

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



**KİSTİK ADNEKSİYAL KİTLELERİN
AYIRICI TANISINDA SLPI, A1AT VE
APOA4 PROTEİNLERİNİN ROLÜ**

DR. ZAHİD MAMMADOV

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. M. MACİT ARVAS

İSTANBUL-2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim boyunca etik ve deontoloji, teorik bilgi ve klinik uygulamalar açısından örnek aldığım, yardımını, desteğini her zaman ve her konuda üzerimde hissettiğim Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Altay Gezer'e teşekkür ediyorum.

Deneyim ve bilgilerini sabırla kliniğimizde eğitim gören tüm uzmanlık ve yan dal uzmanlık öğrencileri ile paylaşan, teorik ve pratik jinekolojik onkolojiyi ders anlatımlarında ve cerrahi ameliyatlarda zevkle öğreten, hocamız olmasından gurur duyduğumuz, tez danışmanı hocam Prof. Dr. Macit Arvas'a teşekkür ediyorum.

Asistanı olduğum için kendimi her zaman şanslı saydığım değerli hocalarım Prof. Dr. Semih Kaleli, Prof. Dr. Fuat Demirkıran, Prof. Dr. Tugan Beşe, Prof. Dr. Engin Oral, Prof. Dr. İsmail Çepni ve Prof. Dr. Pelin Öcal'a teşekkür ediyorum.

Bu mesleğin en ince ayrıntılarını büyük sabırla bana ve diğer asistan arkadaşlarıma öğreten, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim Doç. Dr. Abdullah Tüten, Doç. Dr. Mahmut Öncül ve Uzm. Dr. A. Serdar Açıköz'e minnet, saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Bilgilerini paylaşan, akademik yazı konusunda desteğini esirgemeyen, Doç. Dr. Aytaç Yüksel, Uzm. Dr. Metehan İmamoğlu ve Uzm. Dr. Nigar Sofiyeva'ya teşekkür ediyorum.

Tez çalışmamın konu seçiminden tez yazımına kadar tüm aşamalarında yardımını ve desteğini esirgemeyen, akademik yazı konusunda örnek aldığım Uzm. Dr. İlker Kahramanoğlu ve Uzm. Dr. Hasan Turan'a teşekkür ediyorum.

Birlikte çalışmaktan çok zevk aldığım, yorucu ve stresli hastane hayatını zevkli kılan arkadaşlarım Uzm. Dr. Kübra Irmak, Uzm. Dr. Nevin Yılmaz, Uzm. Dr. Şerife Eşkale, Uzm. Dr. Tuğba Kolomuç Gayretli, Uzm. Dr. Şükrü Çebi, Uzm. Öğr. Dr. Aslı Tetikçi, Uzm. Öğr. Dr. Ayşegül Mut, Ebe Nalan Erkan, Ebe Medine Eltutan,

Ebe Nilgün Polat, Hemş. Nalan Yılmaz, Hemş. Esra Tepe, Hemş. Derya Morgül, Pers. Leyla Odabaşı'na teşekkür ediyorum.

Cerrahpaşa'daki ailemi oluşturan Uzm. Dr. Handan Yılmaz, Hemş. Nurcan Güner ve Hemş. Tuğba Ulukaya'ya ve değerli arkadaşım Uzm. Öğr. Dr. Gökhan Kuyumcu'ya teşekkür ediyorum.

Hayatımda karşılaştığım tüm zorluklarda yanımda olan, eğitim hayatım boyunca her konuda her zaman destekleyen, koşulsuz seven, sevgili annem Arzu Mammadova'ya ve tüm aileme saygı ve şükranlarımı sunuyorum.

Dr. Zahid Mammadov

İstanbul - 2017

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
RESİMLER LİSTESİ.....	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adneksiyal Kitlelerin Prevalansı ve İnsidansı	3
2.2. Adneksiyal Kitlelerin Sınıflandırılması	4
2.3. Adneksiyal Kitleye Yaklaşım	5
2.4. Ayırıcı Tanıda Anamnez	5
2.5. Ayırıcı Tanıda Fizik Muayene	6
2.6. Ayırıcı Tanıda Görüntüleme Yöntemleri	6
2.7. Ayırıcı Tanıda Serum Biyobelirteçler	7
2.7.1. CA-125.....	7
2.7.2. HE4	8
2.7.3. CEA	9
2.7.4. CA 19-9.....	9
2.7.5. Serum Biyobelirteç panelleri. OVA1 ve Overa	9

2.8.	Ayırıcı tanıda multimodal yaklaşım.....	10
2.8.1.	Risk of Malignancy Index (RMI)	10
2.8.2.	Risk of Malignancy Algorithm (ROMA)	10
2.8.3.	ADNEX modeli	10
2.9.	Ayırıcı Tanıda Yeni Biyomarker adayları.....	11
2.9.1.	Apolipoprotein A 4	11
2.9.2.	SLPI (Sekretuar Lökoproteaz İnhibitörü).....	11
2.9.3.	A1AT (Alfa-1 Antitripsin/SERPINA 1).....	12
3.	MATERYAL VE METOD	13
3.1.	Lezyonlar için kullanılan terim ve tanımlar	15
3.2.	Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tanımlar.....	16
3.3.	Serum Örneğinin alınması.....	17
3.4.	Serum Örneklerinin Çalışılması.....	18
3.5.	İstatistiksel Analiz.....	18
4.	BULGULAR	19
5.	TARTIŞMA.....	25
6.	SONUÇ	30
7.	KAYNAKLAR.....	32

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Yaş, VKİ ve menopozal duruma göre hastaların dağılımı	19
Tablo 2. Adneksiyal kitle tiplerine göre hasta dağılımı.....	20
Tablo 3. Kist içeriği tipine göre hasta dağılımı	20
Tablo 4. Malign ve Benign grup kist sıvısında ApoA4 ve SLPI seviyeleri.	22
Tablo 5. Malign, Benign ve Kontrol grupları serumda ApoA4, SLPI ve A1AT seviyeleri	22
Tablo 6. Adneksiyal kitlelerin histopatolojik inceleme sonuçları.	24

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akım diyagramı.....	13
Resim 2. RMI için ROC eğrisi	21
Resim 3. CA-125 için ROC eğrisi	23



KISALTMALAR

SLPI	: Sekretuar lökosit protein esteraz
ApoA4	: Apolipoprotein A 4
CI	: Güven aralığı
SD	: Standart sapma
PAS	: Periodik Asid Schiff
CA 19-9	: Kanser antijeni 19-9
A1AT	: Alfa-1 antitripsin
CEA	: Karsinoembriyjenik Antijen
CA-125	: Kanser Antijeni 125
HE4	: Human epididimis protein 4
AFP	: Alfa fetoprotein
VDBP	: Vitamin D bağlayıcı protein
LDH	: Laktat dehidrogenaz
CRP	: C reaktif protein
ELISA	: Enzyme Linked Immunosorbent Assay
PPD	: Pozitif prediktif değer
NPD	: Negatif prediktif değer
VKİ	: Vücut Kütle İndeksi
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
FIGO	: Uluslararası Jinekolojik Onkoloji Örgütü

- IOTA** : Uluslararası Over Tümör Analiz grubu
- OR** : Olasılık oranı
- BK** : Basit Kurallar
- BK+SD** : Basit Kurallar+Subjektif değerlendirme
- ROC** : Receiver Operative Curve



ÖZET

Amaç

Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı malignite potansiyeli olan lezyonların benign ve operasyon gerektirmeyen durumlardan ayrılması açısından önem taşımaktadır. Çalışmamız adneksiyal kitle yönetiminde serum tümör biyobelirteçleri olarak kullanılabilen SLPI, A1AT, ApoA4 proteinlerinin ayırıcı tanıda rolünü araştırmayı amaçlamaktadır.

