



T.C

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENOPÖZAL HASTALARDA
ADNEKSİYAL KİTLELERİN BENİGN-MALİGN
AYIRIMINDA MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ
(RMI)'NİN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.YASİN DURMUŞ

DANIŞMAN

Prof.Dr.M.Mutlu Meydanlı

AYDIN 2012

T.C

ADNAN MENDERES ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**POSTMENOPUZAL HASTALARDA
ADNEKSİYAL KİTLELERİN BENİGN-MALİGN
AYIRIMINDA MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ
(RMI)'NİN PREDİKTİF DEĞERİ**

UZMANLIK TEZİ

DR.YASİN DURMUŞ

DANIŞMAN

Prof.Dr.M.Mutlu Meydanlı

AYDIN 2012

İÇİNDEKİLER

SAYFA NO

KISALTMALAR.....	3
TABLolar DİZİNİ.....	4
GİRİŞ.....	6
GENELBİLGİLER.....	9
Adneksiyal Kitlelerin Yaşlara Göre Dağılımı.....	12
Overyan Kitlelerin Histopatolojik Sınıflandırması.....	15
Over Kanserinde Prognostik Faktörler.....	28
Adneksiyal Kitlelerde Tanı.....	30
Malignite Risk İndeksi(RMI).....	36
YÖNTEM VE GEREÇ.....	41
OLGULAR.....	43
BULGULAR.....	45
TARTIŞMA.....	50
SONUÇ.....	55
ÖZET.....	56
SUMMARY.....	58
KAYNAKLAR.....	59

KISALTMALAR

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

TABLÖLAR DİZİNİ

TABLO NO	BAŞLIK	SAYFA NO
TABLO 1	Adneksial Kitlelerin Kaynak Aldıkları Dokulara Göre Sınıflaması	10
TABLO 2	Adneksial Kitlelerin Yaşlara Göre Dağılımı	11
TABLO 3	Adneksial Kitle Olarak Tanımlanabilen Durumlar	13
TABLO 4	Overin Benign Kitlelerinin Sınıflandırılması	16
TABLO 5	Malign Over Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması	21
TABLO 6	Germ Hücreli Over Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması	24
TABLO 7	Malign Seks Kord-Stromal Tümörlerin Histolojik Sınıflandırılması	27
TABLO 8	Over Kanserinde Prognostik Faktörler	28
TABLO 9	Over Kanseri FİGO Evrelemesi	29
TABLO 10	Over Kanserinde Belirtiler	30
TABLO 11	CA-125 Yüksekliğine Neden Olabilen Durumlar	33
TABLO 12	Overyan Germ Hücreli Tümörlerde Tümör Belirteçleri	34
TABLO 13	Adneksial Kitlelerde Farklı Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması	36
TABLO 14	Yaş, Menopozal Durum, Ultrason Skoru Ve CA-125 Seviyelerinin Adneksiyal Kitlelerin Malign-Benign Ayrımında Duyarlılık Ve Özgüllükleri	37
TABLO 15	Üç farklı RMI'nin Farklı Eşik Değerlerinde Duyarlılık, Özgüllük, PPD Ve NPD Açısından Karşılaştırılması	38
TABLO 16	RMI Kullanılarak Olguların Gruplara Ayrılması Ve Kanseri Riski	39
TABLO 17	Olguların Ad ,Soyad, Yaş, Frozen Sonucu, Final Histopatolojik Tanı, Serum CA-125, Ultrason skoru (U), Menopoz Skoru (M), RMI Değerlerinin Tam Listesi	43
TABLO 18	Benign Ve Malign Olguların Ortalama Yaşları	45
TABLO 19	Benign Kitlelerin Histopatolojik Dağılımı	46
TABLO 20	Malign Kitlelerin Histopatolojik Dağılımı	47
TABLO 21	CA-125 Değerleri İle Final Histopatolojik Tanının Kıyaslanması	47
TABLO 22	Usg Skorları İle Final Histopatolojik Tanının Kıyaslanması	48
TABLO 23	RMI Sonuçları İle Final Histopatolojik Sonuçların	48

	Kıyaslanması	
TABLO 24	Literatürde Ultrason Skoru İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD	51
TABLO 25	Literatürde Cut-off 50 IU/ml Alındığında Ca-125 İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD Ve NPD Verileri	51
TABLO 26	Literatürde RMI İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD Değerleri	52
TABLO 27	İnvaziv Epitelyal Over Kanserli Olgular	53
TABLO 28	Non-Epitelyal Over Kanserli ve Borderline Over Tümörlü Olgular	54

GİRİŞ

Adneksiyal kitleler, jinekoloji polikliniklerine başvurular arasında en sık dördüncü nedendir ve %90'ı benign karakterlidir (1). Son yıllarda tıp alanında yaşanan birçok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi %47 düzeylerinde kalmıştır. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir (2). Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır (3). Ayrıca tanının doğru yapılması, özellikle erken evre over kanserinin ayırt edilmesi açısından önemlidir. Çünkü Evre I over kanserinin uygun cerrahi tedavisiyle beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır. Ancak olguların sadece %20'si bu evrede saptanabilmektedir (4). Bu nedenle erken dönemde tanı konabilinirse, beklenen yaşam süresi artacaktır.

Over kanseri gelişmiş ülkelerde jinekolojik kanserler arasında ikinci sıklıkta görülmektedir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir (5). Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir (6).

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan cerrahi girişimler bir klinik ikilem oluşturmaktadır. Adneksiyal kiteli hastaların cerrahi yapılmadan, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile malign-benign ayırımının optimal seviyede yapılabilmesi ve gereksiz cerrahi girişim sayısının minimize edilmesi klinisyenlerin öncelikli hedefi olmalıdır. Bu sebeple yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur. Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyal kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir.

Bu testlerden ikisi ultrasonografi (USG) ve serum CA-125 düzeyidir (7). USG, morfolojik indeks kullanıldığında duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %73 olarak tanımlanmıştır (8). Serum CA-125 düzeyi ise over kanserlerinin %80'inde yükselmektedir ve cut-off değer olarak 30 U/ml kullanıldığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %75 olarak bilinmektedir (9).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) tercih edilmelidir (10). Büyük kitlelerin TAUSG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Bazı çalışmalarda, renkli akım Doppler USG (RDUSG)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (11). Ancak kanıta dayalı tıp açısından incelendiğinde, adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde RDUSG'nin yeri henüz tam olarak anlaşılmış değildir (12).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir. Kurtz ve arkadaşlarının çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MRI'nin, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir (13). Grab ve arkadaşları ise USG'nin, malign-benign ayrımında MRI ve PET'e göre aynı özgüllüğe sahip ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık ve özgüllüğün artabileceğini belirtmektedir (14). Ancak sınırlı kullanımı, sağladıkları faydalar ve getirdikleri maliyet göz önüne alındığında bu yöntemlerin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında rutin olarak kullanımı kanıta dayalı tıp açısından önerilmemektedir (7).

Sassone ve arkadaşları (15), 1991 yılında, transvajinal ultrasonografi ile overin malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile skorumla sistemini bildirmişlerdir. Bu skorumla sistemi, lezyonun duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, septanın ozellikleri ve lezyonun ekojenitesi temeline dayanmaktadır. Elde edilen puanlar ile tümörün özellikleri ortaya konmakta ve kabul edilebilir bir doğrulukta malign tümörler benign tümörlerden ayırt edilebilmektedir (15). Tek başına morfolojik skorumla sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

Ayrımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta jinekolojik onkoloji cerrahisi uzmanının olmadığı sağlık kuruluşlarında, tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır (16). Oysa reziduel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir (17,18). Bu tarz cerrahi girişim ileri

deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır.

Adneksiyal 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 (19), 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında serum CA-125, menopoiz durumu ve USG bulgularından hesaplanan Malignite Risk İndeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RMI için eşik değeri 200 seçilmesi ile malign adneksiyal kitleler %85,4 duyarlılık ve %96,9 özgüllükle tanımlanabilmektedir .(19)

RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), Jacobs ve arkadaşlarının geliştirdiği malignite risk indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılmasını önermektedir. Bu yöntem kullanılarak adneksiyal kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılmakta ve hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (7).

Çalışmamızın amacı, 24.06.2011–31.12.2011 tarihleri arasında hastanemiz Jinekolojik Onkoloji Kliniğine başvurup adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen postmenopozal hastalarda RMI'nin prospektif olarak araştırılarak postoperatif histopatolojik sonuçlarla karşılaştırılması ve RMI'nin postmenopozal adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesi ve yönetimindeki yerinin tartışılmasıdır.

GENEL BİLGİLER

Adneksiyal kitlelerin tanı ve uygun tedavisi kadın hastalıkları uzmanının sık karşılaştığı bir klinik sorundur. Yakınmasız kadınlarda adneksiyal kitle görülme sıklığı %0,17-5,9 iken çeşitli jinekolojik semptomlarla gelen kadınlarda bu sıklık %7,1-12 arasında değişmektedir (20). Literatürde bir kadının ömür boyu adnekslere ait kötü huylu tümör kuşkusuyla ameliyat edilme riski %5-10 olarak verilmektedir (21). Bu hastaların sadece %13-21'nin over kanseri olduğu bildirilmektedir (21).

Uterin adneksler overler, tuba uterinalar, ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Fakat bu yapılara komşu, genital sistemin dışında bulunan organlar ve bunların patolojileri de adneksiyal kitle olarak yorumlanabilir. Jinekolojik organlardan kaynaklanan ve jinekolojik organlardan kaynaklanmayan adneksiyal kitleler Tablo 1' de sınıflandırılmıştır.

Adneksiyal kitleler, kadın hayatının değişik dönemlerinde farklı sıklıkta gözlenmektedir. Tablo 2'de kadınların hayatının farklı dekatlarında adneksial kitle oluşturan nedenler sıklık sırasına göre verilmiştir.

TABLO 1. Adneksial kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflaması (22)

Adneksial Kitle	Jinekolojik Organ Kaynaklı	Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan
Neoplastik Olmayan	<u>Overyan</u>	
	Fonksiyonel Kist	
	Folikül Kisti	
	Teka-Lutein Kisti	Dolu Mesane
	Korpus Luteum	Appendiks Apsesi
	Gebelik Luteomasi	Divertiküloz
	Polikistik Over	Barsak-Omentum Adezyonları
	Enflamatuvar Kist	Peritoneal Kist

	<u>Overyan Kaynaklı Olmayan</u> Ektopik Gebelik Embriyolojik Kalıntı Konjenital Anomali Pyosalpenks Hidrosalpenks	Rektosigmoidde Feçes Urakal Kist Pelvik Böbrek Anterior Sakral Meningosel
Neoplastik	<u>Ovaryan*</u>	Sigmoid Kolon Kaynaklı Karsinom
	<u>Overyan Kaynaklı Olmayan</u> Leimyom Paraovaryan Kist Endometrial karsinom Tubal Karsinom	Çekum Kaynaklı Karsinom Appendiks kaynaklı Karsinom Mesane Kaynaklı Karsinom Retroperitoneal Neoplazm Presakral Teratom

*Neoplastik ovaryan kitleler Tablo 4 ,Tablo 5 ,Tablo 6 ve Tablo 7 ‘de verilmiştir.

TABLO 2. Adneksial kitlelerin yaşlara göre dağılımı (23)

Yaşamsal Dönem	Adneksial Kitle (Sıklık Sırasına Göre)
Çocukluk Dönemi (0-10 y)	1.Fonksiyonel Over Kisti 2.Germ Hücreli Tümör
Pubertal Dönem (11-15 y)	1.Germ Hücreli Tümör
Adölesan Dönemi (16-20 y)	1.Fonksiyonel Over Kisti 2.Gebelik 3.Matür Kistik Teratom 4.Obstrüktif Vajinal Veya Uterin Anomaliler

	5.Epityyal Over Tümörleri
Reprodüktif Dönem	1.Fonksiyonel Over Kisti 2.Gebelik 3. Uterin/İntraligamenter leiomyom 4.Epityyal Over Tümörleri
Premenopozal Dönem	1.Uterin/İntraligamenter leiomyom 2.Epityyal Over Tümörleri 3.Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal Dönem	1.Overyan Tümörler(Malign-Benign) 2.Kolon/İntestinal Tümörler veya İnflamatuvar hastalıkları 3.Metastazlar

ADNEKSİYAL KİTLELERİN YAŞLARA GÖRE DAĞILIMI

I.ÇOCUKLUK VE ADOLESAN DÖNEMDE ADNEKSİYAL KİTLELER

Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin %35'i maligndir (24). Dokuz yaşından küçük kızlarda görülen ovaryan neoplazmaların yaklaşık %80'i malign bulunmuştur (25,26). Küçük çocuklara oranla adolesanlarda malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla birlikte izlenen adneksiyal kitlelerin fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matür kistik teratom, çocuk ve adolesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen ovaryan neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur (24). Bu dönemde malign tümörlerden ise en sık disgerminom görülür (27).

II. REPRODÜKTİF DÖNEMDE ADNEKSİYAL KİTLELER

A.JİNEKOLOJİK ORGAN KAYNAKLI

Adneksiyal kitlelerin çoğunun bu yaş grubunda görülmesine karşın, sevindirici olarak çok büyük kısmı benign karakterdedir. Sıklıkla over kaynaklıdır. Ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayrımda TVUSG'nin kullanımı çok önemli yer tutar. TVUSG, laparoskopi veya laparotomi oncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir. Tablo 3 'de TVUSG'de adneksiyal kitle olarak tanımlanabilen durumlar verilmiştir.

Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür. Hernandez ve arkadaşları (29) 30 yaş altı kadınlarda malignite görülme oranını %10 olarak bulmuşlar ve bunların da düşük malignite potansiyelli olduklarını bildirmişlerdir.

Uterin Kitleler: Gebelik, uterusu büyüten sebepler arasında daima düşünülmelidir. Üreme çağında pelvik kitle ile gelen bir kadında gebelik tanısı kesinlikle dışlanmalıdır. Uterusun en sık neoplazmi olan leiomyomlar sıklıkla submukozal, intramural veya subserozal yerleşimlidir. Ligamentum latum içinde, ince bir pedinkül ile uterusu tutunmuş olanları kitlenin adneksiyal olabileceği konusunda yanılgıya yol açabilir.

Overyan Kitleler: Ovaryan tümörlerin 2/3'ü doğurganlık döneminde (20-44 yaş) görülür (30). Bunların %80-85'i benign olup 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir (31). Koonings ve arkadaşlarına göre (32) doğurganlık çağında, neoplastik ovaryan kitlelerden en sık görüleni matür kistik teratomdur (50 yaş altı kadınlarda tüm benign tümörlerin %66'sı).

TABLO 3. Adneksial Kitle Olarak Tanımlanabilen Durumlar(28)

Organ	Kistik	Kompleks
Over ve Tuba	<u>Tümüyle Kistik</u> Fonksiyonel Over Kistleri Kistadenomlar Hidrosalpenks Endometrioma Paraoveryan Kist Morgagni Kisti	<u>Baskın Olarak Kistik</u> Kistadenomlar Ektopik Gebelik Tubaoveryan Abse Matür Kistik Teratom <u>Baskın Olarak Solid</u> Kistadenomlar Germ Hücreli Tümör
	<u>Multiple</u> Endometrioma Multiple Folikül Kisti	
	<u>Septalı</u> Kistadenom/Karsinom Müsinöz Seröz Papiller	
Uterus	Bikornuat Uterusta İntrauterin Gebelik	Saplı-İntraligamenter Myom
Barsak	Gaz veya Feçes İle Dolu Çekum/Sigmoid Kolon	Divertikülit İleit Appendisit Kolon Kanseri
Diğer	Dolu Mesane Pelvik Böbrek Mezenter Kisti Urakal Kist	Batın duvarında Hematom/Abse Retroperitoneal Neoplaziler

Tubal Kitleler: Genellikle enflamatuvar hastalıklara veya ektopik gebeliğe ikincil olarak gelişir. Salpenjitin ilerlemesi ile birlikte overler de olaya dâhil olur ve tubaoveryan abseler oluşur. Adneksiyal bölgede kistik bir kitle, ovaryan ya da tubal kaynaklı olmayabilir, bunun embriyolojik artıklardan oluşabileceği de unutulmamalıdır. Paraovaryan kistler genellikle unilokülerdir ve aynı taraf overi de çoğu olguda net olarak izlenmektedir. Fallop tüpü kanseri nadiren görülür ve genellikle tesadüfen saptanır. Sıklıkla preoperatif tanı overyan neoplazmdır.

B. JİNEKOLOJİK ORGANLARDAN KAYNAKLANMAYAN

GİS Kaynaklı Kitleler: Adneksiyal kitle ile en sık karışan GİS kaynaklı kitle, sigmoid kolon veya çekumda bulunan ve pelvik muayenede yumuşak, hareketli, tubuler kitle olarak palpe edilen fekal materyaldir. Divertikülit, apandisit ve periapendiküler abse, rejyonel 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.

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.

III. POSTMENOPOZAL DÖNEMDE ADNEKSİYAL KİTLELER

Nardo ve arkadaşları (33), 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.

Shalev ve arkadaşları (34), kompleks kisti olmayan ve serum CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı operatif laparoskopi ile tedavi etmişler ve hepsini benign bulmuşlardır. Aynı süre içinde kompleks kisti olan ve serum CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi uygulanmış, bunların 23'ünde malign lezyon bulunmuştur (34). Bu çalışmalar sonucunda postmenopozal kistin sonografik karakteri ve serum Ca-125 seviyesi, malignite potansiyelinin belirlenmesinde çok önemli iki parametre olarak değerlendirilmiştir.

Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali yüksektir (35). Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında asit izlenmesi halinde malignite düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125 düzeyi, postmenopozal hastalarda USG ve klinikle birlikte değerlendirilince sensitif bir test olarak kabul edilmelidir. BT ve MRI, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır.

OVERYAN KİTLELERİN HİSTOPATOLOJİK SINIFLANDIRMASI

BENİGN OVARYAN KİTLELER

Overin benign kitleleri “ neoplastik olmayan” ve “ neoplastik olan” olmak üzere ikiye ayrılır. Benign overyan kitlelerin sınıflandırması Tablo 4 ‘de verilmiştir.

A)NEOPLASTİK OLMAYAN BENİGN OVARYAN KİTLELER

1)FONKSİYONEL OVER KİSTLERİ

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

Folikül Kisti: Fonksiyonel over kistleri arasında en sık görülenidir. Boyutları genelde 3 ila 8 cm arasındadır ve pelvik muayenede tesadüfen saptanırlar.

Korpus Luteum Kisti: Korpus luteum boyutunun 3 cm’yi geçmesiyle kist adını alır.

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

2)HİPERPLAZİLER

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

Hipertekozis: Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu gelişmektedir. Kitleler en fazla 7 cm çapına ulaşır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır ve bu nedenle solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

Gebelik Luteoması: Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır. Bazen 20 cm çapına kadar ulaşabilir, ancak gebeliğin sona ermesi ile gerileyebilir.

TABLO 4.Overin Benign Kitlelerinin Sınıflandırılması

Benign Ovaryan Kitleler		
Neoplastik Olmayan Kitleler	Fonksiyonel Kistler	Folikül Kisti Korpus Luteum Teka-Lutein Kisti
	Hiperplaziler	Polikistik Over Sendromu(PKOS) Hipertekozis Gebelik Luteoması
	Diğer	Endometriozis Tubaovaryan Abse Germinal İnklüzyon Kistleri Ektopik Gebelik Paraovaryan Kistler Peritoneal Kistler
Neoplastik Kitleler	Epitelyal Tümörler	Seröz Kistadenom Müsinöz Kistadenom Endometrioid Tümör Berrak Hücreli(Clear Cell/Mezonefroid) Tümör Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümör Kistadenofibrom
	Germ Hücreli Tümörler	Matür Kistik Teratom Diğer
	Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler	Fibrom Tekom Hilus Hücreli Tümörler
	Mikst Tümörler	

3)DİĞER NEOPLASTİK OLMAYAN BENİGN OVARYAN KİTLELER

Endometriozis: Endometriyal dokunun uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. Endometrial doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içleri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur. En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak birkaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tuba-ovaryan anatomiye bozan endometriotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriozis bulunmaktadır.

Tuba-ovaryan Abse: Akut pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) son basamağıdır. Tanısı, PID olan hastada pelvik kitlenin saptanması ile konur. TVUSG'de görünümü oldukça heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir.

Germinal İnküzyon Kistleri (Walthard İnküzyonu) : Postmenopozal kadınlarda, overlerin mikroskopik incelenmesi sırasında gözlenebilir. Tekrarlayan ovulasyonlar sonucu over germinal epiteli, oluşan defekti tamir etmek üzere over içlerine doğru rejenere olur ve bu esnada kripta içinde hapsolabilir.

Ektopik Gebelik: Genellikle tubal yerleşimli iken, nadir de olsa ovaryan gebelik olabilir. Rupture, ancak kendini sınırlamış, hematoma oluşmuş ektopik gebelik heterojen görünüme sahip kitle oluşturduğundan ayırıcı tanıda tubaovaryan abse veya malign over tümörü ile karışabilir.

Paraovaryan Kistler: Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir(35). Paraovaryan kistlerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir(36).

Peritoneal İnküzyon Kistleri: Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda görülebilir. Peritoneal katlar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi ile oluşurlar.

B)NEOPLASTİK BENİGN OVARYAN KİTLELER

1)BENİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ

Overin en sık görülen benign epitelyal tümörleridir. En sık postmenopozal dönemde görülmelerine karşın doğurganlık çağında da görülebilirler (28).

Kistadenomlar

Seröz Kistadenom: Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. Bilateralite oranı %20-50 civarındadır. Ortalama çapları 5-15 cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. Olguların %10-30'unda 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 immunolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar oluşur. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu öne sürmektedir (37).

Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır.

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

Endometrioid Tümör: Endometriuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometrioid adenofibromadır.

Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Tümör: Benign formları oldukça nadirdir. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzer ve endometrioid tümörler gibi patoloji piyeslerinde tanımlanan bir tümördür.

Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör: Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir. Genellikle solid kıvamdadır. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir.

2) BENİGN SEKS KORD-STROMA KAYNAKLI OVER TÜMÖRLERİ

Fibroma : Overdeki stromal hücrenin ayrılaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır ve %2-10 oranında çift taraflı olur. Sert ve solid

yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çaplarına da ulaşabilir.

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

Hilus Hücreli Tümörler: Leydig hücreli tümörler grubuna dâhil olurlar. Over hilusu ve daha seyrek olarak stroma kaynaklıdır. Nadiren ele gelen kitle oluşturlar.

3) BENİGN GERM HÜCRE KAYNAKLI OVER TÜMÖRLERİ

Matür Kistik Teratom(Dermoid Kist): En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom, tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır (38).

Matür kistik teratomların %80'den fazlası doğurganlık çağında, ortalama 30 yaşlarında görülür(39) ve Koonings ve arkadaşlarına göre (32) bu dönemde en sık gözlenen neoplastik over tümörüdür. Genellikle 10-15 cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign ya da malign olarak sınıflanır. Dermoid kist içerisindeki dokularda malignite oranı %1-3 dolaylarındadır ve eğer malign doku var ise bu genelde epidermoid karsinomdur. Nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid tümör veya malign melanom da olabilir (37).

Monodermal Teratomlar: Bu tümörlerde tek bir doku dominant olarak bulunmaktadır. İki tiptirler: Struma Ovarii ve Karsinoid Tümörler.

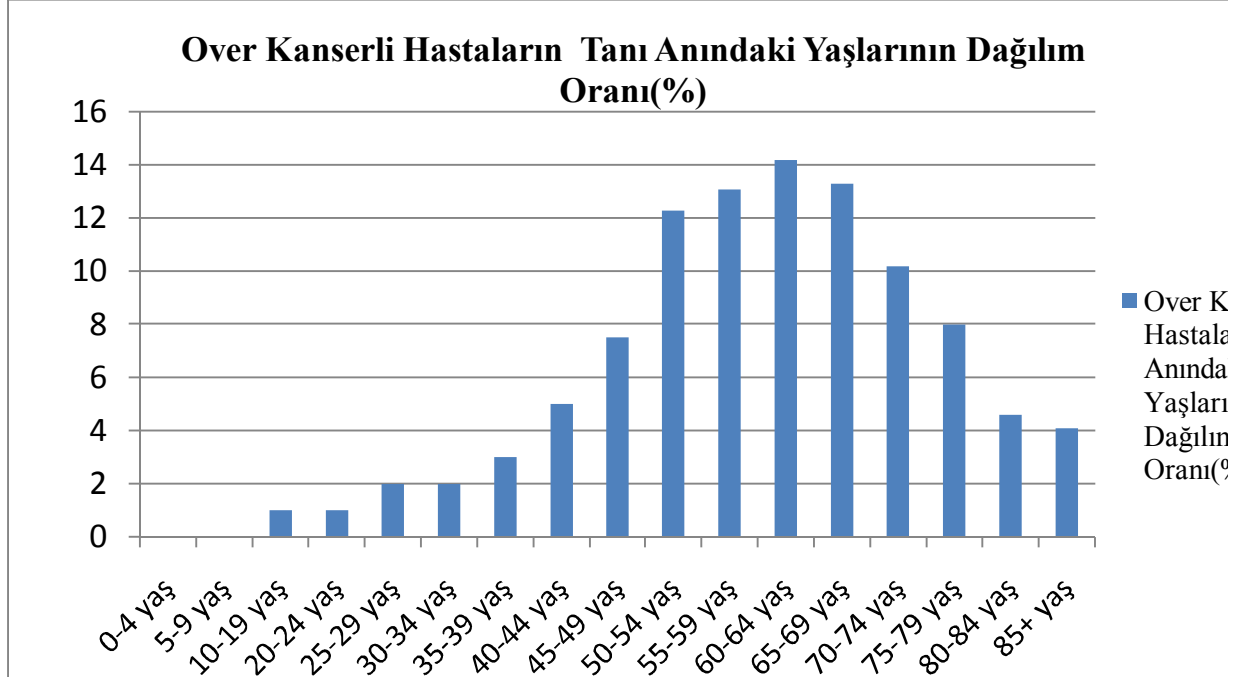
Struma Ovarii: Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir (kistik teratomların %1'i). Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. En sık 50-60 yaşlarında görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir (40).

Karsinoid Tümör: Çok nadir görülmektedir (<%1) ve literatürde bugüne kadar 50 civarında olgu bildirilmiştir. Genellikle tek taraflıdır, ancak diğer overde dermoid kist bulunabilir. Overlerin primer karsinoidleri, kesin tanı konulana kadar metastatik kabul edilmelidir. Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır ve metastaz yapmaz, metastatik olanlar ise hemen her zaman çift taraflıdır ve nüks riski fazladır. İnsular, trabekuler ve strumal tipleri vardır.

