamamı renkli doppler ultrasonografi ile değerlendirilmelidir. Pulsatilité indeksi (PI), rezistans indeksi (RI) ve zirve sistolik akım (PSV) ölçülür. Septa, kist duvarı ve solid tümör alanlarındaki kan akımının subjektif semikantitatif değerlendirilmesinde akımın miktarını tanımlamada şu terimler kullanılır (126).

- 1:lezyonda kan akımı yok
- 2: minimal kan akımı mevcut
- 3: orta şiddette akım mevcut
- 4: adneksiyal kitlede yüksek vaskülarite mevcut

2.11. 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 olacağını düşündürmektedir (127). Erken tanı için güvenilir tarama yöntemi gereklidir. Optimal tarama testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, ayrıca hastalar tarafından iyi kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olmalıdır.

Günümüzde mevcut olan 3 tarama yöntemi pelvik muayene, serum CA-125 ve TVUSG over kanserinin teşhisini koymamakta, ancak varlığını düşündürmektedir. Kesin tanı laparotomi ile elde edilen patoloji spesmeninin 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 (128).

Bu nedenle günümüzde herhangi bir over kanseri için uygun, normal riskli kadınların taranmasında kullanılacak, “cost-effective” tarama programı yoktur. Ailede over kanseri hikayesi olan, BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcıları ve ailede herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu bulunan yüksek riskli olgular, tahmini over kanseri riski hesaplanması için genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir. Epiteyal olmayan over kanserleri için günümüzde halen kullanılmakta olan tarama programı bulunmamaktadır (64).

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen hastalarda preoperatif yöntemlerle malignite riskinin prospektif olarak araştırılarak postoperatif histolojik bulgularla karşılaştırılması amacı ile planlandı.

Ankara Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Eğitim Planlama ve Koordinasyon Başkanlığı'ndan onay alındıktan sonra çalışmaya 30.10.2013 - 15.08.2014 tarihleri arasında Ankara Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran ve adneksiyal kitle tanısı alan 180 hastadan 160 tanesi dahil edildi. Hastalardan bilgilendirilmiş rıza formu alındı. 20 hasta ultrasonografiden sonra 120 gün içinde opere olmadığı için çalışmaya dahil edilmedi. Birden fazla kitlesi olanlarda büyük olan kitlenin özellikleri alındı. Hastalar IOTA, MI, RMI ve ultrason grubu olmak üzere randomize olarak 4 gruba ayrıldı. Her grupta 40 hasta mevcuttu. Gebeliği olan ve yapılan ultrasonografi tarihinden itibaren 3 ay içinde opere olmayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.1. Yöntem

Tüm olguların pelvik ve fizik muayeneleri yapılarak yaş, obstetrik öykü, özgeçmiş, soygeçmiş ve hormonal terapi alma durumları kayıt edildi.

Menopoz belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı.

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

Ultrasonografi için Toshiba Aplio 500, 3,5 Mhz konveks abdominal prob ve 7,5 Mhz lik vaginal problar kullanıldı.

Sekiz santimetreden büyük adneksiyal kitlelerin ve virgo hastaların değerlendirilmesinde abdominal ultrasonografi de yapıldı. Kitlelerin bilateralitesi, loküleritesi, duvar yapısı ve kalınlığı, septum varlığı ve kalınlığı, solid alan varlığı, akustik gölgelenmesi, assit ve metastaz varlığı, volümü, maksimum çapı, papiller çıkıntı varlığı, papiller çıkıntıda kan akımı varlığı, en büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı), irregüler internal kist duvarı, akustik gölgelenme, intratümöral kan akımının renkli doppler skoru değerlendirildi. Volüm hesaplanmasında elipsoid formülü ($V = A \times B \times C \times 0,523$) kullanıldı. Bu parametreler kullanılarak IOTA ve MI skorları elde edildi.

IOTA grubunda hastalar LR 1 modeline göre 1) Kendisinde over kanseri öyküsü(var=1 yok=0), 2)Halen hormonal terapi kullanımı (var=1 yok=0), 3)Yaş (yıl), 4)Lezyonun maksimum çapı (mm), 5)Ağrı durumu (var=1 yok=0), 6)Assit varlığı (var=1 yok=0), 7)Papiller çıkıntıda kan akımı varlığı (var=1 yok=0), 8)Solid tümör varlığı (var=1 yok=0), 9)En büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı), 10)İrregüler internal kist duvarı (var=1 yok=0), 11)Akustik gölgelenme (var=1 yok=0), 12)İntratümöral kan akımının renkli doppler skoru (1,2,3,4) parametreleri kullanılarak

$$y=1/(1+e^{-z})$$

$$z=-6.7468+1.5985*(1)-0.9983*(2)+0.0326(3)+0.00841*(4)-$$

$$0.8577*(5)+1.5513*(6)+1.1737*(7)+0.9281*(8)+0.0496(9)+1.1421*(10)-$$

$$2.3550*(11)+0.4916*(12)$$

formülü ile skorlandı. Skoru %10 ve üzeri olanlar malign, %10 'un altında olanlar benign kabul edildi.

Kitlelerin bilateralitesi, loküleritesi, solid alan varlığı, assit ve metastaz varlığı parametreleri aynı zamanda menopozal durum ve CA125 değerleriyle birlikte Malignensi Risk Endeksi (RMI) hesaplanmasında da kullanıldı; RMI, ultrason skoru (U), menopoz skoru (M) ve serum CA-125 değerleri kullanılarak $[U] \times [M] \times [CA-125]$ formülü ile hesaplandı. Menopoz skoru (M), hasta eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 değeri alındı. Serum CA-125 değeri formüle doğrudan eklendi. Ultrason skoru (U), 5 majör bulgunun varlığına dayanarak her birinin varlığı halinde 1 puan eklendi. RMI skoru 200 ve üzerinde olanlar malign, 200'ün altında olanlar benign olarak kabul edildi (127).

Morfolojik İndeks grubundaki hastalar ise

Tablo 3.16. DePriest morfolojik skarlama sistemi (108)

	0	1	2	3	4
Volüm	<10 cm ³	10-50 cm ³	>50-200 cm ³	>200-500cm ³	>500 cm ³
Duvar	Düzgün<3mm	Düzgün>3mm	Papiller projeksiyon <3mm	Papiller projeksiyon ≥3mm	Solid ağırlıklı
Septa	Yok	İnce <3mm	Kalın 3mm-10mm	Solid alanlar ≥10mm	Solid ağırlıklı

Tablo 3.14'e göre skorlandı. Skoru 5 ve üzerinde olanlar malign, 5'in altında olanlar benign olarak kabul edildi (120).

Ultrasonografide sadece tümör boyutu değerlendirilen hasta grubunda perimenopozal hastalar için 80 mm ve üzeri malign, 80 mm'nin altı benign; postmenopozal hastalar için 50 mm ve üzeri malign, 50 mm'nin altı benign kabul edildi (2).

CA 125 değeri hastalardan biyokimya tüpüne alınan venöz tam kanın 3 dakikada 4000 rpm 'de santrifüje edilmesiyle elde edilen serumda, Siemens Immulite 2000 Immunoassay System kitleri kullanılarak elektro-kemiluminisans yöntemiyle saptandı. CA125 için eşik değeri 35 mU/L olarak belirlendi.

3.2. İstatistiksel Değerlendirme

İstatistiksel analizler ve hesaplamalar için IBM SPSS Statistics 21.0 (IBM Corp. Released 2012. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp.) ve MS-Excel 2007 programları kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Duyarlılık (sensitivite) malign olgulardaki pozitif test sonuçlarının yüzdesini; özgüllük (spesifisite) benign olgulardaki negatif test sonuçlarının yüzdesini; pozitif prediktif değeri (PPD) pozitif test sonucu elde edilen malign olguların yüzdesini ve negatif prediktif değeri (NPD) negatif test sonucu elde edilen benign olguların yüzdesini ifade etmektedir. Araştırmada yer alan sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro-Wilks testi ile değerlendirildi. Normal dağılım göstermediği belirlenen tüm değişkenler ve kesikli değişken olan gravida, parite için tanımlayıcı istatistiklerin gösteriminde ortanca (Çeyreklikler Arası Genişlik – ÇAG, Interquartile Range - IQR) kullanıldı. Araştırma kapsamında elde edilen menapoz durumu, patoloji sonucu gibi kategorik değişkenler için sayı (n) ve yüzde değerleri verildi.