Materyal ve Method

Çalışmaya Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Operatif Jinekoloji ve Jinekolojik Onkoloji Servisinde muayene olan ve ameliyat kararı alınan 65 adneksiyal kitle tanılı hasta ve 46 sağlıklı kadın kontrol grubu olarak dahil edildi. Preoperatif olarak tüm adneksiyal kitle tanılı hastalardan ve kontrol grubu sağlıklı kadınlardan serum örneği, intraoperatif olarak kist sıvısı örnekleri alınarak -80 C°'de donduruldu ve çalışılacak güne kadar muhafaza edildi. Kist sıvısı ve serumda SLPI, A1AT ve ApoA4 düzeyleri ELISA yöntemi ile ölçüldü. Hastaların yaşı, VKİ'si ve menopozal durum gibi değişenler, preoperatif olarak bakılan serum CA-125, CA 19-9, CEA, LDH, AFP değerleri kaydedildi. Adneksiyal kitlelerin ultrasonografik özellikleri IOTA grubunun belirlediği terim ve tanımlamalara uygun olarak kaydedildi. Veriler SPSS istatistik hesaplama programı yardımı ile gerçekleştirildi. Verilerin analizinde student *t* testi, Kruskal-Wallis, Wilcoxon-Mann-Whitney, χ^2 testi kullanıldı. CA-125 ve RMI diyagnostik performansını göstermek için ROC eğrileri oluşturuldu.

Bulgular

Çalışmaya dahil edilen 111 hasta; Benign (n=40; %36), Malign (n=25; %22,5) ve Kontrol (n=46; %41,4) olmakla 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş ortalaması benign grupta 37.3 ± 13.4 , malign grupta 49.7 ± 11.9 , kontrol grubunda 42.3 ± 10.5 , VKİ ortalaması ise benign grupta 27.3 ± 5.4 , malign grupta 30.4 ± 8.3 , kontrol grupta 25.2 ± 3.6 bulundu. Benign gruptaki adneksiyal kitleler en sık uniloküler (n=27, %67,5), malign grupta ise multiloküler-solid (n=18, 72%) olarak saptandı. Her iki grupta en sık görülen kist içeriği tipi anekoik olup benign grupta %50 (n=20), malign grupta %44 (n=11) oranında bulundu. Malign grupta Benign gruba göre serum CA-125 ve AFP

değerleri yüksek saptansa da istatistiksel anlamlı bulunmadı. CA-125'in sensitivitesi %80, spesifitesi %46 doğruluk oranı %59 olarak saptandı. Benign ve Malign gruba hastalar için RMI sensitivitesi %80,7 spesifitesi %88, NPD %88, PPD %80,7 doğruluk oranı %85 bulunmuştur.

Malign grupta (3.5 (±1.9)) Benign (5.0 (±4.1)) ve Kontrol gruplara göre (9.2 (±14.6)) serum ApoA4 seviyesinde istatistiksel anlamlı düşüş saptandı. Ve aynı zamanda Benign grupta da bu seviye Kontrol gruba göre düşük bulundu. Kist sıvısındaki ApoA4 değerleri karşılaştırıldığında Malign (2.8 (±1.7)) ve Benign (10.3 (±27.5)) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. SLPI serum seviyelerinde Malign grupta (2.6 (±1.3)) Benign (4.4 (±2.2)) ve Kontrol gruplara göre (4.8 (±1.7)) istatistik anlamlı düşüş saptandığı halde kist sıvısındaki değerler Malign grupta (2.8 (±1.9)) hafif yüksek bulunsa da istatistik olarak anlamlı olmadığı saptandı. A1AT serum seviyeleri Malign grupta (205.1 (±82.6)) Benign (144.4 (±108.4)) ve Kontrol gruplarına göre (112.2 (±100.6)) yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Bu proteinin kist sıvısı seviyelerinde de aynı şekilde Malign grupta (241.9 (±65.1)) Benign gruba göre (179.2 (±115.5)) istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı

Sonuç

Çalışmamızın sonucunda mevcut diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde ApoA4 proteinin malign olgularda kist sıvısında ve serumda benign ve kontrol gruplarına göre düşük saptanmıştır. A1AT proteini benign olgulara ve kontrol grubuna göre malign olgularda hem kist sıvısında hemde serumda yüksek saptanmıştır. SLPI serum seviyeleri mevcut diğer çalışma sonuçlarının aksine malign oldulara benign ve kontrol grubuna göre düşük saptanmış, kist sıvısındaki seviyesi malign grupta hafif yüksek saptansa da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu bulgularla A1AT, SLPI, ApoA4 proteinlerinin daha geniş çalışmalarda benign ve malign vakaların ayırıcı tanısında diyagnostik rolünün araştırılması gerektiğini söyleyebiliriz.

ABSTRACT

Aim

It is important to discriminate lesions with malignancy potential from conditions that do not need surgical exploration when an adnexal mass is evaluated. Our study aims to evaluate the role of SLPI, A1AT, ApoA4 proteins as tumour biomarkers in adnexal mass management.

Material and Methods

65 patients who were examined and decided to be operated in Cerrahpasa Medical Faculty, Obstetrics and Gynecology Hospital, Operative Gynecology and Gynecological Oncology Units, and 46 healthy control group women were included to the study. Serum samples had been taken from study and control group patients preoperatively. Cyst fluid samples had been taken from study group patients intraoperatively. All samples had been frozen and preserved under -80 C° until investigated. SLPI, A1AT and ApoA4 protein levels were measured via ELISA method in cyst fluid and serum samples. All patients' age, BMI, menopausal status, preoperative CA-125, CA 19-9, CEA, LDH, AFP levels were noted. Preoperative ultrasonography findings according to IOTA group terms and definitions were recorded. Data was analyzed via SPSS. Student t test, Kruskal-Wallis, Wilcoxon-Mann-Whitney, χ^2 tests were used for statistical analysis. Operating characteristics of CA-125 and RMI were summarized in terms of their sensitivity and specificity for specified cutoff values, and the receiver operating characteristic (ROC) curve was calculated for ovarian cancer versus healthy controls and ovarian cancer versus benign diseases.