MALİGN OVARYAN KİTLELER

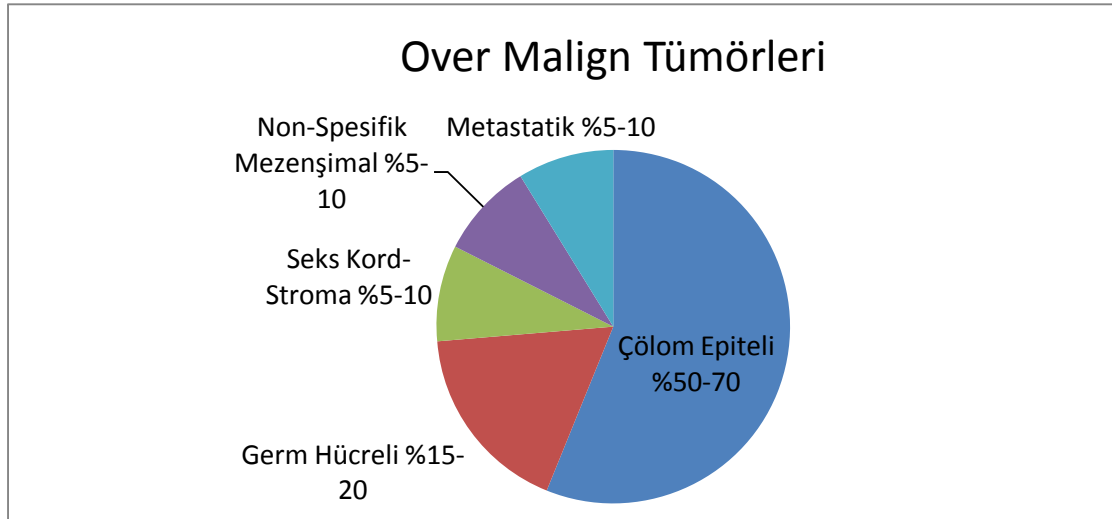
Yenidoğan bir kız çocuğunun yaşam boyu over kanserinden etkilenme riski 1/70'dir (%1,4) ve bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır (41).

ŞEKİL 1.Malign Over Tümörlerinin Yaşa Göre Dağılımı(42)



Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür (12). Her yaşta görülebildiği gibi puberte öncesi kızlar ve postmenopozal kadınların hastalığı olarak tanımlanabilir. Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken, perimenopozal dönemde bu oran %7'dir (43). Şekil 2 'de malign over tümörlerinin histopatolojik gruplarının dağılımı verilmiştir.

ŞEKİL 2.Malign Over Tümörlerinin Histopatolojik Gruplarının Dağılımı



TABLO 5.Malign Over Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırması

Malign Over Tümörleri	
Epitelyal Tümörler	Seröz
	Müsinöz
	Endometrioid
	Berrak Hücreli
	Transizyonel Hücreli
	Mikst
	İndifferansiye
Germ Hücreli Tümörler	Disgerminom
	Endomdermal Sinüs Tümörü
	Teratom
	*İmmatür
	*Matür
	*Özelleşmiş(Struma Ovari,Karsinoid vs.)
	Embriyonel Karsinom
	Poliembriyom
	Koryokarsinom
	Gonadoblastom
	Mikst Germ Hücreli
Seks Kord-Stromal Tümörler	Granulosa Hücreli
	Sertoli-Leydig Hücreli
	Gynandroblastom
Metastatik Over Tümörleri	Meme
	Kolon
	Mide
	Endometrium
	Lenfoma

1)MALİGN EPİTELYAL OVER TÜMÖRLERİ

Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır.

Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çöломik epitelyum kaynaklıdır. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu indifferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamaz ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözleendiği üçüncü bir grup 'borderline tümörler' olarak incelenirler.

Borderline Over Tümörleri: Tüm over malignitelerinin %10-20'sini oluşturmaktadırlar. İlk olarak Taylor tarafından 1929'da tanımlanmalarına rağmen ancak 1970'lerde FIGO ve WHO sınıflamalarına dahil edilen borderline over tümörleri, invaziv over tümörlerine göre daha yavaş seyir gösterirler, daha erken yaşlarda görülürler, sağ kalım daha uzundur ve geç rekürrens gösterirler. İdeal tedavi yaklaşımı henüz kesinleşmemişse de genç hastalarda en uygun yaklaşım fertilite koruyucu cerrahidir. Postoperatif tedavi konusu ise hala tartışmalıdır. Şu an için postoperatif herhangi bir tedavinin faydasını kesin olarak gösteren bir çalışma yoktur (44).

Borderline over tümörlerine histopatolojik bir sınıflama yapıldığında seröz tip en sık görülür, müsinöz tip ikinci sırada gelmektedir. Diğer tipler daha nadirdir. Bilateral olma olasılığı tümörün hücre tipine göre değişmektedir. Seröz borderline over tümörü yaklaşık %30-60 oranında bilateral görülür. Evre yükseldikçe bilateral olma oranı da artar. Müsinöz borderline over tümörü için bilateral olma olasılığı %10'dan fazla değildir. İki tip müsinöz borderline over tümörü vardır; intestinal tip(%85) ve endometriod tip (%15). Endometrioid tip borderline over tümörlerinin %30 sıklıkta endometrioizle ve %15 sıklıkla endometrial kanserle birliktelik gösterdiği akılda tutulmalıdır (44).

Borderline over tümörlerinde lenf nodu tutulumu görülebilirken, hematogen yayılım ve peritoneal kavitenin dışına yayılım çok nadirdir (47). Lenf nodu tutulumunun borderline over tümörlerinin prognozu üzerine etkileri yoktur. Bu bağlamda borderline over tümörlerinin cerrahi yönetiminde sistematik lenfadenektomi rutin olarak önerilmemektedir (44).

Seröz Epitelial Over Karsinomu: En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. 50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovaryan yayılım mevcuttur (45). Tümörlerin %50'sinden fazlası 15 cm çapı aşar. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze, kist cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Mikroskopik olarak hücreler tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. Olguların %80'i Psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler.

Borderline Seröz Epitelial Tümör: Tüm overyan seröz tümörlerin %10'unu oluşturur.

Müsinöz Epitelial Over Karsinomu: Over karsinomlarının %11'ni oluşturur. Çift taraflı olma ihtimali %8-10'dur ve ortalama çapları 16-17 cm'dir, ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan musinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir.

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

Endometrioid Epitelial Over Karsinomu: Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör %30-50 çift taraflıdır.

Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların %20-30' unda primer endometrial kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometriyum endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80 iken, overyan endometrioid kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur (45).

Seyrek olarak endometrioid kanser endometriozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir (45).

Borderline Endometrioid Tümörler: Histolojik olarak endometrial hiperplazi veya polip benzeri yapılar olan kalabalık glandüler komponentler içerirler.

Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Over Karsinomu: Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturur, %40 oranında çift taraflıdır. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebilirler. Hiperkalsemi ve hiperpreksi ile en sık birliktelik gösteren jinekolojik tümörlerdir (47).

Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri: Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır.

Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. İndiferansiye formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (47).

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

Mikst Tümörler: Birden fazla histolojik tipi barındırırlar. Seröz epitelyal komponentin bulunması prognoz açısından daha kötüdür.

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

2)MALİGN GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. Tablo 6' da germ hücreli over tümörlerinin histopatolojik alt tipleri verilmiştir.

TABLO 6. Germ Hücreli Over Tümörlerinin Histopatolojik Sınıflandırılması(48)

<u>GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ</u>
1.Disgerminom
2.Teratom
A)İmmatür
B)Matür
a)Solid
b)Kistik
-Dermoid Kist (Matür Kistik Teratom)
-Malign Dönüşüm Gösteren Matür Kistik Teratom
C)Monodermal/Yüksek Orana özelleşmiş Teratom
a)Struma Ovarii
b)Karsinoid
c)Struma Ovarii ve Karsinoid
d)Diğerleri
3.Endodermal Sinüs Tümörü
4.Embriyonel Karsinom
5.Poliembriyom
6.Koryokarsinom

Disgerminom: Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilselerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır (48). Gebelikte, seröz borderline over tümörleri ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir (49). Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatur teratom veya endodermal sinüs tümörleriyle birlikte olabilir ve bu olgularda prognozu daha malign olan diğer germ hücreli komponent belirler.

Bilateralite oranı %10-20 olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik karşı over tutulumu vardır (49). Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsityotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum hCG ve LDH seviyeleri yükselebilir. Olguların çoğunluğu tanı anında Evre Ia olup, %10-15'i Evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır.

Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü: Germ hücreli tümörler içerisinde %22 'lik oranla ikinci en sık tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5). Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. İstisnalar dışında tanıda ve daha sonra takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Olguların %71'i Evre I, %6'sı Evre II ve %23'u Evre III'tedir (50).

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

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

Koryokarsinom: Nadir görülür ve oldukça malign seyreder. 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. β HCG salgılar.

İmmatür Teratom: Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm ovaryan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar (48). Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatur eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatur nöral doku miktarına göre 1'den 3'e kadar grade'lenirler.

Mikst Germ Hücreli Tümörler: Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15' inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminomdur. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler (51).

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

3)SEKS KORD-STROMA KAYNAKLI MALİGN OVER TÜMÖRLERİ

Tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler, female hücre (granuloza 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. Sınıflandırılmaları Tablo 7'de verilmiştir.

Granuloza Hücreli Tümörler: Düşük grade'li malignitelerdir. Olguların ancak %2'sinde çift taraflıdır.

I. Erişkin Tip Granuloza Hücreli Tümörler: Granuloza hücreli tümörlerin %95'ini oluştururlar. Tümör çapı birkaç mm'den 20 cm'ye kadar değişebilir. Solid kıvamdadır, %5-8 oranında çift taraflı olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür.

Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır – Call Exner cisimciği. Genellikle ilk tanı anında Evre I tümörlerdir.

II. Jüvenil Tip Granuloza Hücreli Tümörler: Genellikle menarş öncesi kızlarda görülürler ve izoseksüel puberte prekoks ile birliktedirler. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür. Olguların çoğu Evre I'dedir.

TABLO 7.Malign Seks Kord-Stromal Tümörlerin Histolojik Sınıflandırılması(52)

<u>MALİGN SEKS KORD-STROMA KAYNAKLI OVER TÜMÖRLERİ</u>
1.Granuloza Stromal Hücreli Tümörler A)Granuloza Hücreli Tümörler 1)Erişkin Tip 2)Juvenil Tip B)Tekoma-Fibroma Grubu Tümörler 1)Tekoma 2)Fibroma/Fibrosarkom 3)Sınıflandırılmayan 2.Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler A)İyi Differansiye 1)Sertoli Hücreli Tümörler 2)Sertoli-Leydig Hücreli Tümörler 3)Leydig Hücreli Tümörler B)Orta Derecede Differansiye C)Az Differansiye D)Heterolog Elemanlar İle Birlikte 3.Gynandroblastom

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

Leydig Hücreli Tümörler: Oldukça nadir görülürler ve %80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya non-fonksiyoneldirler (52). Her yaşta görülebilirler ancak postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanırlar. Genellikle tek taraflı, 5 cm’den küçük tümörlerdir.

Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler: Tüm over tümörlerinin %0,2-0,5’ini oluştururlar. Düşük malignite potansiyeline sahiptirler ve olguların %75’i 40 yaşın altındadır. İyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgrupları vardır.

4)OVERİN METASTATİK TÜMÖRLERİ

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

Gastrointestinal (GİS) kaynaklı, nonneoplastik sellüler stroma içerisinde yer alan taşlı yüzük görünümü içeren karsinomlar “Krukenberg Tümörü” olarak isimlendirilir. Metastatik over kanserlerinin %50’si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan

kanserlerden daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

OVER KANSERİNDE PROGNOSTİK 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 (53). Diğer prognostik faktörler Tablo 8'de verilmiştir.

TABLO 8.Over Kanserinde Prognostik Faktörler

OVER KANSERİNDE PROGNOSTİK FAKTÖRLER
-Evre -Grade -Tümör Özellikleri *Histolojik tip (Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler için) *DNA ploidi *p53 over ekspresyonu *BRCA1 mutasyon taşıyıcıları -Hasta özellikleri *Yaş *Performans durumu *Rezidüel hastalık volümü -Kemoterapiye verilen yanıt -“Second look” laparotomi sonucu -Preoperatif CA-125 seviyesi

Over kanserinde “overall” sağkalım %40'dır (54). Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir (55). Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)'nın 1988'de önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (Tablo 9).

Tümör grade'i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir (56). Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir, bu tiplerde ise prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür (55).

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 (57,58).