Solid alan varlığı, papiller çıkıntı durumu, asit varlığı, kist duvarı, multilokülasyon ve bilateralite değişkenleri bağımsız değişken; patoloji sonucu bağımlı değişken olmak üzere lojistik regresyon modeli geriye doğru adımsal çıkarma (Backward: Wald) metodu ile kuruldu. Kurulan model ile bireylerin patoloji sonuçları (malign, benign) üzerinde etkili olabilecek faktörler belirlenmeye çalışıldı. Lojistik regresyon modeline giriş olasılığı olarak 0.05 ve modelden çıkarılma olasılığı olarak 0.10 değerleri kullanıldı. Lojistik regresyon ile elde edilen Odds Oranı (OO) değeri için %95 güven aralıkları belirlendi.

IOTA, MI, RMI ve USG sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılmasında McNemar testi sonucu verildi. Patoloji sonuçlarının belirtilen kriterler ile uyumunu incelemek için kappa katsayısı kullanıldı. Dört kriterin patoloji sonucunda malign grubu belirlemede elde edilen duyarlılık ve seçicilik değerleri ile birlikte pozitif tahmin değeri, negatif tahmin değeri, genel doğruluk oranı ve youden indeksi verildi.



4. BULGULAR

Çalışmada yer alan bireylerin yaş ortalaması 54.4 ± 9.0 yıl (ortanca(ÇAG)= 54.5 (15.0)) olarak elde edilmiştir. Lezyon maksimum boyutu ortancası 78.0 (ÇAG= 42.0) mm'dir (Tablo 4.17). Menapozda olan 101 hastanın (%63.1) menopoz süresi minimum 1.0 yıl iken maksimum 35.0 yıl olarak tespit edilmiştir. Patoloji sonucu malign olan 48 (%30), benign olan 112 (%70) birey bulunmaktadır. 59 (%36.9) hasta perimenopozal, 101 (%63) hasta postmenopozal dönemdedir. CA 125 değeri postmenopozal hastalarda ortalama 70.67 mU/L iken perimenopozal hastalarda ortalama 97,32 mU/L olarak hesaplanmıştır. Benign olgularda CA 125 değeri 62.62 mU/L iken; malign olgularda ortalama 126.2 mU/L olarak bulunmuştur. 116 hasta ağrı semptomuyla polikliniğe başvururken 44 hasta asemptomatiktir.

Tablo 4.17. Bireylerin belirtilen değişken değerlerine ait tanımlayıcı istatistikleri

Değişkenler	Minimum; Maksimum	Ortanca (ÇAG)
Yaş(yıl)	45.0; 77.0	54.5 (15.0)
Lezyon maksimum boyutu(mm)	30.0; 200.0	78.0 (42.0)
Gravida	0.0; 14.0	4.0 (2.0)
Parite	0.0; 14.0	3.0 (2.0)
Menapoz süresi(yıl)	1.0; 35.0	8.0 (12.0)

Çalışma gruplarındaki hastaların yaş, CA125 ve maksimal tümör boyutu ortalamaları tablo 4.18,4.19 ve 4.20'de verilmiştir, gruplar arasında bu parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p < 0,001$).

Tablo 4.18. Yaş ortalamasının gruplara göre dağılımı

Grup	Ortalama	N	Standart sapma
IOTA	52.5250	40	9.21534
RMI	54.5250	40	10.20555
MI	55.5000	40	10.20055
USG	53.9000	40	8.02496
TOTAL	54.1125	160	9.42697

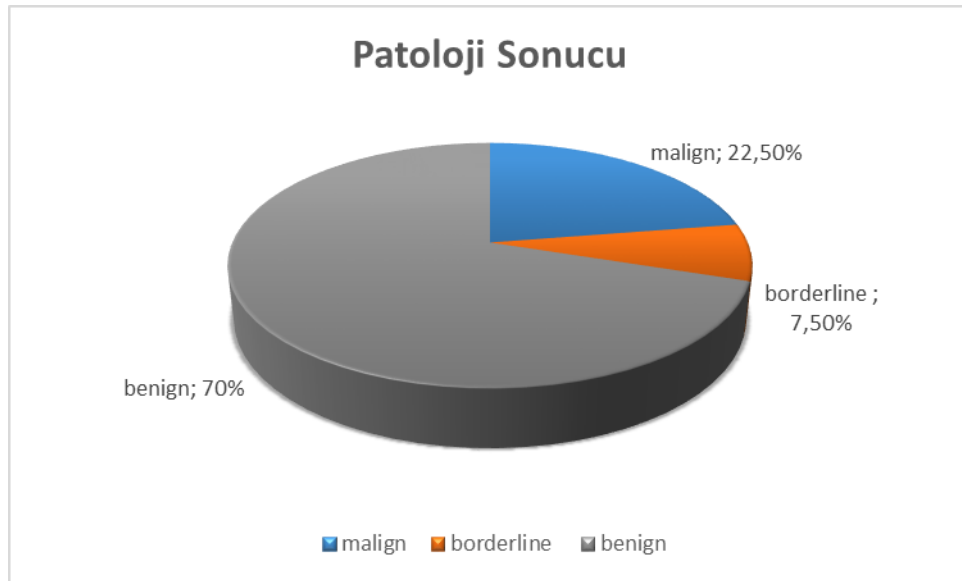
Tablo 4.19. Maksimal tümör boyutu ortalamasının gruplara göre dağılımı

Grup	Ortalama	N	Standart Sapma
IOTA	90.1250	40	34.27505
RMI	79.7250	40	31.02851
MI	82.7500	40	30.57295
USG	85.2000	40	34.19792
TOTAL	84.4500	160	32.48102

Tablo 4. 20. CA 125 ortalamasının gruplara göre dağılımı

Grup	Ortalama	N	Standart Sapma
IOTA	115.7675	40	249.28794
RMI	108.1700	40	346.90190
MI	154.5075	40	367.15893
USG	95.1250	40	200.15676
TOTAL	104.6425	160	285.22592

Çalışma grubumuzdaki 160 olgunun 36 (%22.5) tanesi malign, 112 (%70) tanesi benign ve 12(%7.5) tanesi de borderline olarak rapor edildi.



Şekil 4.5. Patoloji sonucu

Hastaların patoloji sonucu dağılımı; clear cell karsinom 1 (%0.6), endometrioid karsinom 9 (%5.6), seröz+transizyonel karsinom 1 (%0.6), seröz papiller karsinom 1 (%0.6), seröz karsinom 13 (%8.1), peritoneal seröz karsinom 1 (%0.6), müsinöz karsinom 1 (%0.6), mikst epitelyal karsinom 2 (%1.3), malign tümör primeri bilinmeyen 1(%0.6), malign mikst müllerian tümör 1 (%0.6), Krukenberg tümör 1 (%0.6), adenokarsinom metastazı 2 (%1.3), borderline Brenner tümör 1 (%0.6), borderline müsinöz tümör 4 (%2.5), borderline seröz tümör 7 (%4.4), Brenner tümör 1 (%0.6), anjiyoleiomyom 1 (%0.6), endometrioma 9 (%5.6), fibrom 11 (%6.9), folikül kisti 1 (%0.6), hemorajik kist 2 (%1.3), hidrosalpenks 2 (%1.3), keratinöz kist 1 (%0.6), korpus luteum kisti 3 (%1.9), leiomyolipom 1 (%0.6), matür kistik teratom 6 (%3.8), müsinöz kistadenom 17 (%10.6), myoma uteri 4 (%2.5), paraovaryan kist 2 (%1.3), periton kisti 1 (%0.6), periton mezotelyal kisti 1 (%0.6), rete kistadenomu 2(%1.3), seröz kistadenom 44 (%27.5), sertoli leydig hücreli tümör 2 (%1.3), struma ovarii 1 (%0.6), tuboovaryan abse 2 (%1.3) olarak bulunmuştur.