Results

111 patients were studied in three groups. Benign (n=40; %36), Malignant (n=25; %22,5) and Control (n=46; %41,4) groups were identified. Mean age was found to be 37.3 ± 13.4 in benign group, 49.7 ± 11.9 in malignant group, and 42.3 ± 10.5 in control group. Mean BMI was 27.3 ± 5.4 in benign group, 30.4 ± 8.3 in malignant group, and 25.2 ± 3.6 in control group. The most common cyst type was unilocular in benign group (n=27, %67,5), and multilocular-solid (n=18, 72%) in malignant group. The most common cyst content type was anechoic in both groups, %50 (n=20) in

benign group, and %44 (n=11) in malignant one. Although CA-125 and AFP levels were found to be higher in Malignant group than Benign one, the difference was not statistically significant. CA-125 sensitivity, specificity and accuracy were found to be %80, %46 and %59 respectively. RMI sensitivity, specificity, accuracy, NPV, PPV and were found to be %80.7, %88, %80,7 and %85 respectively.

ApoA4 levels were found to be significantly lower in Malignant group (3.5 (± 1.9)) than in Benign (5.0 (± 4.1)) and Control ones (9.2 (± 14.6)). No statistically significant difference between Malignant (2.8 (± 1.7)) and Benign groups (10.3 (± 27.5)) was identified in comparison of ApoA4 cyst fluid levels. SLPI serum level was found to be significantly lower in Malignant group (2.6 (± 1.3)) than in Benign (4.4 (± 2.2)) and Control ones (4.8 (± 1.7)). Cyst fluid level was found to be slightly higher in Malignant group (2.8 (± 1.9)), though the results were not statistically significant. A1AT serum level was found to be significantly higher in Malignant group (205.1 (± 82.6)) than in Benign (144.4 (± 108.4)) and Control groups (112.2 (± 100.6)). Cyst fluid levels of this protein also were found to be significantly higher in Malignant group (241.9 (± 65.1)), than in Benign one (179.2 (± 115.5)).

Conclusion

As a result we found ApoA4 levels lower in sera and cyst fluid samples of malign cases, compared to benign cases and control group similar to the results of previous studies. A1AT protein levels were found to be higher both in sera and cyst fluid samples of malign cases compared to benign and control groups. These results also were consistent with previous study results. Nevertheless SLPI levels in sera were found to be lower in malignant cases than in Benign and Control groups. These results contradicted the previous study results. Cyst fluid levels of this protein was found to be slightly higher in Malignant group, but results were not statistically significant. According to these findings one can speculate that A1AT, SLPI, and ApoA4 proteins should be investigated in larger studies to find out their utility as serum tumour biomarkers.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Adneksiyal alanda saptanan kitlesel lezyonlar çok nadir olarak bu alanda bulunan broad ligamanlar ve bu ligamanlar arasında kalan embriyolojik artık dokularından kaynaklanabileceği gibi daha sık overler ve fallop tüplerinden kaynaklanmaktadır.

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi, benign ve malign karakterli lezyonların ayırımında ve malignite şüphesi kuvvetli olan lezyonların jinekolojik onkoloji cerrahisinde tecrübeli tersiyer merkezlere yönlendirilerek tedavilerinin yapılması açısından önemlidir.

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesi için en sık kullanılan tanı araçları transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 ölçümüdür [1]. Transvajinal ultrasonografi ayırıcı tanı için tek başına en değerli tanı yöntemi olarak nitelendirilse de bir çok adneksiyal kitle vakasının ayırıcı tanısında serum tümör biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır [2].

Bugüne kadar tüm dünyada en sık kullanılan serum tümör biyobelirteci olan CA-125 malignite spesifik olmadığından dolayı endometriozis ve benign jinekolojik durumlarda hatta jinekolojik olmayan bazı hastalıklarda da yükselebilmektedir [3].

Malign lezyonların ayırıcı tanısında kullanılmak üzere bir çok serum biyobelirteç adayı araştırılmıştır.

H. Dieplinger ve arkadaşları geniş bir vaka-kontrol çalışmasında ApoA4'ün diyagnostik amaçla kullanılabilirliğini araştırmış ve sonuç olarak over kanseri grubunda, benign ve kontrol gruplara göre serum ApoA4 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş saptamışlar [4].

L. J. Havrilesky ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmada SLPI proteini diğer serum biyobelirteç adayları ile birlikte over kanseri ve benign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı için değerlendirilmiş ve malign neoplazi grubunda serum seviyelerinde anlamlı yükseklik saptanmıştır [5].

Koebel H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A1AT artışı, CA-125 ile birlikte over malign lezyonlarında tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur [6].

2014’de J. Timms ve arkadaşları tarafından yapılan proteomik profil çalışmasına göre SLPI, A1AT, ApoA4 ve VDBP proteinleri over kanseri olan hastaların serumunda benign adneksiyal kitlesi olan ve kontrol grubu hastalarına kıyasla farklı oranlarda saptanmıştır. Over malign neoplazisi olan grupta A1AT ve SLPI benign ve kontrol grubuna göre yüksek oranda, ApoA4 ise düşük oranda saptanmıştır [7].

Bu çalışmaların hiçbirinde bahsi geçen serum tümör biyobelirteç adaylarının geniş klinik kullanımına izin verilecek kadar yeterli veri bulunamamıştır.

Mevcut literatür bilgileri ışığında bu çalışmada nihai patoloji sonucuna göre over kanseri ve benign adneksiyal neoplazi tanısı alan iki adneksiyal kitle grubu ve adneksiyal kitlesi olmayan sağlıklı kadınların oluşturduğu kontrol grubunda SLPI, A1AT ve ApoA4 proteinlerinin serum düzeylerini ölçmeyi ve aynı zamanda operasyon kararı alınan her iki adneksiyal kitle grubunda operasyon sırasında alınan kist sıvısında da bahsi geçen proteinleri değerlendirmeyi amaçladık.



2. GENEL BİLGİLER

‘Adneks’ tanımı overler, fallop tüpleri, broad ligamanlar ve bu ligamanlar arasında kalan embryolojik artık dokularından ibaret oluşumları kapsamaktadır. Adneksiyal alanda saptanan lezyonlar bu oluşumların hepsinden orjin alabileceği gibi daha sık olarak neoplazi geliştirmeye meyilli olan over dokusundan kaynaklanmaktadır ve dolayısıyla sık görülen jinekolojik sorunlardan biridir.

Adneksiyal kitlelerin klinik değerlendirilmesi malign olan vakaların erken tanı ve tedavisinin sağlanması açısından önemlidir, nitekim bu lezyonların erken tanınması morbidite ve mortaliteyi etkilemektedir. Adneksiyal kitleler semptomatik olabilmekle birlikte, sağlıklı kadının rutin jinekolojik muayenesi veya genellikle postmenopozal dönemde bel ağrısı nedeniyle çekilen bilgisayar tomografisi gibi farklı nedenlerle yapılan görüntülemelerin sonucunda da karşımıza çıkabilir.

2.1. Adneksiyal Kitlelerin Prevalansı ve İnsidansı

Adneksiyal kitlelerin prevalansı çalışılan popülasyona ve araştırmanın kriterlerine göre değişiklik göstermektedir. 25-40 yaş arası asemptomatik 335 kadını kapsayan bir çalışmada ultrasonografik muayenede %6.6 oranında over kisti olmakla %7.8 oranında adneksiyal lezyon saptanmış ve yaş, sigara içme alışkanlığı, parite, vücut kütle indeksi açısından lezyonu olan ve olmayan kadınlar arasında fark görülmemiştir. 3 ay sonra yapılan kontrol muayenede kistlerin %82’si kaybolmuştur [8]. Pre ve postmenopozal kadınları kapsayan bir çalışmada, premenopozal kadınlarda over kisti prevalansı %34.9 ,insidansı %15.3 iken postmenopozal kadınlarda ise bu değerler %17.0 ve % 8.2 oranında saptanmıştır [9].