TABLO 9. Over Kanseri FİGO Evrelemesi (FİGO 1988)

<u>FİGO</u> <u>EVRE</u>		<u>TNM</u>
	Primer Tümör varlığı değerlendirilemedi.	TX
Evre 0	Primer Tümör varlığına kanıt yok.	T0
Evre 1	Primer Tümör Overe sınırlıdır.	T1
	1A Tümör bir overe sınırlı, assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt	T1A
	1B Tümör iki overe sınırlı, assit yok. Overlerin yüzeyinde tümör yok, kapsüller intakt	T1B
	1C* Tümör Evre 1A yada 1B, ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör (+) ,ya da kapsüller rüptüre, ya da malign hücre içeren assit var,ya da peritoneal lavaj(+)	T1C
Evre 2	Tümör bir ya da iki overi etkilemiş. Pelvik Yayılım var.	T2
	2A Uterus ve/veya tubalar etkilenmiş ya da bunlara metastaz var.	T2A
	2B Diğer pelvik organlara yayılım var.	T2B
	2C* Tümör evre 2A ya da Evre 2B, ancak bir/iki over yüzeyinde; ya da kapsüller rüptüre; ya da malign hücre içeren assit var; ya da peritoneal lavaj (+)	T2C
Evre 3	Tümör bir ya da iki overi etkilemiş, pelvis dışında retroperitoneal implantlar var ve/veya pozitif retroperitoneal ya da inguinal lenf nodu. Yüzeysel karaciğer metastazı evre 3 kabul edilir. Tümör gerçek pelviste sınırlı, ancak histolojik olarak gösterilmiş ince barsak ya da omentuma malign yayılım.	T3 ve /veya N1
	3A Tümör gerçek pelviste sınırlı, negatif lenf nodu, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton üzerine mikroskopik yayılım.	T3A
	3B Tümör bir ya da iki overde, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyinde çapı 2 cm'yi geçmeyen implantlar var. Lenf nodu (-)	T3B
	3C Abdominal İmplantların çapı >2 cm ve/veya pozitif retroperitoneal ya da inguinal lenf nodu.	T3C Ve/veya N1
Evre 4	Tümör bir ya da iki overde, uzak metastaz var. Sitolojik testi (+) bulunan plevral efüzyon Evre 4 olarak sınıflandırılır. Parenkimal karaciğer metastazları evre 4 'tür.	M1

*Evre 1C ve 2C'de, değişik kriterlerin prognoz üzerine etkisinin araştırılabilmesi için, kapsülün rüptür şekli ve malign hücrelerin nasıl elde edildiğinin bilinmesinde yarar vardır:

Kapsül rüptüre:	1.Kendiliğinden 2.Cerrah tarafından	
Malign Hücrelerin Elde Edilişi	1.Peritoneal lavaj 2.Assit	

ADNEKSİYAL KİTLELERDE TANI

1)ÖYKÜ

Over kanserinde hastaların 2/3'ünün ancak ileri evrede tanı almalarının başlıca sebebi özgün olmayan bazı şikâyetler dışında bu tümörlerin belirtisiz olmalarıdır.(Tablo 10)

TABLO 10. Over Kanserinde Belirtiler(59)

Belirtiler	Görülme Sıklığı
Gaz, erken doyma, karında ve pelviste basınç hissi	%46
Ağrı	%38
Yorgunluk	%29
Sık İdrar yapma, idrarda yanma,acil idrara çıkma isteği	%18
Kabızlık	%18
İştahsızlık	%15
Bulantı	%12
Diğer Şikâyetler	%31

Over kanseri tanısı alan hastaların yaklaşık %7'sinde aile hikâyesi bulunmaktadır. Bir veya iki etkilenmiş akrabası olanlarda, over kanseri riski bazal değer olan %1,6'dan %5-7'ye yükselir(3-6 kat artış) (60).

Kalıtsal over kanserine yatkınlık belirlenen en az iki ayrı grup saptanmıştır ve aile ağacı incelemelerinde kalıtımın değişken penetranslı otozomal dominant olduğu görülmüştür:

1.BRCA-1 (17q) ve BRCA-2 (13q) mutasyonları (bu grup 'bölgeye özgü' over kanseri ve meme-over kanseri sendromlarını içermektedir)

2.Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) Sendromu

BRCA1 taşıyıcılarında over kanserine yakalanma olasılığı genel popülasyona göre 60 kat, BRCA2 taşıyıcılarında 30 kat (75); HNPCC sendromunda 13 kat artış saptanmıştır (61).

Bu yüzden hastanın aile hikâyesi özenle sorgulanmalıdır, özellikle birinci ve ikinci derece akrabalarda 50 yaş öncesi over ve meme kanseri, erkekte meme kanseri, kolorektal kanser varlığı önemlidir.

Over kanseri şüphesi ile değerlendirilen hastanın kişisel malignite öyküsü sorgulanmalıdır. Over kanseri olan hastaların %4,7'sinde hastalık öncesinde meme kanseri saptanmıştır ve iki tanı arasındaki geçen zaman ortalama 104 aydır (62). Over kanserinin beraberinde en sık meme kanseri görülmektedir. Over kanseri jinekolojik kanserler arasında en sık endometrium kanseri ile birlikte izlenir (%1-6) (63).

Adneksiyal kitleli hastada infertilite öyküsü ve ilişkili durumlar sorgulanmalıdır. İnfertilite over kanseri açısından bir risk faktörü olarak kabul görse de, fertilite ilaçlarının over kanseri etiyojisindeki rolü aydınlık kazanmamıştır (64). Polikistik Over Sendromu (PKOS) bazı çalışmalara göre over kanseri riskini 2,5 kat artırmaktadır. Bu durum, yüksek endojen gonadotropin seviyelerinin, ovaryen steroidogenezi tetikleyerek, hücre proliferasyonu ve habis dönüşümü meydana getirmesine bağlanmaktadır (65). Endometriozis, berrak hücreli veya endometrioid over tümörleri için öncü lezyon olabilir ve epitelyal over kanseri riskini artırmaktadır. En sık berrak hücreli tümörlerle beraber endometriozis görülür (%39,2), endometriozis ile birlikteliği olan diğer tümörler arasında endometrioid (%21,1), seröz (%3,3), müsinöz tip (%3) izlenmektedir (66).

Oral kontraseptiflerin over kanserinden koruyucu etkisi bir yıl kullanım sonrası meydana gelmektedir. Beş yıl ve daha uzun kullananlarda koruma oranı %50'den fazladır ve bu durum ilaç bırakıldıktan sonra da devam etmektedir. Oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi kalıtsal over kanseri taşıyıcılarında da gözlenmektedir (67). Bunun yanı sıra tüp ligasyonu ve histerektominin over kanseri riskini azalttığı iddia edilmektedir (68).

2)PELVİK MUAYENE

Pelvik muayene ile asemptomatik 10,000 kadından ancak birinde over kanseri tanısı konulabilmektedir, ancak yine de pratik bir yöntem olduğundan ve değerli bilgiler verdiğinden rutin olarak uygulanmalıdır.

Bimanuel pelvik muayene genel anestezi altında yapılsa dahi adneksiyal kitle tanısında rolü sınırlıdır. Bimanuel pelvik muayenenin, adneksiyal kitle tanısında duyarlılığı %15-36, özgüllüğü %26-69 olarak hesaplanmıştır (20). Özellikle vücut kitle indeksi 30 kg/m²'nin üzerinde ve uterusu büyük olan hastalarda değerlendirme yetersiz olmaktadır (69).

Adnekslere ait kötü huylu tümör ile birlikte en sık gördüğümüz özellikler fıkse kitle, kitlede düzensiz sınırlar, kitlenin katı içerikli olması, kitle yüzeyinde nodülarite, kitlenin çift taraflı yerleşimli olması ve birlikte asit varlığıdır. Fakat özellikle menopo  öncesi dönemdeki kadınlarda endometriozis, kronik pelvik enfeksiyon, kanamalı korpus luteum, uterin leiomyomlar gibi bazı selim durumlar da bu nitelikleri taşıyabilir. Batın muayenesinde ele gelen kitle ve assit varlığı malignite açısından şüphe doğurur.

3)TÜMÖR BELİRTEÇLERİ

Klasik anlamda belirli bir tümör veya çevresindeki dokular tarafından salgılanan ve dolaşımda ölçülebilir miktarda bulunan biyolojik maddelerdir. İdeal bir tümör belirtecinden sadece tümör tarafından üretilmesi, ölçülebilir seviyelerde salgılanması, tümör kitlesi ile de ersel bağıntı göstermesi ve düşük maliyetli olması beklenmektedir. Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz yoktur.

CA-125: Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin   lomik epiteli, amnion sıvısı, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgıda bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80’inde saptanmaktadır (70). Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyi artmaktadır (Tablo 11). Normalin  st sınırını açan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin %1’inde, iltihabi hastalıkların %6’sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin %28’inde ve epitelyal over tümörlerinin % 80’inde gözlenmektedir (71).

CA-125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü:

- 1) Pelvik / adneksial kitlenin değerlendirilmesi
- 2)Epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahisi sonrası tedavisinin izlemi
- 3)Negatif “second look”laparotomi yönünden öngörüde bulunulması
- 4)Tedavi sonrası nüksün belirlenmesinde yardımcı olması

Tuxen ve arkadaşlarına göre (72), CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların % 10-20’sinde, Evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır. Bu nedenle serum CA-125 düzeyinin over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılması güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir (72).

CA-125'e benzer iki adet tümör belirteci daha, CA 19-9 ve CA 15-3, mevcuttur. Ancak etkinlikleri CA-125'e göre çok düşük olduğundan CA-125'e yardımcı, ek tümör belirteçleri olarak değerlendirilmektedir.

TABLO 11. Ca-125 Yüksekliğine Neden Olabilen Durumlar (73)

	Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik Olmayan Nedenler
Benign Durumlar	Akut PID Adenomyozis Benign Ovaryan Neoplaziler Endometriozis (%54)* Fonksiyonel Over Kisti Meigs Sendromu Menstruasyon Overyan Hipersitümlasyon Açıklanamayan İnfertilite Myoma Uteri (%4)* Gebeliğin İlk 12 haftası (%16)*	Akut Hepatit Akut Pankreatit Kronik Karaciğer Hastalığı Siroz (%70)* Kolit Konjestif kalp Yetmezliği Kontrolsüz Diabet Divertikülit Mezotelyoma Malignite Dışı assit Perikardit (%70)* Pnomoni Poliarterteritis Nodosa(PAN) Postoperatif Ödem Renal Hastalık Sistemik Lupus Eritematozus(SLE)
Malign Durumlar	Endometrium Ca Tuba Ca	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolonorektal kanserler Pankreas Kanseri Plevra ve Periton Metastazları

*Parantez içerisinde Ca-125'in > 35 U/ml saptanma yüzdeleri verilmiştir.

CA-15-3: Glikoprotein yapısındadır. Tüm over kanseri vakalarında %50-78 kadarında artmış bulunurken, Evre I-II hastaların %20'sinde yükselir. Müsinöz tümörlere oranla non-müsinözlerde daha sık yükselir (%70-90). Ca-125 ile beraber kullanıldığında over kanseri yakalama duyarlılığı %90'lara yükselir (74).

CA-19-9: Lewis A kan grubu antijeninin bir parçasıdır ve karbonhidrat yapısına sahiptir. CA-19-9 değeri gebelik ve sigara kullanımından etkilenmez. Epitelyal over kanseri olan hastaların %17-50 kadarında yüksek bulunur. Bu oran müsinöz tümörlerde %80'e ulaşırken, müsinöz olmayan tümörlerde %25'e düşer (74).

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

Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır (75).

Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP seviyesi ile tümör evresi arasında ilişki vardır. Cerrahi öncesi ve sonrasında AFP seviyelerinin takibi cerrahi tedavinin yeterliliğini, tıbbi tedavinin etkinliğini, metastazların var olup olmadığını ve nüks varlığını göstermektedir. Bu iki nadir tümör dışında AFP seviyeleri primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artabilir (75).

İnsan-Koryonik Gonadotropini(HCG): Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır (76).Tablo 12'de Ovaryan Germ Hücreli tümörlerde kullanılabilen tümör belirteçleri özetlenmiştir.

TABLO 12.Ovaryan Germ Hücreli Tümörlerde Tümör Belirteçleri

HİSTOLOJİK TİP	AFP	HCG	LDH	Ca-125	Ca 19-9	SCCA*
Disgerminom	-	±	±	±	-	-
Endodermal Sinüs Tümörü	+	-	±	±	-	-
İmmatür Teratom	±	-	-	±	±	-
Koryokarsinom	-	+	-	±	-	-
Embriyonel Karsinom	±	+	-	±	-	-
Squamos Hücre Karsinomlu Matür teratom	-	-	-	-	±	±
Mikst Tümörler	±	±	-	±	-	-

*SCCA:Squamos Cell Carcinoma Antigen

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Bir onkofetal antijendir. Over, mide ya da kolonun müsinöz adenokarsinom olgularında artmaktadır. Ancak over tümörlerinin tanı ve takibinde yeterli değildir. Yüksek serum CA-125 düzeyi varlığında tanı genellikle epitelyal over kanseri olsa da mide ve kolonun adenokanserleri, ileri metastatik evrelerinde over kanserini taklit edebileceğinden seviyesi mutlaka saptanmalıdır (53).

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 (77). LPA seviyelerindeki bu artış, overin epitelyal kanserleri ile sınırlı gözükmemektedir. Ayrıca, over kanserli olguların asit sıvılarında

da saptanmaktadır. Over kanseri patofizyolojisinde LPA metabolizmasında değişiklikler olduğu ve bu nedenle düzeylerinin arttığına inanılmaktadır. LPA reseptörlerinin de over kanseri tedavisinde hedefe yönelik geliştirilecek ilaçlar açısından önemli olabileceği belirtilmektedir (78).

Laktat Dehidrogenaz İzoenzim 1 (LDH-1): LDH, beş izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar içinde LDH-1 tümör belirteçliği açısından önemli gözükmemektedir. Overin germ hücreli tümörlerinde %88 oranında yüksek bulunmaktadır. Disgerminomlu hastalarda bu oran %95'e çıkmaktadır (73).