Tablo 4.21. Patoloji sonucu dağılımı

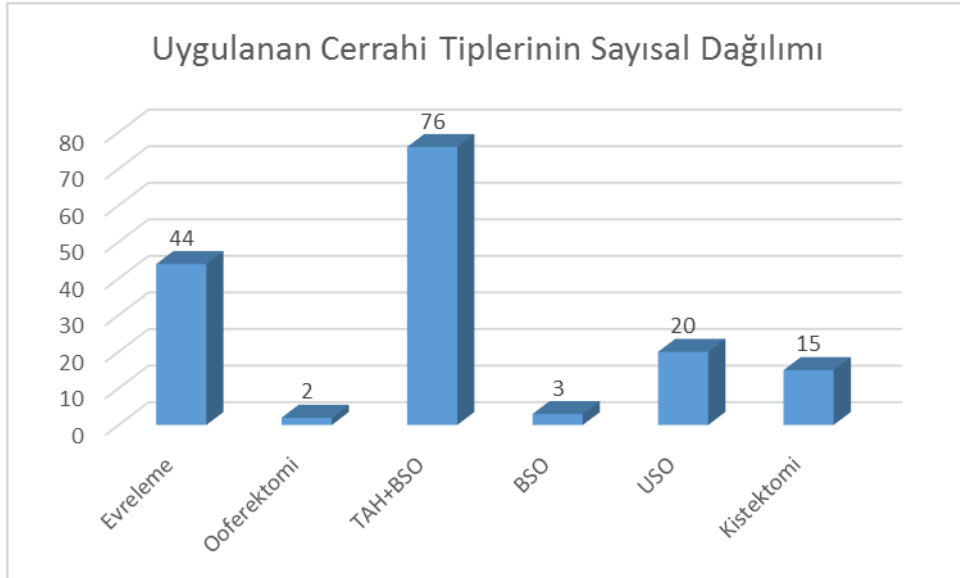
Patoloji sonucu	n	%		n	%		n	%
Malign			Borderline			Benign		
Clear Cell karsinom	1	0.6	Borderline Brenner tümör	1	0.6	Brenner tümör	1	0.6
Endometrioid karsinom	9	5.6	Borderline müsinöz tümör	4	2.5	Anjiyoleiyomyom	1	0.6
Seröz+transizyonel karsinom	1	0.6	Borderline seröz tümör	7	4.4	Endometrioma	9	5.6
Seröz Papiller karsinom	1	0.6				Fibrom	11	6.9
Seröz karsinom	13	8.1				Folikül kisti	1	0.6
Peritoneal seröz karsinom	1	0.6				Hemorajik kist	2	1.3
Müsinöz karsinom	1	0.6				Hidrosalpenks	2	1.3
Mikst epitelyal karsinom	2	1.3				Keratinöz kist	1	0.6
Malign tümör primeri bilinmeyen	1	0.6				Korpus luteum kisti	3	1.9
Malign mikst müllerian tümör	1	0.6				Leiomyolipom	1	0.6
Krukenberg tümör	1	0.6				Matür kistik teratom	6	3.8
Adenokarsinom metastazı	2	1.3				Müsinöz kistadenom	17	10.6
Sertoli leydig hücreli tümör	2	1.3				Myoma uteri	4	2.5
						Paraovaryan kist	2	1.3
						Periton kisti	2	1.2
						Rete kistadenomu	2	1.3
						Seröz kistadenom	44	27.5
						Struma ovarii	1	0.6
						Tubo Ovaryan abse	2	1.3
Malign toplam	36	22.5	Borderline toplam	12	7.5	Benign toplam	112	70
Total	160	100						

Hastalara cerrahi olarak en sık 76 adet (%47.5) TAH+BSO (Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingo Ooferektomi), daha sonra sırasıyla 44 (%27.5) tane evreleme cerrahisi (TAH+BSO+Omentektomi+Appendektomi+Bilateral Pelvik Paraaortik Lenf Nodu Diseksiyonu), 20 (%12.5) tane USO (Unilateral Salpingo Ooferektomi), 15 (%9.4) tane kistektomi, 3 (%1.8) tane BSO (Bilateral Salpingo Ooferektomi), 2 (%1.3) tane ooferektomi uygulanmıştır (Tablo 4.22, Şekil 4.6).

Tablo 4.22. Uygulanan cerrahi tipleri

Uygulanan cerrahi tipleri	%	n
Evreleme	27.5	44
Ooferektomi	1.3	2
TAH+BSO	47.5	76
BSO	1.8	3
USO	12.5	20
Kistektomi	9.4	15
Total	100	160

TAH+BSO; Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingo Ooferektomi, BSO; Total Abdominal Histerektomi ve Bilateral Salpingo Ooferektomi, USO; Unilateral Salpingo Ooferektomi



Hata! Bağlantı

Şekil 4.6. Uygulanan cerrahi tiplerinin sayısal dağılımı

Diğer değişkenler göz ardı edildiğinde, solid alan varlığı olan bireylerde malign görülme riskinin solid alan varlığı olmayan bireylere göre OO= 9.372 kat fazla olduğu belirlenmiştir ($\chi^2 = 31.413$; $p<0.001$). Papiller çıkıntı durumu tek başına ele alındığında, papiller çıkıntı var olan bireylerde papiller çıkıntı olmayan bireylere göre malign olma riski OO= 18.50 kat fazladır (Tablo 4.23).

Septasyon ile patoloji sonuçları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir ($\chi^2 = 0.000$; $p=0.982$). Septa yapısı var olan bireylerin % 28.0'i (n= 23), septa yapısı olmayan bireylerin ise % 28.2'si (n= 23) malign'dir.

Kist duvarı kalınlığı 3 mm ve üzerinde olan bireylerin %61.3'ü (n=19) malign iken %38.7'si (n=12) benign'dir ($\chi^2= 20.921$; $p<0.001$). Kist duvarı kalınlığı 3 mm ve üzerinde olanlarda malign görülme riski OO= 6.27 kat fazla olduğu belirlenmiştir.

Tablo 4.23. Belirtilen değişken gruplarında patoloji sonuçlarına göre bireylerin dağılımı

		Patoloji sonucu		Odds Oranı (OO)	χ^2	p
		Benign n(%)	Malign n(%)			
Solid alan varlığı	Var	38 (50.7)	37 (49.3)	9.37	31.413	<0.001
	Yok	77 (90.6)	8 (9.4)			
Papiller çıkıntı durumu	Var	4 (18.2)	18 (81.8)	18.50	36.377	<0.001
	Yok	111 (80.4)	27 (19.6)			
Asit varlığı	Var	20 (38.5)	32 (61.5)	11.69	42.547	<0.001
	Yok	95 (88.0)	13 (12.0)			
Septasyon	Var	59 (72.0)	23 (28.0)	-	0.000	0.982
	Yok	56 (71.8)	22 (28.2)			
Kist duvarı	≥ 3 mm	12 (38.7)	19 (61.3)	6.27	20.921	<0.001
	< 3 mm	103 (79.8)	26 (20.2)			
Multilokülasyon	Var	22 (44.0)	28 (56.0)	6.96	27.955	<0.001
	Yok	93 (84.5)	17 (15.5)			
Bilateralite	Var	11 (47.8)	12 (52.2)	3.44	7.685	0.006
	Yok	104 (75.9)	33 (24.1)			

Patoloji sonuçlarını etkilemesi muhtemel görülen değişkenler teker teker incelendiğinde ilişkilerin anlamlı olduğu solid alan varlığı, papiller çıkıntı durumu, asit varlığı, kist duvarı yapısı, multilokülasyon ve bilateralite değişkenleri bağımsız değişken;

patoloji sonucu bağımlı değişken olarak alınmıştır. Lojistik regresyon sonucunda geriye doğru adımsal çıkarma metodu ile oluşan modelde bağımsız değişkenlerin patoloji sonucuna olan etkileri (OO) ve bu etkinin güven aralıkları Tablo 4.24’de verilmiştir.