Postmenopozal dönemde 8794 kadını kapsayan başka bir seride, rutin jinekolojik muayenenin bir parçası olarak yapılan transvajinal ultrasonografide, çalışma popülasyonununun %2.5’de basit uniloküler adneksiyal kist saptanmıştır [10].

Adneksiyal kitlelerin görülme oranı ve tipleri kadının yaş ve reproduktif durumuna göre değişiklik göstermektedir. Adneksiyal kitlelerin büyük bir kısmı reproduktif yaş kadınlarda ortaya çıkmaktadır ve bu lezyonların genelinde benign olduğu belirtilmiştir [11]. Bu yaş grubunda görülen benign adneksiyal kitlelerin patogenezinin reproduktif hormonlar ve menstrüel siklusla ilgili olması bu durumu

açıklamaktadır. Premenopozal kadında semptomatik over kistinin malign olma olasılığı 1:1000 olduğu halde 50 yaş grubunda bu değer 3:1000'e yükselmektedir [12].

Over kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir. Bu değer 20-29 yaş arası 100,000 kadında 1.8-2.2 iken, 40-49 yaş arası 100,000 kadında 9.0-15.2 olarak saptanmıştır [13]. Türkiyede bu değer 100000'de 6.9 olduğu bildirilmiştir [14].

2.2. Adneksiyal Kitlelerin Sınıflandırılması

Adneksiyal alanda saptanan lezyonları aşağıdaki gibi özetleyebiliriz.

A. Benign ovaryan

1. Fonksiyonel kistler
2. Endometrioma
3. Seröz kistadenom
4. Müsinöz kistadenom
5. Matür teratom

B. Benign ovaryan olmayan

1. Paratubal kist
2. Hidrosaplins
3. Tubo-ovaryan abse
4. Peritoneal psödokistler
5. Appendiks apsesi
6. Divertiküler apse
7. Pelvik böbrek

C. Primer malign ovaryan

1. Germ hücreli tümörler
2. Epitelyal karsinom
3. Seks-kord tumor

D. Sekonder malign ovaryan

2.3. Adneksiyal kitleye yaklaşım

Over ve tuba kanseri daha çok postmenopozal dönemde görülmesine karşın tüm yaş grubu hastalarda adneksiyal kitle değerlendirilirken malignite olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır.

Malign hastalığın dışlanması iki fazlı bir süreçtir. İlk fazda adneksiyal kitle malign olma açısından klinik yönden değerlendirilip ön tanı oluşturulur. Ardından malignite şüphesi olan lezyonların nihai değerlendirilmesi için cerrahi eksplorasyon yapılır.

Kadınların %10'u tüm hayatları boyunca bir şekilde adneksiyal kitle nedeniyle cerrahi operasyon geçirmektedir [12]. Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı gereksiz cerrahi müdahaleleri önlemek ve malignite şüphesi olan hastaları debulking veya evreleme cerrahisi yapılabilecek jinekolojik onkoloji merkezlerine referans etmek açısından önemlidir.

Adneksiyal kitlelere yaklaşımda hikaye, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar sonuçları bir arada değerlendirilerek malignite potansiyeli olabilecek cerrahi eksplorasyon gerektiren lezyonların takip edilebilir benign vakalardan ayırıcı tanısı yapılmaktadır.

Adneksiyal kitlenin malign olma ihtimali aşağıda belirtilen faktörlerle ilişkilidir.

1. Malignite şüphesi uyandıran görüntüleme bulguları
2. Yaş ve menopozal durum
3. Risk faktörleri
4. Laboratuvar bulguları

2.4. Ayırıcı Tanıda Anamnez

Adneksiyal kitleye eşlik eden en sık semptom pelvik ağrı veya baskı hissidir [15]. Over kanserine pelvik ve abdominal semptomlar eşlik edebilir, seks kord-stromal tümörler gibi hormon salgılayan lezyonlara ise salgılanan hormonun yol açtığı semptomlar eşlik edebilir. Anamnez alınırken ağrı semptomunun karakteri, başlama zamanı, süresi, menstrüel siklusla ilişkisinin sorgulanması gerekmektedir. Pelvik ağrı akut veya kronik olabileceği gibi kist boyutlarının hızlı büyümesi, torsiyon, kitle

içerisine hemoraji, rüptür ile ilişkilşi olabilir. Tubo-ovaryan veya divertiküler apse kaynaklı inflamasyona bağlı da ağrı görülebilir.

Hastanın yaşı ve menopozal durumu adneksiyal kitle yönetiminde önemlidir, nitekim malign lezyonların büyük kısmı postmenopozal dönemde veya çocuk ve adolesanlarda görülmektedir. Premenarşal hastalarda neoplazilerin önemli bir kısmını germ hücre kökenli tümörler oluşturmaktadır ve bu durumda cerrahi eksplorasyon geciktirilmemelidir.

2.5. Ayırıcı Tanıda Fizik Muayene

Fizik muayenede rektovajinal tuşe ile cul-de-sac ve pelvik yan duvarlara kolay erişim sağlandığından adneksiyal kitlenin boyutu, şekli, konturu ve kabaca lokalizasyonu değerlendirilebilir. Benign lezyonlar genelde düzgün sınırlı, kistik, mobil, unilateral, ve 8 cm'den küçük saptanırken, malign tümörler daha çok solid veya semisolid, bilateral, irregüler sınırlı, fikse ve cul-de-dac'da eşlik eden nodüllerle birlikte oluyor. Asit genelde malign lezyonlarla birlikte görülmektedir. Koonings ve arkadaşları bilateral adneksiyal kitlelerde unilateral olanlara göre malignite riskinin 2.6 kat arttığını göstermiştir [16]. Boyutları küçük olan lezyonlar overlerin derin lokalizasyonundan dolayı palpe edilemeyebileceği, ayrıca çok büyük fluktuasyon yapan ve pelvisten taşan kistik kitleler de pelvik muayene ile net değerlendirilemeyeceği de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.6. Ayırıcı Tanıda Görüntüleme Yöntemleri

Görüntüleme olarak transvajinal ve transabdominal ultrasonografi adneksiyal kitle değerlendirilirken ilk olarak seçilmesi gereken yöntemdir, nitekim daha düşük maliyetli olmasının yanısıra diagnostik performansı diğer görüntüleme yöntemleri ile aynı [17]. Ultrasonografi ile lezyonun boyutu, morfolojisi, unilateral veya bilateral olması ve asit gibi eşlik eden bulgular değerlendirilmektedir.