4)GÖRÜNTÜLEME YÖNTEMLERİ

BT, MRI ve PET adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak USG'ye göre pahalıdır ve kolay uygulanabilen yöntemler değillerdir. Over tümöründen kuşkuilanılan bir olguda tanı için ilk olarak USG kullanılmaktadır.

BT, halen over kanserinin evrenmesi, ilerlemiş endometrial adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir (79).

MRI'nin pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir. MRI, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguları takiben kitlenin karakterizasyonu açısından problem çözücü bir teknik olabilir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takip amaçlı da kullanılabilir.

PET, rekürren hastalığı tespit etmede BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir (80).

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 (13), MRI'nin adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır. Grab ve arkadaşlarının çalışmasında ise (14), USG'nin MRI ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade edilmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceği belirtilmektedir. Fenchel ve arkadaşları (81), PET,

TVUSG, RDUSG ve MRI yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TVUSG'yi diğer yöntemlere göre daha duyarlı, ancak özgüllüğü düşük bir yöntem olarak bulmuşlardır. Yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın, hem özgüllüğün hemde doğru tanı koyma oranının arttığını ifade etmişlerdir(81).Tablo 13'de adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde farklı görüntüleme yöntemleri; duyarlılık, özgüllük, PPD ve NPD değerleri verilerek karşılaştırılmıştır.

TABLO 13.Adneksial Kitlelerde Farklı Görüntüleme Yöntemlerinin Karşılaştırılması (81)

Görüntüleme	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD
PET	58	76	25	93
TVUSG	92	60	24	98
MRI	83	84	42	97
PET+TVUSG+MRI	92	85	46	99
TVUSG'DE MI$\geq$5	98	81	41	99
PI<1	52	77	28	90
RI<0,4	22	86	22	86

PET: pozitron... Kısaltmaların açılımı

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntem ultrasonografidir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir (10). Bazı çalışmalarda, RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir (11).

MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ (RMI)

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

Ayrımın 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 (16). Oysaki rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir

ve sağkalımda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir (17,18). Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır.

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

Jacobs ve ark'ı 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılacak ve ultrason skoru, serum CA-125 ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignite risk indeksini (RMI) geliştirmişlerdir. Bu parametreler ayrı ayrı ele alındığında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında duyarlılık ve özgüllükleri Tablo 14'de verilmiştir. Bu araştırmacılara göre menopoz durumu, ultrason skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignansi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde bulunmamaktadır. Yaş için aynı anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirilen RMI'nin, bu üç ayrı parametre ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu hesaplamışlardır(9)(Tablo 14).

TABLO 14. Yaş, Menopozal Durum, Ultrason Skoru ve CA-125 Seviyelerinin Adneksiyal Kitlelerin Malign-Benign Ayrımında Duyarlılık ve Özgüllükleri.(9)

TEST	DUYARLILIK		ÖZGÜLLÜK	
	%	(%95 CI)	%	(%95 CI)
YAŞ				
40	90,5	(77,4-97,3)	27,7	(19,5-37,9)
50	78,6	(63,2-89,7)	53,5	(43,7-64,0)
60	54,8	(38,7-70,2)	75,2	(65,3-83,1)
70	16,7	(7,0-31,4)	96	(90,1-98,9)
POSTMENOPOZAL	78,6	(63,2-89,7)	52,5	(42,3-62,6)
ULTRASON SKORU				
1	100	(91,4-100)	46,9	(36,8-57,3)
2	70,7	(54,5-83,9)	82,7	(73,7-89,6)
SERUM CA-125(U/ml)				
30	81,0	(65,9-91,4)	75,2	(65,5-83,3)
50	66,7	(50,5-80,4)	94,1	(87,5-97,9)
70	61,9	(45,6-76,4)	98,0	(93,0-99,8)
90	57,1	(41,0-72,3)	99,0	(94,6-100)

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:

USG Bulguları

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

USG Skoru; Bulgular izlenmezse U=0, Biri varsa U=1, ≥ 2 varsa U=3

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 ark'nın çalışmasından çok farklı bir sonucu ortaya koyamadığını göstermişlerdir (82,83,84) (Tablo 15).Tablo 15'de Jakobs ve ark'nın (RMI 1), Tingulstad ve Ark'nın (RMI 2 ve RMI 3) tanımladığı 3 farklı RMI formülünün farklı cut-off değerlerinde sensitivite,spesifite,PPD ve NPD'leri verilmiştir.

TABLO 15. Üç farklı RMI'nin Farklı Eşik Değerlerinde Duyarlılık, Özgüllük, PPD ve NPD Açısından Karşılaştırılması.(84)

	Duyarlılık(%)			Özgüllük(%)			PPD(%)			NPD(%)		
RMI Cut-Off	RMI 1	RMI 2	RMI 3	RMI 1	RMI 2	RMI 3	RMI 1	RMI 2	RMI 3	RMI 1	RMI 2	RMI 3
25	91	94	94	51	44	49	76	74	76	78	80	82
50	81	82	82	62	60	62	78	78	78	65	66	67
80	80	81	81	67	62	67	80	78	81	66	65	67
100	80	93	81	75	80	75	84	80	84	68	67	69
125	78	81	80	80	69	80	87	82	87	69	68	70
150	77	74	78	84	75	84	89	84	89	69	67	70
200	73	76	74	91	82	91	93	88	93	67	67	68
250	67	73	68	91	87	91	93	91	93	62	66	62
300	65	70	66	95	87	95	95	90	95	61	63	62
350	62	68	63	95	91	95	95	93	95	60	62	66
400	61	67	62	95	91	95	95	93	95	59	62	60

***RMI 1 (Jacobs ve Ark. 1990)** = $U \times M \times CA_{125}$, USG bulgularından hiçbirisi izlenmezse $U = 0$, bir USG bulgu izlenirse $U = 1$, ≥ 2 veya daha fazla USG bulgusu izlenirse $U = 3$; hasta premenopoz $M = 1$, postmenopoz $M = 3$. ~~Ca-125 sonucu formüle direkt uygulanır.~~

RMI 2 (Tingulstad ve Ark. 1996) = $U \times M \times CA_{125}$, USG bulgularından hiçbirisi izlenmezse veya bir tanesi izlenirse $U = 1$, 2 veya daha fazla USG bulgusu izlenirse $U = 4$; hasta premenopozsa $M = 1$, postmenopozsa $M = 4$. ~~Ca-125 sonucu formüle direkt uygulanır.~~

RMI 3 (Tingulstad ve Ark. 1999) = $U \times M \times CA_{125}$,USG bulgularından hiçbirisi izlenmezse veya bir tanesi izlenirse $U = 1$, 2 veya daha fazla USG bulgusu izlenirse $U = 3$; hasta premenopozsa $M = 1$, postmenopozsa $M = 3$. ~~Ca-125 sonucu formüle direkt uygulanır.~~

Jacobs ve arkadaşları RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayrımı yapılabilmekte; RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0,15 katı kadar olmaktadır. Jacobs ve arkadaşları, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağkalımın artması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir (9).

RMI'nın Klinikte Kullanımı

RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), postmenopozal kadınlardaki adneksial kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde RMI'nin kullanılmasını önermektedir. Bu yöntemi kullanarak adneksiyal kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılarak hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (7) (TABLO 16'da RMI skorlarına göre risk grupları ve kanser riskleri verilmiştir).

TABLO 16. RMI Kullanılarak Olguların Gruplara Ayrılması Ve Kanser Riski(86)

RMI	RİSK GRUBU	OLGULAR(%)	KANSER RİSKİ(%)
0-25	Düşük	40	<3
25-250	Orta	30	20
>250	Yüksek	30	75

Düşük riskli grup: Kanser riski %3'ten az

-Jinekoloji kliniklerinde takip edilebilir.

-Serum CA-125 seviyesi <30 ve çapı 5 cm.'den küçük basit kisti olan olgular konservatif olarak izlenebilir.

-Konservatif izlenen hastalar her dört ayda bir TVUSG ve serum CA-125 ile yeniden değerlendirilmelidir.

-Eğer kist herhangi bir değişiklik göstermiyor ve hasta cerrahi tedavi istiyorsa laparoskopik ooforektomi uygulanabilir.

Orta riskli grup: Kanser riski yaklaşık %20

- Jinekolojik onkoloji kliniklerinde takip edilmelidir.
- Laparoskopik ooforektomi seçilmiş olgularda uygulanabilir.
- Malignite lehine bir bulgu olursa, hasta, jinekolojik onkoloji merkezine tam evreleme cerrahisi için yönlendirilmelidir.

Yüksek riskli grup: Kanser riski %75'ten fazla

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

YÖNTEM VE GEREÇ

Çalışmamız, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen postmenopozal hastalarda RMI'nin hesaplanarak, postoperatif final histopatoloji sonucu ile karşılaştırılması ve RMI'nin postmenopozal hastalarda adneksiyal kitlelerin yönetimindeki yerinin tartışılması amacı ile planlandı.

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 24.06.2011–31.12.2011 tarihleri arasında başvuran ve adneksiyal kitle saptanan 50 postmenopozal olgu çalışmaya alındı. Tüm olguların yaş, parite, öykü, pelvik ve fizik muayene bulguları ile özgeçmiş, soygeçmiş ve laboratuvar özellikleri kayıt edildi. Tüm olguların serum CA-125 seviyesi, menopo ve ultrason skorları preoperatif olarak aynı kişi tarafından değerlendirildi ve kaydedildi.

Daha önceden bilinen overyan malignensi öyküsü olan olgular çalışmaya dâhil edilmedi. Histerektomize adneksiyal kitleli hastalarda ise 50 yaş üstü olan hastalar çalışmaya dâhil edildi.

Serum CA-125 seviyesi, venöz kandan Cabos E 601 analizör sisteminde Elecsys 341 kitleri ile elektro-kemi luminisans tekniği ile saptandı.

Olguların menopozal durumu skorlanırken tüm hastalar postmenopozal grupta olduğu için 3 puan verildi. Hastaların postmenopozal olarak nitelendirilebilmesi için 1 yıl amenore öyküsü veya histerektomize hastalarda 50 yaş üstü olma şartı arandı.

Ultrasonografik incelemede Medison Sonoace X8 3,75 Mhz konveks abdominal ve 5 Mhz'lik vajinal probları kullanıldı. Bütün olgular aynı kişi tarafından değerlendirildi. Ultrasonografik incelemede Jacobs ve ark'nın önerdiği skrolama sistemi kullanıldı. Multilokülerite, bilateralite, solid alan varlığı, intraabdominal metastaz düşündürecek bulgu varlığı ve batında assit varlığı araştırıldı ve her biri için bir puan verildi. Ultrason skoru (U), bu kriterlerden hiçbirini taşımayan kitleler için 0; birini taşıyanlar için 1; 2 ve daha fazla kriteri taşıyanlar için 3 olarak hesaplandı.

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

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

Tümörler, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) tanımlamalarına göre sınıflandırıldı (85) ve malign tümörler FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre evrelendirildi (26).

Nicel verilerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Normal dağılım gösteren verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde gösterildi. Normal dağılım göstermeyen verilerin gruplara göre karşılaştırılmasında ise Mann Whitney U testi kullanıldı ve tanımlayıcı istatistikler medyan (25-75 persantil) biçiminde gösterildi. Nitel verilerin analizinde ki-kare testi kullanıldı. Serum CA-125 ve RMI değişkenleri için benign ve malign grupları ayırmada en uygun cut-off değerinin belirlenmesinde ROC analizi kullanıldı. $p<0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Duyarlılık (sensitivite) malign olgulardaki pozitif test sonuçlarının yüzdesini; özgüllük (spesifisite) benign olgulardaki negatif test sonuçlarının yüzdesini; pozitif prediktif değer (PPD) pozitif test sonucu elde edilen malign olguların yüzdesini ve negatif prediktif değer (NPD) negatif test sonucu elde edilen benign olguların yüzdesini ifade etmektedir.

Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

OLGULAR

TABLO 17. Olguların Ad Soyad, Yaş, Frozen Sonucu, Final Histopatolojik Tanı, Serum CA-125, Ultrason skoru (U), RMI Değerlerinin Tam Listesi CA-125 lerin, sonraina gerek yok

Hasta No	Yaş	USG Skoru	Ca-125 (IU/ML)	RMI	Frozen Sonucu	Final Histopatoloji
1.G.U.	55	3	352	3168	Malign	Seröz Papiller Karsinom
2. F.K.	47	1	9,2	27,7	Benign	Seröz Kistadenom
3. E.T.	70	1	5,2	15,6	Benign	Seröz Kistadenom
4.A.G.	60	1	65,4	196	Benign	Endometrioma
5.H.A.	55	3	55,2	496	Malign	Seröz Papiller Karsinom
6.M.G.	58	1	16,8	50,4	Borderline	Borderline Seröz Kistadenofibrom
7.E.A.K.	77	3	24,4	219	Malign	Granulosa Hücreli Tümör
8.K.D.	71	3	79,1	711	Malign	İmmatür Teratom
9.D.G.	75	3	13,4	120,6	Benign	Seröz Kistadenom
10.T.K.	62	1	5,3	15,9	Benign	Seröz Kistadenofibrom
11.F.G.	62	3	14,6	131,4	Benign	Seröz Kistik Folikül
12.A.G.	60	3	48,2	433	Malign	Seröz Adenokarsinom
13.S.Y.	42	1	125	375	Benign	Fibroadenom
14.N.D.	52	1	4,9	14,7	Malign	Granulosa Hücreli Tümör
15.S.S.	62	3	261	2349	Malign	Berrak Hücreli Karsinom
16.H.G.	51	3	20,2	181,8	Malign	Karsinoid Tümör
17.H.S.	68	3	52,1	468	Malign	Seröz Karsinom
18.H.Z.	60	1	33,3	99,9	Benign	Seröz Kistadenom
19.Z.Ö.	59	3	44	396	Yok	Tubaoveryan Abse
20.A.G.	67	1	8,3	24,9	Benign	Seröz Kistadenom
21.R.C.	75	1	10,2	30,6	Benign	Basit Tubal Kist
22.B.G.	60	1	31,8	95,4	Seröz BOT	Seröz BOT

23.H.T.	72	1	9,2	27,6	Benign	Basit Tubal Kist
24.N.D.	48	3	45,1	405	Malign	Seröz Kistadenokarsinom
25. F.S.	63	1	3,6	10,8	Benign	Basit Folikül Kisti
26. F.T.	53	1	11,8	35,4	Benign	Matür Kistik Teratom
27.H.T.	56	1	11,9	35,7	Benign	Fibroma
28.S.E.	77	3	5,9	53,0	Benign	Müsinöz Kistadenom
29.D.T.	49	1	4,2	12,7	Benign	Benign Sitoloji (Sağ Overyan Kist İçeriği)
30.N.K.	46	1	13,5	40,5	Malign	Granulosa Hücreli Tümör
31.D.K.K.	59	3	45,7	411	Malign	Malign Epitelyal Tümör
32.N.M.	45	1	20,3	20,3	Yok	Basit Over Kisti
33.N.Ü.	56	3	44,8	403,2	Malign	Seröz Adenokarsinom
34.G.E.	55	3	4,8	43,2	Benign	Basit Overyan Kist
35.G.A.	51	1	14,4	43,2	Yok	Leimyom Nodülü
36.N.S.	75	1	8,1	24,4	Benign	Basit Overyan Kist
37.N.Y.	64	1	6,7	20,2	Benign	Basit Overyan Kist
38.E.S.	66	3	317,4	2856	Malign	Seröz Karsinom
39.A.E.	51	1	25,0	75,0	Benign	Matür Kistik Teratom
40.A.Y.	66	3	413,8	1241	Malign	Seröz Karsinom
41.G.A.	75	1	12,7	38,2	Benign	Basit Overyan Kist
42.F.C.	48	3	535,4	4816	Malign	Orta Derece Differansiye Adenokarsinom
43.S.D.	52	1	9,2	27,7	Benign	Endometriozis
44.M.O.	64	1	67,8	67,8	Benign	Leimyom Nodülü
45.A.N.	52	1	7,7	23,2	Müsinöz BOT	Müsinöz Kistadenom
46.N.K.	49	3	1853	16677	Malign	Berrak Hücreli Karsinom , Endometriozis
47.R.M.	55	1	20,1	60,4	Benign	Epidermoid Kist
48.H.K.	49	1	6,4	19,2	Benign	Matür Kistik Teratom
49.A.Ü.	69	1	9,7	29,1	Benign	Dermoid Kist

50.F.D.	55	3	104,9	944	Malign	Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör
---------	----	---	-------	-----	--------	--

BOT: Borderline over tümörü

BULGULAR

Histopatolojik sonuçlara göre 30(%60) benign, 2(%4) borderline ve 18(%36) malign kitle incelendi. Borderline tümörlerde cerrahi yaklaşım malign tümörlere benzer olduğundan, borderline tümörler malign tümörler grubunda incelenecektir.

Benign adneksiyal kitleli olguların yaşları 42-77 arasında ve ortalama yaş 60,2 idi. Malign olguların yaşları 46-77 arasında ve ortalama yaşları 58,1 idi. İki grup arasında anlamlı fark olmadığı görüldü($p>0.05$) (Tablo 18).

TABLO 18.Benign ve Malign Olguların Ortalama Yaşları

	Olgu Sayısı	Yaş Ortalaması $\pm$ Standart Sapma	Yaş aralığı
Benign	30	60,2 $\pm$ 10,1	42-77
Malign	20	58,1 $\pm$ 8,3	46-77
Tüm Olgular	50	59,4 $\pm$ 9,4	42-77

Benign adneksiyal kitleli olguların içerisinde non-neoplastik kitlelerden Basit ovaryan Kist 8(%27) adet ile en sık gözlenirken, Basit Tubal Kist 2 adet (%7),Endometrioma 2 adet (%7),Tubaovaryan Abse 1 adet(%3) izlenmiştir (Tablo 19).

Neoplastik kitlelerden en sık seröz kistadenom (5 adet-%17) izlendi. Sonrasında sırasıyla matür kistik teratom(4 adet-%13) ,Müsinöz Kistadenom(2 adet- %7),Seröz Kistadenofibrom(1 adet-%3),Fibroadenom(1 adet-%3),Fibroma (1 adet-%3), Leiomyom(1 adet-%3),Epidermoid Kist(1 adet-%3) izlendi (Tablo 19).

Adneksiyal kitle oluşturan benign hadiselerin başında Basit Ovaryan Kist 8(%27) adet ile ilk sırayı almaktadır.

TABLO 19.Benign Kitlelerin Histopatolojik Dağılımı

HİSTOPATOLOJİK TANI	n	BENİGN ADNEKSİYAL KİTLELER İÇERİSİNDE ORANI(%)
Basit Ovaryan Kist	8	%27

Seröz Kistadenom	5	%17
Matür Kistik Teratom	4	%13
Basit Tubal Kist	2	%7
Endometrioma	2	%7
Musinöz Kistadenom	2	%7
Leimyom	2	%7
Seröz Kistadenofibrom	1	%3
Fibroadenom	1	%3
Fibroma	1	%3
Tubaoveryan Abse	1	%3
Epidermoid Kist	1	%3

Borderline tümörlerin, malign over tümörlerinin %10'unu oluşturduğu izlendi.

Malign kitlelerin içerisinde en sık izlenen seröz adenokarsinom(4 olguda-%20) olmuştur. Sonrasında sırasıyla granülosa hücreli tümör (3 olguda-%15),berrak hücreli karsinom (2 olguda-%10), seröz papiller karsinom (2 olguda (%10),immatür teratom (1 olguda-%5),malign epitelyal tümör (1 olguda-%5),karsinoid tümör (1 olguda-%5), desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör (1 olguda-%5) izlenmiştir.

Malign germ hücreli tümörler içerisinde 1 adet(%5) immatür teratom olgusuna rastlandı. Seks kord stroma kaynaklı tümörler içerisinde granülosa hücreli tümör 3 olguda(%15) izlendi(Tablo 20).

TABLO 20.Malign Kitlelerin Histopatolojik Dağılımı

HİSTOPATOLOJİK TANI	n	MALİGN ADNEKSİYAL KİTLELER İÇERİSİNDE ORANI(%)
Borderline Seröz Over Tümörü	2	%10
Seröz Adenokarsinom	4	%20
Seröz Karsinom	3	%15
Granulosa Hücreli Tümör	3	%15
Seröz Papiller Karsinom	2	%10
Berrak Hücreli Karsinom	2	%10
İmmatür Teratom	1	%5
Malign Epitelyal Tümör	1	%5
Karsinoid Tümör	1	%5
Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör	1	%5

TABLO 21.Ca-125 Değerleri İle Final Histopatolojik Tanının Kıyaslanması

Ca-125	FİNAL HİSTOPATOLOJİK TANI		TOPLAM
	BENİGN	MALİGN	
<50 U/ml	27	10	37
≥50 U/ml	3	10	13

Literatürle uyumlu olarak Ca-125≥50 U/ml pozitif test sonucu olarak kabul edildiğinde; Ca-125 için hesaplanan sensivite:%77, Spesifite:%90, PPD:%78, NPD:%73 idi (Tablo 21).

TABLO 22.USG Skorlarını İle Final Histopatolojik Tanının Kıyaslanması

USG SKORU	FİNAL HİSTOPATOLOJİK TANI		TOPLAM
	BENİGN	MALİGN	
U=0 ve U=1	25	4	29
U=3	5	16	21

USG Skoru için U=3 pozitif test sonucu olarak kabul edildiğinde; USG Skorlaması için Sensivite:%80, Spesifite:%83, PPD:%76,1, NPD:%86,2 olarak hesaplandı(Tablo 22).

TABLO 23.RMI Sonuçları İle Final Histopatolojik Sonuçların Kıyaslanması

RMI	FİNAL HİSTOPATOLOJİK TANI		TOPLAM
	BENİGN	MALİGN	
<200	28	5	33
≥200	2	15	17

*RMI:Malignite Risk İndeksi

Literatürle uyumlu olarak RMI≥200 pozitif test sonucu olarak kabul edildiğinde; RMI için hesaplanan sensitivite:%75, Spesifite: %93,3, PPD: %88,2, NPD:%84,8 idi (Tablo 23).

Ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilen ultrason skorunun (U) incelenmesinde basit (U=0) ve semikompleks (U=1) olan olguların 25'i benign (%86,2), 4'ünün malign(%13,8) . Kompleks (U=3) olarak değerlendirilen kitlelerin 5'i benign (%23,8) ve 16'si malign (%76,2) bulundu. İki grup arasında ileri düzeyde anlamlı fark bulundu (p<0.001).

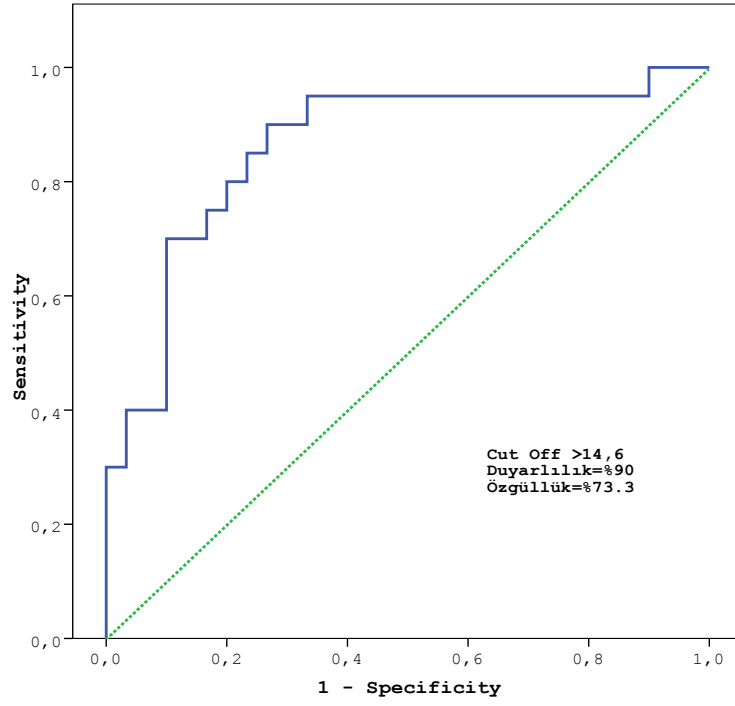
Preoperatif olarak ölçülen serum CA-125 değerlerinin median değeri benign olgularda 9.96 (6.66-20.17), malign olgularda median değeri 50.15 (26.25-303,3) saptandı. İki grup arasında ileri düzeyde anlamlı istatistiksel fark bulundu (p<0.001).

Serum CA-125, menopoz skoru (M) ve ultrason skorundan (U) elde edilen RMI'nin median değeri benign olgularda 33 (22.5-69.6) ve malign olgularda 451.4 (191.3-2072.1) olarak hesaplandı. İki grup arasında ileri düzeyde anlamlı istatistiksel fark bulundu (p<0.001).

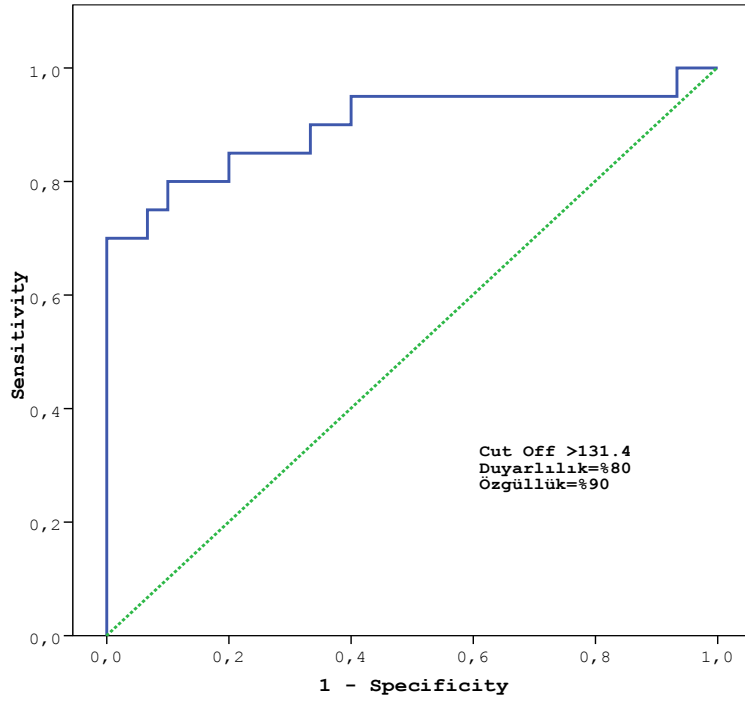
Serum CA-125'in hesaplanan en uygun eşik değeri 14,6 olarak bulundu. Serum CA-25 =14,6 U/ml olduğunda sensitivite: %90, spesifite: %73,3, PPD %69,2 ve NPD % 91,7 ile malignitenin öngörülebileceği hesaplandı.(Şekil 3)

Çalışmamızda RMI için en uygun eşik değeri 131,4 olarak hesaplandı. RMI için eşik değeri 131,4 alındığı takdirde Sensitivite: %80; Spesifite: %90; PPD %84,2 ve NPD % 87,1 olarak bulundu (Şekil 4).