Diğer değişkenler sabit tutulduğunda, solid alan varlığı olan bireylerde, solid alan varlığı olmayan bireylere göre malign olma olasılığı OO= 4.65 kat fazladır (%95 GA= 1.60 – 13.52; p= 0.005). Papiller çıkıntı olan bireylerde malign görülme riski OO= 6.49 (%95 GA= 1.59 – 26.46; p=0.009), asit varlığı olan bireylerde OO= 5.23 (%95 GA= 2.00 – 13.65; p=0.001) ve multilokülasyon olan bireylerde OO= 4.95 (%95 GA= 1.80 – 13.62; p=0.002) olarak belirlenmiştir.

Tablo 4.24. Belirtilen değişkenlerin patoloji sonucu üzerine etkisine ilişkin lojistik regresyon analiz sonuçları

Değişken	Katsayı (β)	Standart Hata	Wald χ^2	p	Odds Oranı (OO)	OO için % 95 Güven Aralığı (GA)
Solid alan varlığı	1.54	0.55	7.962	0.005	4.65	1.60 – 13.52
Papiller çıkıntı durumu	1.87	0.72	6.802	0.009	6.49	1.59 – 26.46
Asit varlığı	1.65	0.49	11.416	0.001	5.23	2.00 – 13.65
Multilokülasyon	1.60	0.52	9.608	0.002	4.95	1.80 – 13.62
Sabit	-3.43	0.53	41.796	<0.001	0.03	-

IOTA kriteri sonuçları ile patoloji sonuçları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı belirlenmiştir (p=0.453; Tablo 4.25). Kritere ait kappa katsayısı değeri 0.634 olarak bulunmuştur (p<0.001). Bu değer IOTA kriteri ile patoloji sonuçları arasında önemli derecede uyum olduğunu göstermektedir.

MI ve USG sonuçlarının patoloji sonuçlarından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdiği tespit edilmiştir (sırasıyla, p=0.007; p<0.001).

RMI kriteri sonuçlarının patoloji sonuçları ile ekseriyetle uyumlu olduğu görülmüştür (κ =0.474; p=0.003).

Tablo 4.25. Belirtilen kriter sonuçları ile patoloji sonuçlarının karşılaştırılması

Kriterler ve Sonuçları		Patoloji sonucu		Mc Nemar	Kappa Katsayısı	
		Benign n(%)	Malign n(%)	p	κ	p
IOTA	Benign	21 (80.8)	2 (14.3)	0.453	0.634	<0.001
	Malign	5 (19.2)	12 (85.7)			
MI	Benign	21 (91.3)	13 (76.5)	0.007	0.162	0.194
	Malign	2 (8.7)	4 (23.5)			
RMI	Benign	32 (94.1)	3 (50.0)	1.000	0.474	0.003
	Malign	2 (5.9)	3 (50.0)			
USG	Benign	10 (31.3)	0 (0.0)	<0.001	0.154	0.068
	Malign	22 (68.8)	8 (100.0)			

Belirtilen dört kriterin patoloji sonuçları ile uyumu incelendiğinde; yalnızca IOTA ve RMI sonuçlarının patoloji sonuçları ile benzer olduğu görülmüştür.

Tüm kriterlere ait psikometrik değerler Tablo 4.26’da verilmiştir. IOTA kriterine ait duyarlılık %85.7, seçicilik %80.8, pozitif tahmin değeri %70.6 ve negatif tahmin değeri %91.3 olarak hesaplanmıştır (Tablo 4.26). RMI kriteri için elde edilen duyarlılık değeri %50.0, seçicilik değeri ise %94.1’ dir. Patoloji sonuçlarını belirlemede anlamlı olduğu belirlenen IOTA ve RMI kriterleri arasında youden indeksi yüksek olan IOTA kriteri sonuçları ile malignite ve benignitenin daha iyi belirlendiği söylenebilir.

Tablo 4.26. IOTA, MI, RMI ve USG kriterlerine ait psikometrik değerler

Kriterler	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)	NPD (%)	Genel	
					doğruluk oranı (%)	Youden indeksi
IOTA	85.7	80.8	70.6	91.3	82.5	66.5
MI	23.5	91.3	66.7	61.8	62.5	14.8
RMI	50.0	94.1	60.0	91.4	87.5	44.1
USG	100.0	31.3	26.7	100.0	45.0	31.3

5. TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler içerisinde en önemli yeri tutan ovaryan kitleler, histopatolojik çeşitlilikleri ve menstruasyon sırasındaki morfolojik ve dinamik değişiklikler göstermeleri nedeni ile preoperatif tanıda güçlük yaratırlar. Cerrahi rezeksiyonla makroskopik materyal morfolojisi ile ultrasonografik görüntü özelliklerinin karşılaştırılmasında uyumluluk % 78-99 arasında bildirilmektedir (129).

Şüpheli adneksiyal kitle nedeniyle ameliyat edilen hastalarda menapoz durumuna bakılmaksızın malignite prevalansı %5,7 ile %57,5, borderline tümör prevalansı %1.4 ile %11,2 ve benign tümör prevalansı %40 ile %100 arasında değişmektedir. Over kanseri sıklığı 20 yaş altında 100.000 kadında 0.7-1.4 iken, 20-49 yaşları arasında 100.000 kadında 1.6'lardan 16.6'ya kadar yükselmektedir (130). Bizim çalışmamızda malign adneksiyal kitle prevalansı %22.5, borderline tümör prevalansı %7.5 iken, benign histoloji %70 oranında saptanmıştır.

Tümör boyutları arttıkça malignite riski de artmaktadır. Fizyolojik kistlerin ortalama çapları nadiren 3-5 cm'den büyük olurken ovaryan malign tümörler genellikle semptomatik olmadan 10 cm'lik büyüklüğe ulaşabilirler. Paradoks olarak 10 cm'i aşan en sık benign over tümörleri müsinöz kist adenomlardır (131). Osmers ve arkadaşları 1072 premenopoz olgusunda yaptıkları bir çalışmada monoloküler basit kistlerde tümör boyutu arttıkça malignite risinin arttığını saptamışlardır (132). Bu çalışmada uniloküler düzgün cidarlı kistlerin %8.4'ü 21 yaşının altında idi ve hiçbir olguda malignite saptanmamıştır. Ovaryan lezyonları patolojik olarak değerlendirilen 150 postmenopozal kadında Rulin ve Preston, lezyon ne kadar büyükse malignite riskinin o kadar fazla olduğunu bulmuşlardır (133). Goldstein, postmenopozal grupta transabdominal ultrasonografi kullanarak yaptığı bir çalışmada 5 cm'in altındaki 28 basit kist olgusunun hiç birinde malignite saptanmadığını bildirmiştir (134).

Nardo ve arkadaşları; 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde bir değişme olmadığı sürece takip edilebileceğini bildirmişlerdir (35). Shalev ve arkadaşları, kompleks kisti olmayan ve CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı operatif laparoskopi ile tedavi etmişler ve hepsini benign bulmuşlardır. Aynı süre içinde kompleks kisti olan ve CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi uygulanmış, bunların 23'ünde malign lezyon bulunmuştur (27). Bu çalışmalar sonucunda postmenopozal kist büyüklüğü malignite potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir belirteç

olarak bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali yüksektir (26). Biz de çalışmamızda ultrasondaki tümör boyutunu postmenopozal hastalarda 5cm, perimenopozal hastalarda 8 cm cut off değeri aldığımızda maligniteyi predikte etmede duyarlılığı %100, seçiciliği %31.3, PPD %26.5, NPĐ %100, doğruluk oranı %45 youden indeksi 31.3 olarak bulunmuştur.

Ovaryan kitlelerin preoperatif dönemde benign veya malign olarak sınıflandırılması iyi hasta triyajı, gerektiğinde uygun bir merkeze refere edilmesi ve iyi hasta yönetimi için oldukça önemlidir. Cerrahi yapılıp yapılmayacağı kararını değiştirmese de malignite riskinin tahmini cerrahi yaklaşım (laparaskopi veya laparotomi) ve jinekoonkoloğun operasyona dahil olma durumunu etkileyebilir. Bundan dolayı birçok araştırmacı maligniteyi predikte etmek için çok sayıda ultrasonografik değişken kullanmıştır. Granberg ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada maligniteyi tahmin etmekte adneksiyal kitlenin gros morfolojik özelliklerinin kullanılabileceği rapor edilmiştir (135). Bu çalışma ultrason morfolojisi kullanılarak malignite riski hesaplamasının da mümkün olabileceğini göstermiştir.

Görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri tek başına kullanıldıklarında benign-malign ayırımında yeterli olmadığından hastanın menopozal durumu, ultrasonografi skoru ve CA 125 düzeyi bir arada kullanılarak bakılan RMI skoru hesaplamaları ile testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır (136,137). Bu konuda 1990 yılında Jaobs ve arkadaşları tarafından RMI skorlaması yapılmış ve duyarlılığı %85, özgüllüğü %97 olarak bulunmuştur (118). Daha sonraki yıllarda RMI ile ilgili birçok onkoji merkezinde çalışmalar yapılmış ve RMI hesaplaması modifiye edilmiştir. 1996 yılında Tingulstat ve arkadaşları Jacobs'un yaptığı formülü modifiye ederek RMI 2 ve 1999 yılında RMI 3 formüllerini bulmuşlardır (118). 2009'da Yamamoto ve arkadaşları ise kitlenin boyutunu da formüle ekleyerek RMI 4 hesaplamasını geliştirmiştir (138). Manjunath ve arkadaşları bu değişikliklerin istatistiksel anlamda Jacobs ve arkadaşlarının çalışmasından çok farklı bir sonucu ortaya koyamadığını göstermişlerdir (119).

Jacobs ve ark'ı RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayırımı 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 (117). Bizim çalışmamızda RMI skoru hesaplanırken menopoz skoru (M), hasta eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 değeri alındı. Serum CA-125 değeri formüle doğrudan eklendi. Ultrason skoru (U), 5 majör bulgunun varlığına dayanarak ve her birinin

varlığı halinde 1 puan eklendi. RMI skoru 200 ve üzerinde olanlar malign, 200'ün altında olanlar benign olarak kabul edildi (124). RMI grubunda ortalama CA 125 değeri 108,17 olarak bulunmuştur. RMI 'nın duy arlılığı %50, seçiciliği 94.1, PPD'i %60.0, NPD'i %91.4, doğruluk oranı %87.5, Youden indeksi 44.1 olarak bulunmuştur.

DePriest ve arkadaşları 1996 yılında tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skorlama sistemi önermişlerdir. Tümörün volümü, duvar yapısı ve septum yapısını kullanarak morfolojik bir indeks belirlenir. 1987-1992 yılları arasında 15 cm' nin altında ovaryan tümör saptanan tüm hastalara operasyon öncesi transvaginal ultrason uygulandı. Skorlama sistemine göre bir skor belirlendi ve histolojik sonuçlarla karşılaştırıldı. 62' si premenopozal toplam 121 hasta değerlendirildi. Premenopozal hastaların yaş ortalaması 30.9' du. Çalışmada 55,9 yaş ortalaması ile toplam 59 tane postmenopozal hasta vardı. 108 hastada benign over lezyonları saptanırken 13 hastada malignite tespit edildi. Over kanserlerinin 11 tanesi primer over tümörü iken 2 tanesi metastatik olarak izlendi. Primer over tümörlerinden 7 tanesi evre I, 4 tanesi ise evre III' dü. Postmenopozal dönemde en sık karşılaşılan benign over tümörü kistadenoma iken, premenopozal grupta endometriyoma ve korpus luteum kistleriydi. En sık over malignitesi olarak ise seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlar izlendi. Benign tümörler için ortalama morfoloji indeks değeri: 3.64 ± 2.98 iken, malign tümörler için 8.46 ± 2.48 olarak saptandı ($p < 0.001$). Benign gruptaki en yüksek skor pelvik inflamatuvar hastalık ve korpus luteum kistlerinde saptandı. Seröz kistadenomlar en düşük skora sahip olarak postmenopozal grupta izlendi. Bu yeni skorlama sisteminin eşik skor değeri ≥ 5 alındığında duyarlılığı %89, PPD ise %45 bulunmuştur (108). Bizim çalışmamızda ise eşik değer 5 olarak aldığımızda duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD ler sırasıyla; %23.5, %91.3, %66.7, %61.8 ve tanısal doğruluğu ise %62.5 olarak bulduk.

Sassone ve ark. şu ovaryan morfolojik özellikleri kullanarak bir skorlama geliştirmiştir: kist iç duvar yapısı, duvar kalınlığı, septa varlığı, kitlenin ekojenitesi. Bu skala %83 spesifite, %100 sensitivite, %37 pozitif prediktif değer, ve %100 negatif prediktif değer ile malign ve benign kitleleri ayırd etmektedir (107).

Çalışmamızda ultrasonografide morfolojiyi değerlendirirken incelediğimiz özelliklerden solid alan varlığı, papiller çıkıntı varlığı, kist duvarı kalınlığı, multilokülasyon ve bilateralite ile malignite arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür. Diğer değişkenler sabit tutulduğunda, solid alan varlığı olan bireylerde, solid alan varlığı olmayan bireylere göre malign olma olasılığı $OO = 4.65$ kat fazladır (%95 $GA = 1.60 - 13.52$; $p = 0.005$). Papiller çıkıntı olan bireylerde malign

görölme riski $OO = 6.49$ (%95 GA= 1.59 – 26.46; $p=0.009$), asit varlığı olan bireylerde $OO = 5.23$ (%95 GA= 2.00 – 13.65; $p=0.001$) ve multilokülasyon olan bireylerde $OO = 4.95$ (%95 GA= 1.80 – 13.62; $p=0.002$) olarak belirlenmiştir.

Patern tanımlama konsepti defalarca konfirme edilmiş ve malign ve benign pelvik kitleleri ayırmada deneyimli bir radyolog tarafından gri skala ve doppler ultrason özellikleriyle değerlendirilmesi için mükemmel bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur (139,141).

Aslında daha geniş çaplı çok merkezli bir çalışmada benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırımında patern tanımlamanın CA 125'ten daha üstün olduğu saptanmıştır (143).

Son zamanlarda patern tanımlama konsepti üzerine kurulmuş skorlama sistemleri benign ve malign neoplazileri daha kesin ayırabilecek şekilde geliştirilmiştir (118,108,143).

1999 yılında Twickler ve arkadaşları (143) Sassone (107) ve arkadaşların morfolojik skalasına hasta yaşı, over hacmi, doppler kan akımı, damar yerleşimi ve kitlenin ekojenik dominansisini de ekleyerek ovaryan tümör indeksini hesaplamıştır. Ovaryan tümör indeksinin 0.91 ROC (receiver operation characteristic) değeriyle şüpheli adneksiyal kitle durumunda ovaryan maligniteyi predikte edebildiği bulunmuştur. www.utsouthwestern.edu/oti web sitesindeki program kullanılarak kanser riskini hesaplamak mümkündür.

Ultrasonografinin ovaryan kanser taramasında kullanılmasıyla ilgili çalışmalar halen devam etmektedir. Nisan 2009'da UKCTOCS (United Kingdom Collaborative Trial of Ovarian Screening) prevalans çalışmasının sonuçları yayınlandı (144). Bu çalışma yapılan en büyük randomize kontrollü çalışmalardan biridir. 200.000'den fazla kadın randomize olarak seçildi ve üç tarama koluna bölündü. Birinci gruba tarama yapılmadı, kontrol grubu olarak belirlendi, bir gruba sadece ultrasonografi yapıldı ve diğer grup transvajinal ultrasonografi ve serum CA 125 incelemesiyle yıllık multiteknik tarama yapıldı. Her iki tarama tekniği de iyi performans gösterdi. Yıllık multiteknik tarama stratejisi (%99.8) belirgin olarak sadece ultrason stratejisinden (%98.2) daha iyi spesifite gösterdi. Over ve fallop tüpü primer epitelyal karsinomunun tanıma sensitivitesi yıllık multiteknik tarama grubunda (%89,4) sadece ultrason taramasına (%84.9) göre daha iyidir ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Sadece ultrason taramasında borderline over tümörlerinin overdiagnozu multiteknik taramaya göre daha fazla problem olmuştur. Bu çalışma sonuçları hem CA 125 temelli hem de ultrason temelli tarama

stratejileri büyük oranda tarama için uygundur. Bununla birlikte tarama grubu ve kontrol grubundaki mortalite oranları henüz sağlanamadığından bu tür kanser taramalarının etkisi hakkındaki sonuçlar henüz net değildir (145).