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) cerrahi değerlendirmeye geçilmesine karar vermek için ikinci yöntem olarak kullanılabilir. Solid lezyonların değerlendirilmesinde, ultrasonografide net olmayan imaj varlığında, solid alan görünümü veren, pıhtı içeren hemorajik kistlerin değerlendirilmesinde MRG tercih edilebilir [18]. Pelvik ultrasonografi ile bariz benign görünümlü adneksiyal kitlelerin

bilgisayar tomografi veya MRG ile değerlendirilmesinin faydası hakkında yeteri kadar veri olmamasına karşın kompleks kitlelerin değerlendirilmesinde tercih edilebilir [19].

RCOG'un kasım 2011'de yayınlanan 'Premenopozal Kadınlarda Şüpheli Adneksiyal Kitlelerin Yönetimi' Guideline'ında ovaryan malignitenin saptanmasında MRG ve BT'nin rutin kullanımının transvajinal ultrasonografinin sensitivite ve spesifitesini arttırmadığı belirtilmiştir. Bazı vakalarda yakın anatomik yapıların incelenmesi, üst batın organlarının vizualizasyonu, lenfadenopati ve üreteral açıklığın değerlendirilmesi açısından BT ve MRG anlamlı olabilmektedir.

2.7. Ayırıcı Tanıda Serum Biyobelirteçler

Bir çok bilimsel araştırma adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında serum biyobelirteçlerinin incelenmesi için gerçekleştirilmiştir. Bugüne kadar hiçbir serum biyobelirteci tam anlamı ile malign-benign ayırımının yapılmasında faydalı bulunmamıştır. Serum biyobelirteçlerinin faydası kısıtlı olsa da özellikle kompleks adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılmaktadır. Ayırıcı tanının yanısıra preoperatif olarak değerlendirilen biyobelirteçler tedavi sırasında ve sonrasında nüks gelişiminin saptanması ve hastalığın izlenmesi için kullanılmaktadır [19].

Buna ek olarak optimal sitoredüksiyon kararının verilmesi için de biyobelirteçlerin önemli olduğu gösterilmiştir [20].

2.7.1. CA-125

Epitelyal over kanserlerinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan serum biyobelirteci CA-125'dir. Postmenopozal kadınlarda saptanan tüm adneksiyal kitlelerin, premenopozal dönemde ultrasonografide malignite şüphesi uyandıran lezyonların değerlendirilmesinde CA-125 kullanılmaktadır.

CA-125 antijeni çöломik (perikardium, plevra, periton) ve mülleryan (fallop tüpleri, endometrial, endoservikal) epitelden salgılanan transmembran proteindir. [21] Antijen kompleksi iki majör, A ve B domeininden oluşmaktadır. Ekstrasellüler domeinin A bölümü OC125 ve M11 monoklonal antikorlarının tutunabilmesi için tekrarlayan dizilerden oluşmaktadır. Rutin kullanılan CA-125 testi OC 125'e reaksiyon gösterirken, yeni CA-125 II testi her iki bölüme reaksiyon göstermektedir [22]. Birinin

diğerine üstünlüğünü kanıtlayacak yeterli veri olmamasına karşın CA-125 II testinin diğerinden daha spesifik olabileceği bildirilmiştir [23]. Normal değerler CA-125: ≤ 35 U/mL; CA-125 II: < 20 U/mL olacak şekilde belirlenmiştir.

Müsinöz olmayan epitelial over kanserlerin %80'de serum CA-125 değerleri yüksek saptanmaktadır. Evre I over kanserlerinin sadece %50'de yüksek bulunmuştur [24] [3].

Sensitivite ve spesifitesinin yüksek olmaması CA-125'in kullanımını sınırlandırmaktadır. Serozal veya peritoneal inflamasyon veya herhangi iritasyon CA-125 yüksekliğine neden olmaktadır. Over kanseri dışında endometriozis, uterin leiomyom, benign adneksiyal kitleler, tubal inflamasyon ve enfeksiyon, karaciğer hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, menstruasyon, ve gebelik gibi durumlarda da yükselebilir. Bahsi geçen durumlara premenopozal dönemde daha sık rastlandığından dolayı bu yaş grubunda serum CA-125 değerini yorumlamak daha karmaşık hal almaktadır.

Postmenopozal dönemde ise 50 U/mL'den yüksek değerler yüksek ovaryan malignite riski ile ilişkilidir. Bu yaş grubunda cut-off değeri 30 U/mL olarak belirlendiği zaman sensitivitesinin %81, spesifitesinin %75 olduğu saptanmıştır [3].

Adneksiyal kitlesi olan kadınları değerlendirmek için ultrasonografi ve CA-125'in kıyaslandığı bir prospektif çalışmada ultrasonografinin tümörlerin % 93, CA-125 ise %83 malign-benign ayırımının yapabildiği belirtilmiş [25].

2.7.2. HE4

Epitelyal over kanseri olan kadınlarda nüks ve progresif hastalığın izlenmesinde kullanımı 2008 yılında FDA tarafından onaylanmıştır. HE4 İnsan epididimis proteini kökenli antijen olup, endometrioid ve seröz over kanserlerinde fazla eksprese olan WFDC2 geninin ürünüdür. Bu glikoprotein reproduktif traktın glandular epitelden, renal tübüllerden, respiratuar epitelten salgılanmakta ve peritoneal iritasyondan daha az etkilenmektedir ve dolayısıyla yalancı pozitiflik oranı düşük tespit edilmiştir [26]. Biyobelirteç sensitivite ve spesifitesini arttırmak için bu biyobelirtecin CA-125 ile birlikte kullanımı araştırılmıştır. Hastanın menopozal durumu, serum CA-125 ve HE4 seviyeleri birlikte değerlendirildiğinde tüm hastalar için sensitivitenin %94'e çıktığı

bildirilmiştir [27]. HE4 referans değeri premenopozal ve postmenopozal kadınlar için ≤ 150 pM olarak belirlenmiştir.

2.7.3. CEA

Karsinoembryojenik Antijen (CEA) embryonik veya fetal dokularda bulunan bir protein olup, doğumdan sonra serumda bulunmamaktadır. Yetişkinlerde gastrointestinal sistem ve overin özellikle müsinöz kanserlerinde yükselebilmektedir [28]. Son zamanlarda neoplazinin nereden kaynaklandığını belirlemek için CA-125'in CEA'e oranı kullanılmaktadır. Bu oranın 25'in üzerinde olması genelde hastalığın overden kaynaklandığını düşündürmektedir[29]. CEA değeri laboratuvarlar arasında minimal farklar göstermekle birlikte sigara içmeyenlerde 3.8 mcg/L, sigara içenlerde 5.5 mcg/L olarak belirlenmiştir.

2.7.4. CA 19-9

Cancer antigen 19-9 (CA 19-9) over kanserinde de yükselme ihtimali olan ama genellikle over kanseri yönetiminde kullanılmayan, daha çok mide, pankreas, safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinom takibinde, tedaviye yanıt ve nükslerin saptanmasında kullanılmaktadır [30].

Bazı serum biyobelirteçlerinin epitelyal over kanseri tanısında kullanımı araştırılmaktadır. Osteopontin, mezotelin, lizofosfatik asit (LPA), haptoglobin, transtiretin, apolipoprotein A1, serum C-reaktif protein, OVX1 gibi serum biyobelirteçlerinin kullanılabilir olabileceği bildirilmiştir [31-36].