ŞEKİL 3.Ca-125 İçin Hesaplanan Cut-off Değeri



ŞEKİL 4.RMI İçin Hesaplanan Cut-off Değeri



TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler, jinekoloji polikliniklerine başvurular arasında en sık dördüncü nedendir ve %90'ı benign karakterlidir (1). Ultrasonografinin ve diğer görüntüleme yöntemlerinin yaygın kullanıma girmesi saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan cerrahi girişimler asıl klinik ikilemi oluşturmaktadır. Adneksial kitleli hastalardan cerrahi girişim yapılması gerekenlerin daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur.

Malignite Prevalansı

Yeni bir tanısal yöntemin genel populasyondaki kullanılabilirliğinin değerlendirilmesi için hasta grubu mümkün olduğunca seçilmemiş olgulardan oluşturulmalıdır. Çalışmamızda malignite prevalansı %40 olarak bulundu. Daha önce yapılmış çalışmalarda da malignite prevalansları benzer oranlardadır (%30-43 arasında) (9, 82, 86, 95, 96).

Menopoz Skoru

Literatürdeki daha önceki çalışmalar premenopoz ve postmenopoz hastaları da içeren karma çalışmalardı. Bizim çalışmamız sadece postmenopoz adneksial kitleli 50 hastada Malignite Risk İndeksini değerlendirmiştir. Dolayısıyla çalışmamızdaki hastalarda Malignite Risk İndeksi formülündeki menopoz skoru kısmı sabit olarak 3 idi. Premenopoz ve postmenopoz hastalarda RMI için farklı cut-off değerlerinin kullanılmasının daha isabetli olacağına inanmaktayız. Çalışmamızda postmenopozal hastalar için RMI cut-off değerini 131,4 önermekteyiz.

Ultrason Skoru

U=3 malign olgu için pozitif test sonucu olarak değerlendirildiğinde; ultrason skorunun çalışmamızda hesapladığımız sensitivite, spesifite, PPD ve NPD sırasıyla %80, %83,3 , %76,1 , %86,2 olmuştur. Literatürdeki verilerle (Tablo24) kıyaslandığında elde ettiğimiz bulguların uyumlu olduğu söylenebilir.

TABLO 24. Literatürde Ultrason Skoru İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD(% olarak verilmiştir)(9, 82, 84, 87, 88, 92, 93).

Çalışma	n	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD
Jakobs ve Ark.(1990)	143	70,7	82,7		
Tingulstad ve Ark.(1996)	173	68	82	64	84
Morgante ve Ark.(1999)	124	71	87	65	90
Manjunath ve Ark.(2000)	152	43	89	87	48
Ma ve Ark.(2003)	140	93,7	83,1	81,9	94,1
Ulusoy ve Ark.(2007)	296	77,4	66,8	56,6	84,1
Meray ve Ark.(2009)	100	73,6	83,9	51,8	93,1
Bizim Çalışmamız	50	80	83,3	76,1	86,2

Serum CA-125

Diğer çalışmalardaki bilgilerle kıyaslanabilmesi açısından CA-125 için eşik değer 50 U/ml seçildiğinde; çalışmamız için hesaplanan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri Tablo 25 'de verilmiştir. Bu sonuçlar literatürdeki verilerle kıyaslandığında uyumlu olduğu söylenebilir.

TABLO 25.Literatürde Cut-Off 50 IU/ml Alındığında Ca-125 İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD Verileri(% olarak verilmiştir) (9)(82)(84)(87)(88)(89) (92)(93)

Çalışma	n	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD
Jakobs ve Ark.(1990)	143	78,6	53,5	-	-
Tingulstad ve Ark.(1996)	173	73	94	85	88
Morgante ve Ark.(1999)	124	74	95	82	92
Manjunath ve Ark.(2000)	152	77	87	91	90
Ma ve Ark.(2003)	140	73	85,7	80,7	79,5
Torres Ve Ark.(2003)	158	51	58	-	-
Ulusoy Ve Ark.(2007)	296	71,7	70,5	57,6	81,7
Meray Ve ark.(2009)	100	55	83,3	45,8	87,8
Bizim Çalışmamız	50	77	90	78	73

RMI

Daha önceki çalışmalarda menopoz skoru (M), ultrason skoru (U) ve serum CA-125'le ayrı ayrı karşılaştırıldığında daha yüksek bir öngörü gücüne sahip olduğu gösterilen RMI için birçok çalışmada eşik değer olarak 200 değeri önerilmiştir (9,82,83,84,88).Bizim çalışmamızda da malignite açısından pozitif test sonucu için eşik değer olarak 200 kullanılmıştır. RMI'nın çalışmamızda 200 eşik değer ile sensitivitesi %75,spesifitesi %93,3 , PPD'si %88,2 ,NPD'si %84,8 olarak hesaplandı.Daha önceki çalışmalarda bulunan değerler Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26.Literatürde RMI İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD Değerleri

Çalışma	n	Sensivite	Spesifite	PPD	NPD
Jakobs ve Ark. (9)	143	85,4	96,9	-	-
Davies ve Ark. (86)	124	87	89	-	-
Tingulstad ve Ark. (82)	173	71	96	89	88
Tingulstad ve Ark. (83)	365	71	92	69	92
Morgante ve Ark. (87)	124	58	95	78	87
Manjunath ve Ark. (84)	152	73	91	93	67
Ma ve Ark. (88)	140	87,3	84,4	82,1	89
Torres ve Ark. (89)	158	73	86	-	-
Andersen ve Ark. (90)	180	70,6	87,7	66,1	89,8
Obeidat ve Ark. (91)	100	90	89	96	78
Ulusoy ve Ark. (92)	296	71,7	80,5	67,3	83,6
Meray ve Ark. (93)	100	55	88,7	55	88,7
Van Den Akker ve Ark. (94)	548	81	85	48	96
Bizim Çalışmamız	50	75	93,3	88,2	84,8

Bizim çalışmamızda RMI için hesaplanan en ideal eşik değer 131,4 idi. Eşik değer 131,4 olduğunda Sensivite: %80; Spesifite: %90; PPD %84,2 ve NPD % 87,1 olarak bulundu.

Meray ve arkadaşları(97) RMI'nın borderline over tümörlerini ve non-epitelyal over kanserlerini değerlendirmede yetersiz olduğunu öne sürmüşlerdir. Kendi çalışmalarındaki non-epitelyal over kanserli ve borderline over tümörlü hastalar dışlandığında RMI'nın sensitivitesini %76,9 , spesifitesini %88,7 , PPD'sini %52,6 , NPD'sini %95,9 olarak hesaplamışlardır (97). Çalışmamızdaki malign over tümörü hastaları, invaziv epitelyal over kanserleri (Tablo 27) ve non-epitelyal over kanserleri+borderline over tümörleri (Tablo 28) olarak iki gruba ayrıldığında;13 adet invaziv epitelyal over kanseri olgusu izlenirken, non-epitelyal over kanseri ve borderline over tümörü olgusu toplam 7 adet izlenmiştir. RMI

invaziv malign epitelyal tümörü olan 13 olgunun 13'ünde de 200 cut-off değerinin üzerinde hesaplanmıştır. Non-epitelyal over kanserleri+borderline over tümörleri grubundaki 7 hastanın ise sadece 2'sinde RMI'nın 200 cut-off değerinin üzerinde olduğu görülmüştür. Non-Epitelyal over kanserleri ve borderline over tümörleri çalışmadan dışlandığı takdirde RMI'nın sensitivitesi %100, spesifitesi %93,3, PPD %86,6, NPD %100 'e yükselmektedir. Bu nedenle RMI'nın Borderline Over Tümörlerinin, Germ Hücreli Over Tümörlerinin ve Seks Kord Stromal Over Tümörlerinin değerlendirilmesinde yeterince değerli olmadığını düşünmekteyiz.

TABLO 27.İnvaziv Epitelyal Over Kanserli Olgular

Hasta No	Yaş	USG Skoru	Ca-125 (IU/MI)	RMI	Frozen Sonucu	Final Histopatoloji
1.G.U.	55	3	352	3168	Malign	Seröz Papiller Karsinom
2.H.A.	55	3	55,2	496	Malign	Seröz Papiller Karsinom
3.A.G.	60	3	48,2	433	Malign	Seröz Adenokarsinom
4.S.S.	62	3	261	2349	Malign	Berrak Hücreli Karsinom
5.H.S.	68	3	52,1	468	Malign	Seröz Karsinom
6.N.D.	48	3	45,1	405	Malign	Seröz Kistadenokarsinom
7.D.K.K.	59	3	45,7	411	Malign	Malign Epitelyal Tümör
8.N.Ü.	56	3	44,8	403	Malign	Seröz Adenokarsinom
9.E.S.	66	3	317,4	2856	Malign	Seröz Karsinom
10.A.Y.	66	3	413,8	1241	Malign	Seröz Karsinom
11.F.C.	48	3	535,4	4816	Malign	Orta Derece Differansiye Adenokarsinom
12.N.K.	49	3	1853	16677	Malign	Berrak Hücreli Karsinom, Endometriozis
13.F.D.	55	3	104,9	944	Malign	Desmoplastik Küçük Yuvarlak Hücreli Tümör

TABLO 28. Non-Epitelyal Over Kanserli ve Borderline Over Tümörlü Olgular

NON-EPİTELYAL OVER KANSERLİ VE BORDERLINE OVER TÜMÖRLÜ OLGULAR						
Hasta No	Yaş	USG Skoru	Ca-125 (IU/ML)	RMI	Frozen Sonucu	Final Histopatoloji
1.M.G.	58	1	16,8	50,4	Borderline	Borderline Seröz Kistadenofibrom
2.E.A.K.	77	3	24,4	219,6	Malign	Granulosa Hücreli Tümör
3.K.D.	71	3	79,1	711,9	Malign	İmmatür Teratom
4.N.D.	52	1	4,9	14,7	Malign	Granulosa Hücreli Tümör
5.H.G.	51	3	20,2	181,8	Malign	Karsinoid Tümör
6.B.G.	60	1	31,8	95,4	Seröz BOT	Seröz BOT
7.N.K.	46	1	13,5	40,5	Malign	Granulosa Hücreli Tümör

BOT: Borderline over tümör

SONUÇ

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde ikinci sıklıkla gözlenen jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kansere bağlı ölümlerde beşinci sıradaki nedendir. Jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir. Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir (5,6).

Jacobs ve arkadaşları(9), 1990 yılında serum CA-125 düzeyi, menopozal durum ve USG bulgularına dayanarak geliştirdiği malignite risk indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımı için kullanımını önermişlerdir. Jacobs ve ark. RMI kullanılarak adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımı, daha yüksek duyarlılık ve özgüllükle (RMI = 200 için sırasıyla %85,4 ve %96,9) yapılabileceğini öne sürmüşler ve RMI kullanılarak olguların daha uygun bir şekilde yönetilebileceğini savunmuşlardır (9).

Çalışmamızda, Jacobs ve ark.'nın kriterlerini kullanarak tamamı postmenopozal kadınlardan oluşan kendi hasta grubumuzda adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında RMI'nin etkinliğini araştırdık ve kullanılabilecek en uygun eşik değeri saptamaya çalıştık.

Çalışmamızda RMI için eşik değer 200 alındığında sensitivitesi %75, spesifitesi %93,3, Pozitif Prediktif değeri %88,2, Negatif Prediktif değeri %84,8 olarak hesaplandı.

ROC analizi kullanılarak RMI için hesaplanan en uygun eşik değeri 131,4 idi. Eşik değeri 131,4 olduğunda Sensitivite: %80; Spesifite: %90; PPD %84,2 ve NPD % 87,1 olarak bulundu.

RMI'nin borderline over tümörlerinin ve non-epitelyal over kanserlerinin değerlendirilmesinde yeterince değerli olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki non-epitelyal over kanserli ve borderline over tümürlü toplam 7 adet hastanın sadece 2'sinde RMI'nin 200 cut-off değerinin üzerinde olduğu görülmüştür. Non-epitelyal over kanserli ve borderline over tümürlü olgular çalışmadan dışlandığı takdirde RMI'nin sensitivitesi %100, spesifitesi %93,3, PPD %86,6, NPD %100 olarak hesaplanmaktadır.

Tüm bu veriler doğrultusunda; RMI'nin, adneksiyal kitlelerin yönetiminde yerinin olduğu, ancak non-epitelyal over kanserlerinin ve borderline over tümörlerinin değerlendirilmesinde yeterince değerli olmadığı sonucuna vardık. Yine de RMI'nin jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilecek hastaların seçilmesinde yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

Adneksiyal kitleler, jinekoloji polikliniklerine başvurular arasında en sık dördüncü nedendir ve %90'ı benign karakterlidir (1). Adneksiyal kitlelerin benign-malign ayırımını %100 doğrulukta yapabilen bir diagnostik yöntem henüz geliştirilememiştir. Ayırıcı tanının doğru yapılması, özellikle erken evre over kanserinin ayırt edilmesi açısından önemlidir. Çünkü Evre I over kanserinin uygun cerrahi tedavisiyle beş yıllık sağkalım oranı yaklaşık %90'dır. Ancak olguların sadece %20'si bu evrede saptanabilmektedir (4). Bu nedenle erken dönemde tanı konabilirse, beklenen yaşam süresi artacaktır. Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan cerrahi girişimler bir klinik ikilem oluşturmaktadır. Adneksiyal kitleli hastaların cerrahi yapılmadan, görüntüleme ve laboratuvar tetkikleri ile malign-benign ayırımının optimal seviyede yapılabilmesi ve gereksiz cerrahi girişim sayısının minimize edilmesi klinisyenlerin öncelikli hedefi olmalıdır.