Skorlama sistemlerinin en büyük zayıflığı her birinin kendi kurumsal merkezlerinde geliştirilmiş olması, yeni bir popülasyonda eksternal validasyon yapıldığında aynı tanı performansını göstermemesidir. 1999 yılında 5 Avrupa ülkesinden 9 merkezin dahil edildiği, prospektif çok merkezli bir çalışma başlatıldı. Bu IOTA (international ovarian tumor analysis) çalışmasının amacı daha önceki araştırmacıların kısıtlamalarını persiste adneksiyal kitlesi olan 1000'den fazla hastanın demografik ve sonografik verilerini toplayarak ve adneksiyal kitlenin ultrasonografik özelliklerini tanımlaması için kalitatif ve kantitatif ölçümler, standardize edilmiş terim ve tanımlamalar kullanarak en aza indirmektir (123).

Bu verilerin ROC değeri 0.96 olacak şekilde malignite riski hesaplamak için matematik modeller geliştirildi. Böylece adneksiyal kitlenin preoperatif tanımlanması için çok çeşitli skorlama sistemleri, lojistik regresyon modelleri ve nöral ağlar oluşturuldu (146).

IOTA faz1 çalışmasında (1999-2002) 5 ülke ve 9 merkezden 1066 gebe olmayan ve en az bir persiste adneksiyal kitlesi olan kadının ultrason bilgileri toplandı. 754 (%70.7) hasta model geliştirilmesi için çalışma grubuna alındı ve 312 hasta modellerin internal validasyonu için kontrol grubuna alındı (123). 2002-2005 yılları arasında faz 1 internal validasyonda en iyi performans gösteren modellerin prospektif zamansal validasyonu için faz 1'e katılan 3 merkezden 507 yeni hasta katıldı (152). 2005-2007 yılları arasında yapılan faz 2 çalışmasının amacı modellerin eksternal validasyonu idi. Faz 1'de yer almayan 123 yeni merkezden 997 hasta katıldı ve faz 1'de yer alan 7 merkezden 941 hasta zamansal validasyon için kullanıldı (149,150).

Öncelikle IOTA faz 1 veri setinden 11 tahmin modeli oluşturuldu. Skorlama sistemleri, basit ultrason kuralları, lojistik regresyon analizleri, yapay nöral ağlar ve Kernel metotları geliştirildi (123,151). Daha kompleks istatistiksel modellerin lojistik regresyon gibi daha basit istatistiksel modellerle karşılaştırıldığında test performansını daha da artırmadığı görüldü (152). Temel model olarak göreceli olarak daha basit olan Lojistik Regresyon 1 (LR1) ve Lojistik Regresyon 2 (LR2) modelleri oluşturuldu. LR1 12 ve LR2 6 demografik ve ultrason değişkeni içermektedir. LR1 modeli değişkenleri: 1) Kendisinde over kanseri öyküsü, 2)Halen hormonal terapi kullanımı, 3)Yaş, 4)Lezyonun maksimum çapı, 5)Ağrı durumu, 6)Assit varlığı, 7)Papiller çıkıntıda kan akımı varlığı, 8)Solid tümör

varlığı, 9)En büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı), 10)İrregüler internal kist duvarı, 11)Akustik gölgelenme, 12)İntratümöral kan akımının renkli doppler skoru; LR2 modeli değişkenleri: 1)Yaş, 2)Assit varlığı, 3)Papiller çıkıntıda kan akımı varlığı, 4) En büyük solid komponentin maksimum çapı (50mm ile sınırlı), 5) İrregüler internal kist duvarı, 6) Akustik gölgelenme olarak belirlendi. Her iki model de çalışma ve kontrol grubunda iyi tanısal performans gösterdi ve IOTA faz 1’de yer alan 3 merkezde yapılan prospektif zamansal validasyonda da kesinliğini korudu (152). IOTA çalışmasında iyi sensitivitenin iyi spesifiteden daha önemli olduğu üzerinde duruldu. Bununla birlikte tanısal performansı yorumlanırken çalışılan popülasyonda patolojinin görülme prevalansı da gözden uzak tutulmamalıdır. IOTA çalışmasında toplam kanser prevalansı %28 idi. Malign şüphesiyle opere edilen her 5 hastadan 2’sinin benign histolojiye sahip olması spesifitenin %75, sensitivitenin % 90 olduğunu gösterir.

Timmerman ve arkadaşlarının yaptığı 1970 hastanın dahil edildiği, RMI ve IOTA LR 2 modelini karşılaştıran bir çalışmada RMI ‘nın sensitivitesi %92.8, spesifitesi %62.1; IOTA ‘nın sensitivitesi %94.3, spesifitesi %71.1 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada adneksiyal kitleleri benign ve malign olarak sınıflamada IOTA protokolünün RMI protoküne göre daha kesin sonuç verdiği görülmüştür (151). Bizim çalışmamızda da IOTA için duyarlılık %85.7, özgüllük %80.8, PPD %70.1, NPD %91.3, tanısal doğruluğu, %82.5, youden indeksi ise 66.5 olarak bulunmuştur. Çalışmamızın sonuçlarına göre IOTA kriterlerinin adneksiyal kitlenin malignitesini tahmin etmekte RMI, morfolojik indeks ve ultasonografide tümör boyutu ölçümüne göre daha başarılı olduğu söylenebilir.

6. SONUÇ

Adneksiyal kitle sık karşılaşılan jinekolojik bir problemdir. Over kanseri ABD verilerine göre kadınlarda yedinci sırada görülen bir kanserdir. Bununla birlikte kadınlarda tüm kanserler içinde ölüm nedeni olarak beşinci sıradadır (3). En öldürücü jinekolojik kanserdir. Erken tanı mortalitenin azaltılması, hastanın yaşam kalitesinin yükseltilebilmesi ve tedavi giderlerinin azaltılması için çok önemlidir (7). 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. Bu nedenlerle adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak ovarian bir malignansi açısından yüksek riskli olup olmadığının belirlenmesi, uygulanacak operatif prosedürün seçilmesi, hastanın uygun şekilde bilgilendirilmesi ve gereksiz işlem yapılmasını önlemek için çok önemlidir.

Adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde ayrıntılı anamnez, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve uygun tümör belirteçlerinin kullanımı gerekmektedir. Adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılmak üzere ultrasonografi ve doppler bulguları, tümör markırları ve hastanın menopozal durumuna dayanan çeşitli malignite risk indeksleri geliştirilmiştir. Biz de çalışmamızda malignite risk indeksi, morfolojik indeks, ultrasonografide tümör boyutu ölçümü ve international ovarian tumor analysis kriterlerini prospektif randomize olarak karşılaştırdık. Sonuç olarak en yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olarak (sensitivite %85.7, spesifite %80.8, PPD %70.1, NPD %91.3, tanısal doğruluğu, %82.5, youden indeksi ise 66.5) international ovarian tumor analysis kriterleri bulunmuştur. Malignite risk indeksi de IOTA'dan sonra maligniteyi belirlemede doğruluğu yüksek olarak bulunmuştur. RMI'nın günlük klinik pratikte daha basit bir metot olduğu söylenebilir çünkü bilgisayar kullanmadan hesaplanabilir. Bununla birlikte bilgisayar günlük hayatımızda rutin olarak kullanılmaktadır ve IOTA modelleri de basit bir excel dosyası kullanarak kolayca hesaplanabilir.

Sonuç olarak geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarla tanı doğruluğu kanıtlanmış ve bizim çalışmamızda da tanı doğruluğu (%91.3) en yüksek saptanan IOTA modelleri ile hasta hazırlığı sırasında bölümler arası koordinasyon sağlanabilecek, uygulanacak insizyon şekli ve peroperatif frozen incelemesi önceden planlanabilecek ve uygulanan cerrahiden hastanın optimum fayda görmesi sağlanabilecektir.