2.7.5. Serum Biyobelirteç panelleri. OVA1 ve Overa

Bazı biyobelirteçlerin kombine kullanımının faydalı olabileceği gösterilmiştir.

OVA1 testi malign vakalarda up-regüle olan CA-125, β_2 -mikroglobulin, down-regüle olan apolipoprotein A1, prealbumin ve transferrin gibi proteinleri kapsayan biyobelirteç panelidir. Belirtilen serum biyobelirteçlerin her birinin değeri bilgisayar programı hesaplanarak kombine bir şekilde değerlendirilip 0'dan 10'a kadar bir puan belirlenmektedir. Premenopozal kadınlarda < 5.0 değeri düşük malignite ihtimali ile ilişkili iken ≥ 5.0 değeri yüksek malignite ihtimalinin olduğunu göstermektedir. Postmenopozal kadınlar için bu değerler < 4.4 ve ≥ 4.4 olarak belirlenmiştir [29].

Overa testi'nde CA 125-II, HE4, apolipoprotein A1, FSH ve transferrin değerlerine bakılarak 0.0'dan 10.0'a kadar değişen puan belirleniyor. <5.0 puanlar düşük, ≥5.0 puanlar yüksek malignite riski olarak yorumlanmaktadır [37].

2.8. Ayırıcı tanıda multimodal yaklaşım

2.8.1. Risk of Malignancy Index (RMI)

1990 yılında geliştirilmiş ve serum CA125, pelvik ultrason, menopozal durumu kriter olarak over kanseri riskini predikte eden multimodal yaklaşımdır [38]. RMI puanı CA-125 serum değeri (IU/mL) × menopozal durum puanı (premenopozal kadınlarda 1, postmenopozal kadınlarda 3) × ultrasonografi puanı şeklinde hesaplanmaktadır. Ultrasonografi puanını belirleyen kriterler; multiloküle kist, solid alan, metastaz, asit, bilateral kitle olup, tek kriter varlığında 1, 2-5 kriter varlığında 3 puan hesaplanmaktadır. <25 puan düşük, 25-250 puan orta, >250 puan yüksek malignite riskini göstermektedir. RCOG'nin 'Postmenopozal Kadınlarda Ovaryan Kist Yönetimi Guideline'ında bu gruptaki kadınlarda adneksiyal kitle değerlendirilirken RMI hesaplanması önerilmektedir. Hastanın sonraki yönetimi puana göre belirlenmekte; orta ve yüksek riskli olarak belirlenen hastalar jinekolojik onkoloji merkezlerine refere edilmektedir [39].

2.8.2. Risk of Malignancy Algorithm (ROMA)

Serum CA-125 ve HE4 değerleri ve menopozal durumu göz önünde bulundurarak hesaplanan puan esasına göre değerlendirilmektedir.2011'de adneksiyal kitle nedeniyle operasyon planlanan hastalarda malignite olasılığının hesaplanması için kullanımı onaylanmıştır. ≥13.1 puan premenopozal hastalarda, ≥ 27.7 postmenopozal kadınlarda malignite açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir [27]. 11 çalışmayı içeren metaanaliz sonucunda epitelyal over kanseri için ROMA sensitivitesinin %89 spesifitesinin %83 olduğu bulunmuştur [40].

2.8.3. ADNEX modeli

2014'de bildirilen bu modelin özelliği adneksiyal kitlenin sadece benign yada malign olmasını değil aynı zamanda invaziv evre I, invaziv evre II-IV, sekonder metastatik adneksiyal tümör gibi çok yönlü sonuç predikte edebilmesidir [41]. ADNEX

modeli yaş, serum CA-125 değeri, hastanın muayene edildiği merkezin tipi (jinekolojik onkoloji merkezleri veya diğer hastaneler) gibi 3 klinik ve lezyonun maksimum diametri, solid alan oranı, >10 lobül varlığı, papiller projeksiyon sayısı, akustik gölge varlığı, asit varlığı şeklinde 6 ultrasonografik kriteri kapsamaktadır.

2.9. Ayırıcı Tanıda Yeni Biyobelirteç adayları

Epitelial over kanseri tanısı için serum biyobelirteç kullanımı aktif araştırma alanıdır. Yakın zamanlarda, proteomik tanı teknolojilerindeki ilerlemenin sonucu olarak protein biyobelirteçler hakkındaki fikirler de gelişmektedir. Serumdan, proteomik profil çalışmaları ile tümör biyobelirteci olarak kullanılabilir proteinler ayrıştırılabilir.

2.9.1. Apolipoprotein A 4

ApoA4 11. kromozomun uzun kolundaki apoA1/C3/A4/A5 gen kümesinin bir üyesidir [42]. ApoA4 intestinal enterositlerde sentezlenip lenfe sekrete edilen 46-kDa ağırlığında bir glikoproteindir [43]. Fizyolojik fonksiyonları çok yönlü olup, lipidlerin absorpsiyonu, taşınması ve ters kolesterol taşınması yolağında lipid metabolizmasında rol oynadığı ve aynı zamanda postprandial tokluk ve sinyali ve antioksidan gibi davranabileceği gösterilmiştir[44]. Bazı böbrek hastalıklarında apoA4 seviyesinin artmış olması metabolizmasında böbreğin aktif rol oynadığını göstermektedir. [45]

H. Dieplinger ve arkadaşları yaptıkları çalışmada over kanseri, endometrioma, benign jinekolojik vakalar ve sağlıklı kontrol grubu hastalarında preoperatif olarak ELISA yöntemi ile ApoA4 seviyelerini ölçmüş ve sonuçları CA-125 değerleri ile kıyaslamışlardır. ApoA4 seviyeleri malign vakalarda benign ve kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı azalma göstermiştir. ApoA4 malign- benign ayırımında CA-125'in diyagnostik informativliğini arttırmamıştır. Çalışma sonucu olarak ApoA4'ün düşük sensitivitesinden dolayı over kanseri tanı markeri olarak kullanımının uygun olmayacağı belirtilmiş [4].

2.9.2. SLPI (Sekretuar Lökoproteaz İnhibitörü)

SLPI proteinlerin trappin gen ailesinin bir üyesidir [46]. Bahsi geçen molekül respiratuvar epitelden ve fagositik nötrofillerden salgılanan bazik katyonik bir proteindir[47]. SLPI, nötrofil elastaz, katepsin G, tripsin ve triptaz dahil çok sayıda

serin proteazlarını inhibe etmektedir. Ve aynı zamanda anti inflamatuvar özelliklerinin de olduğu gösterilmiştir [48]. A1AT ile birlikte özellikle akciğerde mukozal yüzeyleri nötrofil elstazın zararlı etkisinden koruduğu düşünülmektedir [49].

SLPI daha önce over kanseri biyobelirteci olarak test edilmiş ve malign hastalığın ayırıcı tanısında makul tanısal doğruluğunun olduğu gösterilmiştir [50]. Başka bir vaka-kontrol çalışmasında serum SLPI test edilen biyobelirteç adaylarından multimarker modeline dahil edilmek üzere seçilmemiş olsa da evreye özel elevasyon göstermiştir [5].