Jacobs ve arkadaşları (19), 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında serum CA-125, menopoiz durumu ve USG bulgularından hesaplanan Malignite Risk İndeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynecologists), Jacobs ve arkadaşlarının geliştirdiği malignite risk indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılmasını önermektedir. Bu yöntem kullanılarak adneksiyal kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılmakta ve hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilmektedir (7).

Çalışmamız, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen postmenopozal hastalarda RMI'nin hesaplanarak, postoperatif final histopatoloji sonucu ile karşılaştırılması ve RMI'nin postmenopozal hastalarda adneksiyal kitlelerin yönetimindeki yerinin tartışılması amacı ile planlandı. Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 24.06.2011–31.12.2011 tarihleri arasında başvuran ve adneksiyal kitle saptanan 50 postmenopozal olgu prospektif olarak değerlendirildi ve çalışmaya alındı. Histopatolojik sonuçlara göre 30 (%60) benign, 2 (%4) borderline ve 18 (%36) malign kitle incelendi.

Literatürle uyumlu olarak $RMI \geq 200$ pozitif test sonucu olarak kabul edildiğinde; RMI için hesaplanan sensitivite: %75, Spesifite: %93,3, PPD: %88,2, NPD: %84,8 idi.

Çalışmamızda RMI için en uygun eşik değeri 131,4 olarak hesaplandı. RMI için eşik değeri 131,4 alındığında Sensitivite: %80; Spesifite: %90; PPD %84,2 ve NPD % 87,1 olarak bulundu.

RMI'nın borderline over tümörlerinin, malign germ hücreli over tümörlerinin ve malign seks kord-stromal over tümörlerinin değerlendirilmesinde yeterince değerli olmadığını düşünmekteyiz. Çalışmamızdaki non-epitelyal over kanserli ve borderline over tümörlü toplam 7 adet hastanın sadece 2'sinde RMI'nın 200 cut-off değerinin üzerinde olduğu görülmüştür. Non-epitelyal over kanserli ve borderline over tümörlü olgular çalışmadan dışlandığı takdirde RMI'nın sensitivitesi %100, spesifitesi %93,3, PPD %86,6, NPD %100 olarak hesaplanmaktadır.

Tüm bu veriler doğrultusunda; RMI'nın, adneksiyal kitlelerin yönetiminde yerinin olduğu, ancak non-epitelyal over kanserlerinin ve borderline over tümörlerinin değerlendirilmesinde yeterince değerli olmadığı sonucuna vardık. Yine de RMI'nın jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirilecek hastaların seçilmesinde yol gösterici olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

SUMMARY

Ovarian malignancies are the second most frequently observed gynaecological malignancy in developed countries. It is the fifth most frequent cause of death due to cancer among women. It has the highest mortality rate in gynecological malignancy population. It causes more mortality when compared to all the other gynecological malignancies together.

Jacobs et al, in 1990, developed a risk of malignancy index (RMI) depending on serum CA-125, menopausal stage and ultrasonographic findings, and they recommended its use in benign-malign determination of adnexal masses. According to Jacobs et al, the benign-malign determination of adnexal masses by the usage of RMI, (for RMI cut-off=200, sensitivity and specificity 85,4% and 96,9% respectively), could be managed with higher sensitivity and specificity than usage of USG and serum CA-125 individually.

We have studied our own patient group which all formed from postmenopausal patients with the criteria formerly used by Jacobs et al in order to show RMI efficiency in benign-malign determination of postmenopausal adnexal masses. We also tried to show the most suitable threshold value that could be used.

According to our results, accepting the RMI threshold value as 200, the calculated values for sensitivity is %75, for specificity %93,3, for PPV %88,2 and for NPV %84,8.

The most suitable cut-off value for RMI is calculated as 131,4. Accepting the RMI threshold value as 131,4; the calculated values for sensitivity is %80, for specificity %90, for PPV %84,2 and for NPV %87,1.

We think that RMI is not valuable enough evaluating borderline ovarian tumors, germ-cell ovarian tumors and sex cord-stromal ovarian tumors. In our study, there were 7 patients with non-epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumor. Only 2 of 7 had a RMI score higher than 200. When non-epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors were excluded from our study, the calculated sensitivity is %100, specificity is %93,3, PPV is %86,6, NPV is %100.

Depending on all these results; we have found that RMI has a critical clinical place in the preoperative management of postmenopausal women with adnexal masses. We think that RMI is a useful and simple clinical method for selecting women with adnexal masses who should be referred to gynecological oncology centers although it is not as successful in determining non-epithelial malignant ovarian tumors and borderline ovarian tumors as determining invasive malignant epithelial tumors.

KAYNAKLAR

1. **Grimes DA, Hughes JM.** Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42.
2. **Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK (eds).** SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998
3. **Goldstein SR.** Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
4. **Heintz AP, Odicio F, Maisonneuve P, Beller U, Benedet JL, Creasman WT, et al.** Carcinoma of the ovary. *Int J Gynaecol Obstet* .2003;83(suppl 1):135-66.
5. **Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
6. **Landis SH, Murray T, Bolden S, et al:** Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29..
7. **Rufford BD, Jacobs IJ (eds).** Ovarian cysts in postmenopausal women. *RCOG Guideline No.34*,2003.Available at: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Ovarian_Cysts_No34.pdf.
8. **DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al.** The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174–8.
9. **Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG.** A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9.
10. **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.
11. **Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP.** Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367–70.
12. **Runnebaum IB, Stickeler E.** Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Ca Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
13. **Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempny CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL.** Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19–27.

14. **Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al.** Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9.
15. **Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB.** Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
16. **Young RC, Decker DG, Wharton JT, et all.** *JAMA* 1983;250:3072-6.
17. **Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS.** Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
18. **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;332:629-34.
19. **Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG.** A risk of malignancy index incorporatingCA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9.
20. **Padilla LA, Radosevich DM, Milad MP.** Accuracy of the pelvic examination in detecting adnexal masses. *Obstet Gynecol.*2000;96:593-598.
21. **National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement.**Ovarian cancer:screening,treatment and folow-up.*Gynecol Oncol.* 1994;55:S4-14
22. **Sanfilippo JS, Rock JA.** Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Lindes's Operative Gynecology, Eighth Edition*. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers. 1997;28: 625-56.
23. **Hillard PA.** Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
24. **Breen JL, Maxson WS.** Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:607-23.
25. **Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al.** Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am* 1985;65:1351-86.
26. **Norris HJ, Jensen RD.** Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713-9.
27. **Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC.** Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780-9.

28. **Fleischer AC.** Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
29. **Hernandez E, Miyazawa K.** The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. *J Reprod Med* 1988;33:361-40.
30. **Scully RE.** *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30.
31. **Hillard PA.** Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
32. **Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA.** Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. *Obstet Gynecol* 1989;74:921-6.
33. **Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW.** Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003;102:589-93.
34. **Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A.** Laparoscopic manegement of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594.
35. **Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB.** Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *Am J Roentgenol* 1995;164:1441-4.
36. **Stein AL, Koonings PP, Schlaerth JB, Grimes DA, d'Ablaing G.** Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? *Obstet Gynecol* 1990;75:1029-31.
37. **Atasü T, Şahmay S (ed).** Overin Selim Tümörleri. In: *Jinekoloji*., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
38. **Purcell K, Wheeler JE.** Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed*. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.
39. **Horowitz IR, de al Cuesta RS.** Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. New York: Raven Press, 1992:397-416.
40. **Willemse PHB, et al.** Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987;60:178.
41. **Boring CC, Squires TS, Tong T.** Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36.

42. **Yancik R, Ries LG, Yates JW.** Ovarian Cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-74.
43. **Fiorca JV, Roberts WS.** Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 1996;3:120-9.
44. **Berker B, Tezcan S** Borderline Over Tümörleri Türkiye Klinikleri Jinekoloji ve Obstetrik 2002 12 :208-212
45. **Dorigo O, Baker VV.** Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed.* Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49.
46. **Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ.** Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am*
47. **Ayhan A, Başaran M.** Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
48. **Arvas M, Göker B.** Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
49. **Dilek S, Dede M.** Overin germ hücreli tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
50. **Abu-rustum NR, Aghajanian C.** Menagement of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-42.
51. **Kurman RJ, Norris HJ.** Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analisys of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579.
52. **Güner H.** Overin seks kord stromal tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7.
53. **Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS.** Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312
54. **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;72:3007-11.
55. **Holschneider CH, Berek JS.** Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
56. **Silverberg SG.** Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Topics in Pathol* 1989;78:85- 109.

57. **Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS.** Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
58. **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;332:629-34.
59. **Olson SH, Mignone L, Akraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S.** Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynaecol.* 2001; 98: 212-7.
60. **Amos CI, Sruewing JP.** Genetic epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Cancer.* 1993;71:566-572.
61. **Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de la Chapelle A, et al.** Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes. *Int J Cancer.* 1999;81 (2) :214-8
62. **Fishman A, Dekel E, Chetrit A, et al.** Patients with double primary tumors in the breast and ovary—clinical characteristics and BRCA1-2 mutations status. *Gynecol Oncol.* 2000;79:74-78
63. **Ayhan A, Yalcin OT, Tuncer ZS et al.** Synchronous primary malignancies of the female genital tract. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1992;45:63-66
64. **Artini PG, Fasciani A, Cela V, Battaglia C, et al.** Fertility drugs and ovarian cancer. *Gynecol Endocrinol .* 1997;11:59-68
65. **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
66. **Yoshikawa H, Jimbo H, Okada S, Matsumoto K, Onda T, Yasugi T, Taketani Y.** Prevalance of endometriosis in ovarian cancer. *Gynecol Obstet Dnvest 50 Suppl 1.* 2000:11-17
67. **La Vecchia C, Franceschi S, TavaniA.** Oral contraceptives and cancer:an update. *Drug Saf* 2001; 24:741-754.
68. **Green A, Purdie D, Bain C, Siskind V, Russel P, Quin M, Ward B.** Tubal sterilisation, hysterectomy and decreased risk of ovarian cancer. Survey of Women's Health Study Group. *Dnt J Cancer.* 1997;71:948-951.
69. **Van Agell JR, De Priest PD.** Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:30-35.
70. **Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB.** Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.
71. **Yüce K.** Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tumor Marker). In: Guner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.

72. **Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P.** Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-45.
73. **Özbaşar D, Sezik M.** Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik C, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.
74. **Hempling RE.** Tumor markers in epithelial ovarian cancer. Clinical applications. *Obstet Gynecol Clin North Am* .1994;21:41-61
75. **Dini MM, Miller M.** Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-71.
76. **Deligeoroglou E, Eleftheriades M, Shiadoes V, Botsis D, Hasiakos D, Kontoravdis A, et al.** Ovarian masses during adolescence: clinical, ultrasonographic and pathologic findings,
77. **Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al.** Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. *JAMA* 1998;280:719-23.
78. **Mills GB, Eder A, Fang X, et al.** Critical role of lysophospholipids in the pathophysiology, diagnosis and management of ovarian cancer. *Cancer Treat Res* 2002;107:259-83.
79. **Walsh JW.** Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-30.
80. **Howard K, Simes J.** Positron Emission Tomography [Part 2(i)] May 2001. *MSAC reference 10*. Available at: <http://www.msac.gov.au.f>
81. **Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN.** Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780–88.
82. **Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K.** Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(8):826-31.
83. **Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M.** The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):448-52.
84. **Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R.** Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225–9.
85. **Serov SF, Scully RE, Sobin LH.** International histological classification of tumors: No 9, histological typing of ovarian tumor. Geneva, Switzerland: *World Health Organization*; 1973.
86. **Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D.** The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927–31.

87. **Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V.** Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:524-7.
88. **Ma S, Shen K, Lang J.** A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Chin Med J* 2003;116(3): 396-9.
89. **Torres JCC, Derchain SFM, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA.** Risk of malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002;120(3):72-6.
90. **Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B.** Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):109-12.
91. **Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA.** Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):255-8.
92. **Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, Gulkilik A.** The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses Gynecological Oncology Clinic, Istanbul Bakirkoy Women and Children Hospital, Istanbul, Turkey. semaviuls@yahoo.com International Journal of Gynecology & Obstetrics Volume 96, Issue 3 , Pages 186-191, March 2007
93. **Meray O, Meydanlı M** Adneksiyal Kitlelerin Benign-Malign Ayırımında Malignite Risk İndeksinin Prediktif Değeri, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi 2009
94. **Petronella A.J. ,Van den Akker A, Anette L. ,Aalders B, Marc P.L.M. Snijders C, Kirsten B. Kluivers A, Rahul A.K. Samlal D, Jos H.A. Vollebergh E, Leon F.A.G., Massuger A** Evaluation of the risk of malignancy index in daily clinical management of adnexal masses *Gynecologic Oncology* 116 (2010) 384–388
95. **Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC.** Comparison of serum CA125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659-64.
96. **Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT et al.** Preoperative evaluation of serum CA125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-46.
97. **Meray O, Türkçüoğlu I, Meydanlı M, Kafkaslı A** Risk Of Malignancy Index is not sensitive in detecting non-epitelyal ovarian cancer and borderline ovarian tumor .Turkish-German Gynecol. Assoc. 2010; 11:22-6