ÖZET

Adneksiyal kitle saptanan perimenopozal ve postmenopozal hastalarda preoperatif dönemde malignite riskini saptanması ve yöntemlerin etkinliklerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Ankara Dr Zekai Tahir Burak Kadın Sağlığı Eğitim ve Araştırma Hastanesi Jinekoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran ve adneksiyal kitle tanısı alan perimenopozal ve postmenopozal 160 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastalar 4 gruba ayrılarak preoperatif dönemde IOTA kriterleri, malignite risk indeksi, morfolojik indeks ve ultrasonografide tümör boyutu ile değerlendirilerek postoperatif histopatoloji sonuçları ile prospektif olarak karşılaştırıldı.

Preoperatif olarak malignite indekslerinden elde ettiğimiz sensitivite ve spesifite oranları sırasıyla IOTA'nın sensitivitesi %85.7, spesifitesi %80.8; malignite risk indeksin sensitivitesi %50, spesifitesi %94.1; morfolojik indeksin sensitivitesi %23.5, spesifitesi %94.1; ultrasonografide tümör boyutu değerlendirmesinin sensitivitesi %100, spesifitesi %31.3 olarak bulundu.

Sonuç olarak geniş popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarla tanı doğruluğu kanıtlanmış ve bizim çalışmamızda da tanı doğruluğu (%91.3) en yüksek saptanan IOTA modelleri ile hastanın preoperatif malignite riski tahmin edilebilecek ve hastanın operasyonu bu doğrultuda planlanabilecektir.

ABSTRACT

Aim of this study is to assign malignancy risk in preoperative period and evaluate effectiveness of methods in perimenopausal and postmenopausal patients with adnexal mass.

160 perimenopausal and postmenopausal patients who are diagnosed adnexal mass and admitted to Ankara Dr Zekai Tahir Burak Women Health and Educational and Research Hospital Gynecology and Oncology Outpatient Clinics included the study. Patients are separated into four groups and evaluated by using IOTA, malignancy risk index, morphological index and tumor size in ultrasonography and confronted prospectively with postoperative histopathological results.

Preoperatively obtained sensitivity and spesifity rates for malignancy indexes are: for IOTA sensitivity is %85.7, spesifity is %80.8; for malignancy risk index sensitivity is %50, spesifity is %94.1; for morphological index sensitivity is %23.5, spesifity is %94; for tumor size in ultrasonography sensitivity is %100, spesifity is %31.3.

Owing to the highest value of sensivity about 91.3% of IOTA models, proven by large population based studies, preoperative risk of malignancy could be predicted and operation planned.

KAYNAKLAR

1. Ayhan A, Durukan T, Günalp S. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. 2. Baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Ltd.Şti, 2008.
2. Yüce K, Dursun P. Adneksiyal Kitle ve Erken Ovaryan Kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT. Klinik Jinekolojik Onkoloji, 6. Baskı, Çev. Editoru: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-288.
3. Berek SJ. Kadın Genital Traktus Malign Hastalıkları. In: Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji, 13. Baskı. Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2007;1457-1459.
4. Scully RE. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube and broad ligament. In: Young RH, Clement PB. Atlas of tumor pathology, Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998:51-79.
5. Penson RT, Wenzel LB, Vergote I, Cella D. Quality of life considerations in gynecologic cancer. FIGO 6th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. Int J Gynaecol Obstet 2006;247-257.
6. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 2004;92:232-239.
7. Ayhan A, Yapar E. Overin Malign Hastalıkları. In: Atasü T, Aydın K. Jinekolojik Onkoloji. İstanbul: Logos Tıp Yayıncılık, 1997; 407-477.
8. Hall DJ, Hurt WG. The adnexal mass. J Fam Pract. 1982;14:135.
9. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji, 12. Baskı, Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-397.
10. Pfeifer SM, Gosman GG. Evaluation of adnexal masses in adolescents. Pediatr Clin North Am 1999;46:573-592.
11. Kozlowski KJ. Ovarian masses. Adolesc Med 1999;10:337-350.
12. You W, Dainty LA, Rose GS. Gynecologic malignancies in women aged less than 25 years. Obstet Gynecol 2005; 105:1405.
13. Hassan E, Creasas G, Deligeorgiou E, Michalas S. Ovarian tumors during childhood and adolescence. A clinicopathological study. Eur J Gynaecol Oncol 1999; 20:124.

14. Lawson MA, Blythe MJ. Pelvik inflammatory disease in adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1999;46:767-782.
15. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Eng J Med* 2004;351:2519-2529.
16. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal Sonografi ile Değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R. *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*. 5. Baskı, Çev. Editoru: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
17. Herbst AL. Neoplastic Diseases of the Uterus. In: S, Steinborn E, Salway J. *Comprehensive Gynecology*, Manning. 2.nd ed. St. Louis: Mosby-Year Book, Inc, 1992:924.
18. Vang R, Wheeler JE. Diseases of the fallopian tube and paratubal region. In: Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett BM. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 6th ed., New York: Springer, 2011:529.
19. Terada T. Borderline serous papillary tumor arising in a paraovarian cyst. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2010; 150:215.
20. Katz VL. Benign gynecologic lesions: Vulva, vagina, cervix, uterus, oviduct, ovary. In: Katz VL, Lentz GM, Lobo RA. *Comprehensive Gynecology*, 5th ed, , Gershenson DM. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2007:452.
21. MacKenna A, Fabres C, Alam V, et al. Clinical management of functional ovarian cysts: a prospective and randomised study. *Hum Reprod* 2000;15:2567-2569.
22. Hallat JG, Steele CH Jr, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. *Am J Obstet Gynecol* 1984;149:5-9.
23. Joshi R, Dunaif A. Ovarian disorders of pregnancy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995;24:153.
24. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-926.
25. Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. 7.th.ed. New York: Raven Press, 1992:397-416.
26. Atasü T, Şahmay S. Overin Selim Tümörleri. In: Atasü T, Şahmay S. *Jinekoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-347.
27. Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594-599.
28. Rumack C, Wilson S, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound*; 1998: 546-547.

29. Schmitt K, Tuzler W, Hohenauer L. Luteoma of the mother as a possible cause of pseudohermaphroditism. Clin Pediatr. 1990;202:117-119.
30. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW. Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Çev. Editörü: Güner H. 5.Baskı, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti. 1997:767.
31. Sassone AM, et al. Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. Int J Gynecol Pathol. 1989;8:311-320.
32. Uslu T, Saatli B Over ve Fallop Tüpü Kanseri. In: Berek J. (çeviri editörleri Erk A, Demirtürk F.) Berek ve Novak Jinekoloji. 14.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2011:1457-1487.
33. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, Sogame M, Ebina Y, Sakuragi N, et al. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. Jpn J Clin Oncol. 1999 ;29(6):308-313.
34. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts. In: DeCherney AH, Nathan L. Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment. 9th ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies; 2003;37-38.
35. Tavassoli FA, Devilee P: Tumours of the ovary and peritoneum. In: Tavassoli FA, Devilee P. WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. 8th.ed. Lyon: IARC Pres. 2003:113-119.
36. Willemse PHB. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. Cancer 1987;60:178.
37. Talerman A, Evans MI. Primary trabecular carcinoid tumor of the ovary. Cancer 1982; 50:1403-1407.
38. Gregg S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, et al. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. Gynecol Oncol 1990;39:300-304.
39. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, et al. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. Cancer 1993;71:582-588.
40. Daniel L. Clarke-Pearson, M.D Screening for Ovarian Cancer. N Engl J Med 2009;361:170-171.
41. Monica R, Christine M, Bradley E, Marylin J. Epidemiological and Genetic Factors Associated With Ovarian Cancer. Cancer Nursing 2009; 32:4.

42. Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, et al. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program: Bethesda, MD; 2007:123-132.
43. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur J Epidemiol.* 2004;19:1011-1019.
44. Rubin SC. Genetic Risk Factors for Ovarian Cancer. In: Rubin SC, Sutton GP. *Ovarian Cancer.* 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2004:170, 195-197.
45. Kurta ML, Moyich KB, Wiessfeld JL, Youk AU, Bunker CH. Use of fertility drugs and ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(8):1282-1292.
46. Moseson M, Koenig KL. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545.
47. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1459-1467.
48. Green A, Purdie D, Bain C. Tubal sterilization, hysterectomy, and decreased risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1998;71:948-951.
49. Goff BA, Mandel LS, Melancom CH, et al, Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics *JAMA.* 2004;291:2705.
50. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindelar WF. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama* 1983; 250(22):3072-3076.
51. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB: Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstetrics and Gynecology* 1978;52(1):100-104.
52. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49-64.
53. McGuire W.P, Brady M. F, Ozols R. F. The Gynecologic Oncology Group Experience in Ovarian Cancer. *Annals of Oncology.* 1999;10:9-34.
54. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Güner H , *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-243.

55. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80:700.
56. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-525.
57. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JL. Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59-64.
58. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H , Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-255.
59. Morimura Y, Nishiyama H, Yanagida K et al, Dysgerminoma with syncytiotrophoblastic giant cells arising from 46XX pure gonadal dysgenesis. *Obst Gynecol* 1998;92:654-665.
60. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-242.
61. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579
62. Güner H. Overin seks kord stromal tümörleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A. Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi, 2004;85:953-957.
63. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman JR, ed. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 5th Ed. New York:Springer:2002;1063.
64. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.
65. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
66. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Topics in Pathol* 1989;78:85-109.
67. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in prospective randomized treatment protocol. *Cancer* 1998;82:159-167.
68. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Trope CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of

- differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:40-52.
69. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ. Over expression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991;51:2979-2984.
 70. Le T, Krepert GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-214.
 71. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634.
 72. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JL. Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59-64.
 73. Management of adnexal masses. Washington (DC): American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG); 2007 Jul. 14 p. (ACOG practice bulletin; no. 83).
 74. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical Assessment of Current International Federation of Gynecology and Obstetrics Staging System. *Cancer* 1993;72:3007-3011.
 75. International Federation of Obstetricians and Gynaecologists (FIGO) Ovarian Cancer Staging - Effective January 1, 2014
 76. Fleischer A, James AE Jr, Millis J. Differential diagnosis of pelvic masses by grey scale sonography. *AJR* 1978;131: 469-474.
 77. Webb PM, Purdie DM, Grover S, Jordan S, Dick ML, Green AC. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-239.
 78. Amos CI, Sruewing JP. Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1993;71:566-572.
 79. Scully R, Livingston DM. In search of the tumour-suppressor functions of BRCA1 and BRCA2. *Nature* 2000;408:429.
 80. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol* 2006;24:863.

81. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE, Population BRCA1 and BRCA2 mutation frequencies and cancer penetrances: A kin-cohort study in Ontario, Canada. *J Natl Cancer Inst* 2006;98:1694.
82. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A. Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer* 1999;81 (2) :214-218.
83. Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS. Synchronous primary malignencies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.*1992;45:63-66.
84. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
85. Schildkraut JM, Schwingl PJ, Bastos E, Evanoff A, Hughest C. Epitelyal ovarian cancer risk among women with polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol* 1996;88:554-559.
86. Rossing MA, Tang MT, Flagg EW. A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 2004;160:1070.
87. Riman T, Dickman PW, Nilsson S. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swadish case-control study. *Am J Epidemiol* 2002;156:363.
88. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: A prospective study. *JAMA* 1993;270:2813.
89. Van Nagel JR: Tumor markers in ovarian cancer. *Clinics in Obst. Gynecol* 1983;10:197-200.
90. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tumor Marker). In: Guner H, Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-393.
91. Waldman TA. Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. Waldman TA, Herberman RB. *Cancer Medicine* . Philadelphia: Lea and Febirger;1990;1068-1082.
92. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1- fetoprotein and betahuman chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.*2001;18:11-26.
93. Kabawat SE, Bast RC , Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.

94. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-245.
95. Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çicek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A, Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi. 2004;75:829-836.
96. Dini MM, Miller M. Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-171.
97. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultra Med* 1991; 10: 295-297.
98. Xu Y, Shen Z, Wiper DW. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. *JAMA* 1998;280:719-723.
99. Mills GB, Eder A, Fang X. Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis and management of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002;107:259-283.
100. Dearing AC, Aletti GD, McGree ME. How relevant are ACOG and SGO guidelines for referral of adnexal mass? *Obstet Gynecol* 2007;110:841.
101. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-830.
102. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19-27.
103. 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;77:454-459.
104. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-788.
105. 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.
106. Fleischer AC, Cullinan JA, Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC, Manning F, Jeanty P, Romero R. *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange. 2008;791-813.

107. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-76.
108. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174–178.
109. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell 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.
110. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367–1370.
111. Hata K, Hata T, Senoh D. Change in ovarian arterial compliance during the human menstrual cycle assessed by Doppler ultrasound. *Br J Gynecol* 1990;97:163.
112. Givens V, Mitchell GE. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009;15; 80(8):815-820.
113. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirovic Z, Zalud I. Transvaginal color Doppler imaging. *Journal of Clinical Ultrasound* 1990;54: 227-234.
114. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367-1370.
115. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-214.
116. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-634.
117. 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;97:922–929.
118. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status

- in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(8):826-831.
119. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225–229.
 120. Lerner JP, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:81–85.
 121. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstet Gynecol* 2009; 113: 384–394.
 122. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500–505.
 123. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794–8801.
 124. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC. Ovarian cancer screening. *Clin Cancer Res* 2009;15:684-691.
 125. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36:226–234.
 126. Timmerman D. Lack of standardization in gynecological ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000;16:395-398.
 127. Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK. SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998
 128. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin* 1999;49:297-320.
 129. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.

130. Agency for Healthcare Research and Quality. Management of adnexal mass. Evidence based report/Technology Assessment No.130.AHRQ Publication No.06-E004.Rockville (MD) :AHRQ;2006
131. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki AM. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18: 177-185.
132. Osmers RG, Osmers M, von Maydell B, Wagner B, Kuhn W. Preoperative evaluation of ovarian tumors in the premenopouse by transvaginosonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2): 428-434.
133. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70(4):578-581.
134. Goldstein SR, Subramanyam B, Synder JR, Beller U, Ragavendra BN, Reckman EM. The postmenopausal cystic adnexal mass: the potential role of ultrasound in conservative management. *Obstet Gynecol.* 1989;73(1):8-10.
135. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol* 1989; 35:139–144.
136. Meray O, Türkçüoğlu I, 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.
137. Akdeniz N, Kuyumcuoğlu U, Kale A. Risk of Malignancy index for adnexal masses. *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:178-180.
138. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H. Comparison of four malignancy indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol* 2009;144:163-167.
139. Timmerman D, Schwarzler P, Collins WP. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 13:11–16.
140. Valentin L. Prospective cross-validation of Doppler ultrasound examination and gray-scale ultrasound imaging for discrimination of benign and malignant pelvic masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:273–283.
141. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1999; 14:338–347.

142. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99:1706–1714.
143. Twickler DM, Forte TB, Santos-Ramos R, McIntire D, Harris P, Miller DS. The ovarian tumor index predicts risk for malignancy. *Cancer* 1999; 86:2280–2290.
144. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). *Lancet Oncol* 2009;10:327–340.
145. Twickler M, Moschos E. Ultrasound and assessment of ovarian cancer risk. *AJR Women's Imaging* 2010;194:322-329.
146. Lu C, Van Gestel T, Suykens JAK, Van Huffel S, Vergote I, Timmerman D. Preoperative prediction of malignancy of ovarian tumor using least squares support vector machines. *Artif Intell Med* 2003; 28:281–306.
147. Van Calster B, Timmerman D, Valentin L, McIndoe A. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG* 2012;119:662–671.
148. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group. *BMJ* 2010;110:341-350.
149. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S. External validation of diagnostic models to estimate the risk of malignancy in adnexal masses. *Clin Cancer Res* 2012;18:815–825.
150. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010;36: 226–234.
151. Van Calster B, Timmerman D, Lu C, Suykens JA, Valentin L. Preoperative diagnosis of ovarian tumors using Bayesian kernel-based methods. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29:496–504.
152. Van Holsbeke C, Van Calster B, Testa AC, Domali E, Lu C. Prospective internal validation of mathematical models to predict malignancy in adnexal masses: results

from the international ovarian tumor analysis study. Clin Cancer Res 2009;15:684–691.