2.9.3. A1AT (Alfa-1 Antitripsin/SERPINA 1)

İnsanda 34 serpin molekülü mevcut olup serin protein inhibitörü ailesini oluşturmaktadırlar. Bu protein ailesinin üyelerinin fibrinoliz, koagülasyon, apoptozis, kompleman aktivasyonu, ajiogenez, tümör süpresyonu ve inflamasyon gibi proseslerde rol oynadığı gösterilmiştir [51, 52].

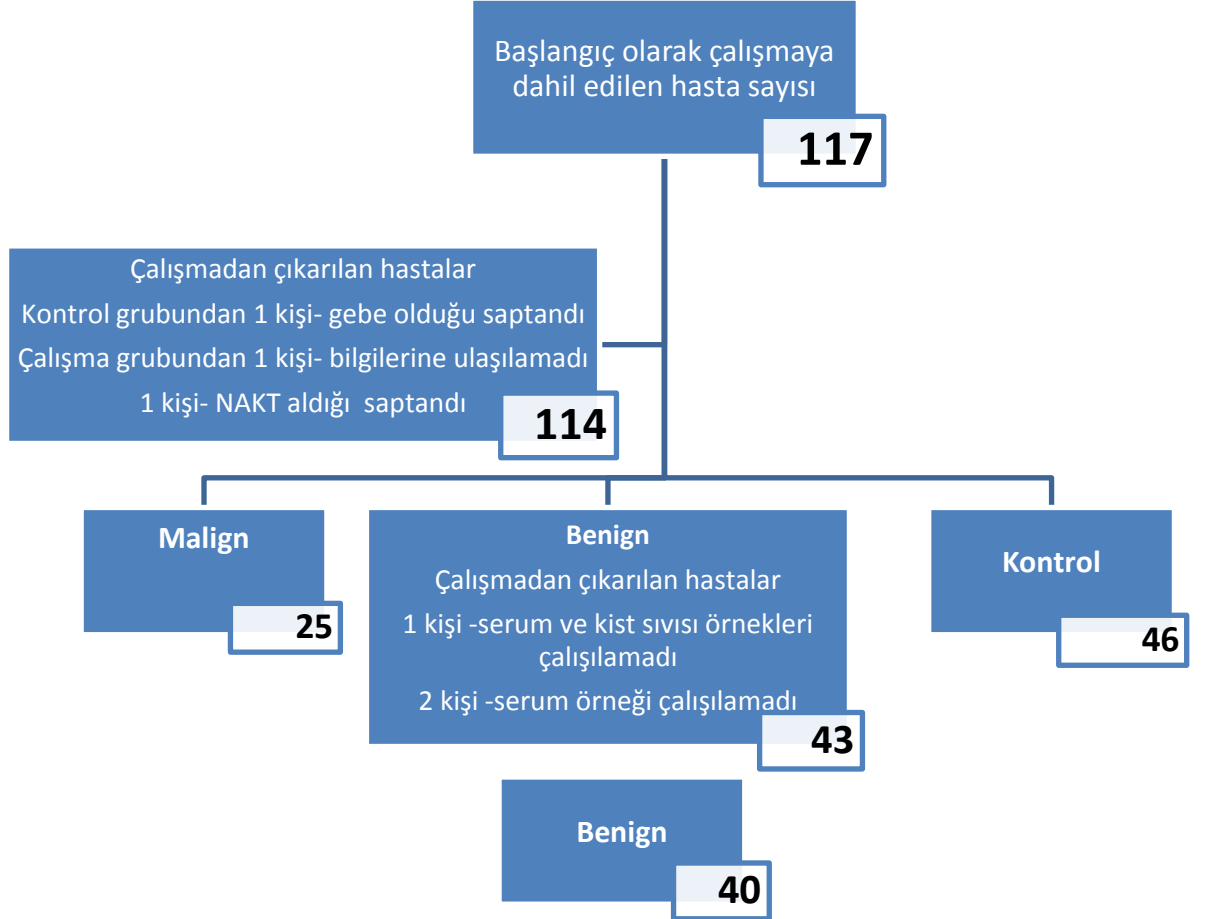
Serpinler total plazma proteinlerinin %2'ni oluşturmaktadır, bunların da %70'i SERPINA 1'den (A1AT) ibarettir. A1AT hepatosit, monosit, nötrofil, makrofaj ve alveolar epitel hücrelerinden salgılanan 52 kDa ağırlığında ekstrasellüler glikoproteindir [52].

İnsanda A1AT plazma değeri 1-2 g/L olup, akut faz reaktanı olduğundan dolayı nekroz ve inflamasyon durumlarında seviyeleri yükselmektedir[51]. A1AT'in over ve prostat kanseri hücrelerinden, özellikle daha az agresif epitelyal tümör hücrelerinden salgılandığı gösterilmiştir[53, 54]. Over kanseri progresyonunda SERPINA 1'in rolünü araştırmayı amaçlayan bir çalışmada bu proteinin fazla ekspresyonunun iki over kanseri hücre hattında hücre migrasyonu ve/veya invazyonu desteklediği gösterilmiştir [55].

3. MATERYAL VE METOD

Çalışmamız Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 01.03.2016-30.05.2017 tarihleri arasında yapıldı. Çalışmaya Jinekolojik Onkoloji ve Operatif Jinekoloji ünitesinde opere olan 18 yaş üstü 65 adneksiyel kitle tanılı hasta ve Jinekoloji polikliğine başvuran ve adneksiyel kitlesi olmayan yaş uyumlu 46 sağlıklı hasta dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların akım diyagramı **Resim 1**'de gösterilmiştir.



Resim 1. Çalışmaya dahil edilen hastaların akım diyagramı

Çalışmaya dahil edilen hastalardan İstanbul Üniversitesi Etik Kurulu tarafından kabul edilmiş Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu ile onam alındı. Çalışma İ.Ü. BAP koordinasyon birimi tarafından desteklenmiştir.

Jinekolojik onkoloji biriminde adneksiyal kitlelerinin ön planda malign, Operatif Jinekoloji biriminde ise benign lezyon olduğu düşünülen hastalar opere edildi. Bu hastalar postoperatif olarak patolojik spesimen incelenme raporu alındıktan sonra 'Benign' ve 'Malign' gruplara, Jinekoloji Polikliniğinde muayene edilen adneksiyal kitlesi olmayan sağlıklı kadınlar ise 'Kontrol' grubuna dahil edildi.

Çalışma grubuna dahil etme kriterleri

1. 18 yaş üstü pre ve postmenopozal dönem
2. Adneksiyal kitle tanısı ile cerrahi ameliyata karar verilmiş olması
3. Torsiyon, ektopik gebelik gibi tanıların dışlanmış olması

Çalışma grubundan hariç tutma kriterleri

1. Gebelik durumu
2. Neoadjuvan kemoterapi hikayesi
3. Bilinen senkron veya önceden bilinen malignite durumu
4. Sistemik veya pelvik inflamatuvar hastalık durumu

Kontrol grubuna polikliniğe rutin kontrol muayene için başvuran herhangi sistemik kronik hastalığı olmayan, uzun süreli ilaç kullanım hikayesi bulunmayan 18 yaş üstü pre ve postmenopozal sağlıklı kadınlar dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların menopozal durumu belirlenirken en az 12 aylık amenore veya serum FSH ≥ 40 mIU/ml kriteri göz önünde bulunduruldu.

Adneksiyal kitlesi olan hastalar polikliniklerde değerlendirilirken BT veya MRG gibi farklı görüntüleme yöntemleri de kullanılmış olsa da çalışmaya sadece transvajinal ultrasonografi sonucunda elde edilen bilgiler aşağıda belirtilen terim ve tanımlara uygun olarak kullanıldı.

3.1. Lezyonlar için kullanılan terim ve tanımlar

Adneksiyal kitleler ve kist içeriği tipleri IOTA'nın belirlediği terim ve tanımlamalara göre sınıflandırıldı. Bu tanımlamalara göre çalışma grubuna dahil edilen tüm adneksiyal kitleler 5 tipe ayrıldı.

1. Uniloküler
2. Uniloküler-solid
3. Multiloküler
4. Multiloküler-solid
5. Solid

Uniloküler tanımı septasız, solid bölümü veya papiller yapıları olmayan, kist cidarındaki düzensizlik 3mm'den küçük olan kistleri ifade etmek için kullanıldı. Daha çok hidrosalpinksde bulunan yarım septaların bulunduğu kistler de uniloküler olarak kabul edildi. Kist içindeki 'sludge' ('çamur') veya en çok dermoid kistlerde bulunan hiperreflektif avasküler alanlar ('white ball') solid papiller projeksiyon olarak kabul edilmedi.

Uniloküler solid tanımı içinde ölçülebilen solid alan bulunan veya duvardında papiller projeksiyon olarak tanımlanabilecek ≥ 3 mm en az bir projeksiyon bulunan uniloküler kistler için kullanıldı.

Multiloküler kist olarak en az bir septumu olan ve solid alanı bulunmayan lezyonlar tanımlandı. Ölçülebilen solid alanı olan veya en az bir papiller projeksiyon içeren multiloküler kistler için multiloküler-solid terimi kullanıldı. Solid alanın lezyonun %80 ve daha fazla bölümünü kapsadığı kitleler solid kitleler olarak sınıflandırıldı.

Kist içeriği tipleri de aşağıdaki gibi sınıflandırıldı.

1. Anekoik
2. Low-level
3. Ground-glass
4. Hemorrajik
5. Mikst

Ultrasonografide ‘siyah’ görünen kist içeriği ‘anekoik’, daha çok müsinöz kistlerde olduğu gibi homojen hipoekoik görünümü olan içerik ‘low-level’, genelde endometriomalarda görülen homojen dispers kist içeriği tipi ‘ground-glass’ ve teratomlardaki gibi hem solid hem hipoekoik alanların karışık bir şekilde bulunduğu kist içeriği tipi ‘mikst’ olarak adlandırıldı.

Kist cidarı tanımlanırken ‘düzgün’ ve ‘düzensiz’ terimleri kullanıldı. Kist içerisine doğru solid projeksiyonların bulunduğu kist cidarı ‘düzensiz’ veya ‘irregüler’ olarak tabir edildi. Bu projeksiyonlar en büyük çapı 3 mm ve üzerinde olması durumunda papiller projeksiyon olarak tanımlandı.

Kistte renkli doppler ultrasonografi ile kan akımı subjektif olarak belirlendi 1 ve 4 puan arasında sınıflandırıldı. IOTA kriterlerine uygun olarak 1 puan hiç kan akımı saptanmayan adneksiyal kitleler için, 4 puan en fazla kan akımının bulunduğu lezyonlar için kullanıldı.

3.2. Ayırıcı Tanıda Kullanılan Tanımlar

Çalışma grubuna dahil edilen hastaların hepsi için preoperatif değerlendirme sırasında RMI skoru, IOTA Basit Kuralları kullanıldı. RMI skoru hesaplanması kullanımı hakkında genel bilgiler bölümünde detaylı olarak bilgi verilmiştir.

IOTA Basit Kuralları 5 benign ve 5 malign olmakla aşağıdaki şekilde belirlenmiştir.

1. Benign Basit Kurallar

B1- Uniloküler kist

B2- <7mm solid komponent varlığı

B3- Akustik gölge varlığı

B4- Maksimum çapı <100 mm’in altında olan düzgün cidarlı multiloküler kist

B5- Kan akımının olmaması (Renk Skoru 1)

2. Malign Basit Kurallar

M1- Düzensiz cidarlı solid tümör

M2- Asit varlığı

M3- En az 4 papiller yapı

M4- Maksimum çapı >100 mm'in üzerinde olan düzensiz yapılı multiloküler solid tümör

M5- Çok belirgin kan akımı (Renk Skoru 4)

Ayırıcı tanıda adneksiyal kitle değerlendirilirken sadece benign basit kural bulunan lezyonlar daha çok benign, sadece malign basit kuralın bulunduğu lezyonlar daha çok malign her iki basit kuralı da barındıran adneksiyal kitleler ise 'yetersiz' olarak tanımlandı.

Çalışmaya dahil edilen hastaların kesin tanısı cerrahi patolojik spesimenin Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında değerlendirildikten sonra malign ve benign olarak belirlendi ve histopatolojik tanıları konuldu . Tüm patolojik spesimenlerin nihayi raporu tek bir uzman öğretim üyesi tarafından onaylandıktan sonra oluşturuldu. Tümörler FIGO önerilerine göre sınıflandırıldı [56].

3.3. Serum Örneğinin alınması

Cerrahi ameliyat kararı alınan tüm hastardan servise yatış sırasında, kontrol grubu sağlıklı kadınlardan poliklinik muayenesinden sonra periferik venöz kandan yaklaşık 10ml kan örneği alınarak 2400 bpm'de 5 dakika boyunca santrifüj edildi. Elde edilen serum kısmı ependorflara ayrılarak çalışılacak güne kadar -80° C'de dondurularak korundu.

Cerrahi operasyon sırasında kist içeriği kist cidarı bozulmadan steril enjektör yardımı ile alındı ependorflara ayrıldı ve çalışılacak güne kadar -80° C'de dondurularak korundu.

3.4. Serum Örneklerinin Çalışılması

Hastalardan alınan serum ve kist sıvısı örnekleri aynı gün tek etapta çözüldürülerek Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı. . Örneklerde aynı zamanda SLPI (SUNRED-Human SLPI ELISA Kit), A1AT (SUNRED-Human Alpha-1-Antitrypsin ELISA Kit), ApoA4 (SUNRED- Human ApoA4 ELISA Kit) proteinleri değerlendirildi. Ölçümler üretici firmanın teknik şartnamelerine uygun gerçekleştirildi.

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada benign, malign ve kontrol grubu arasında yaş farkı student t testi, VKİ farkı Kruskal- Wallis testi, menopozal durumu göre farklılıklar χ^2 testi ile hesaplandı. Gruplar arasında serum SLPI, A1AT ve ApoA4 değerleri arasında farkı incelemek için Kruskal-Wallis testi, benign ve malign grup kist sıvısında belirtilen protein değerleri arasındaki farkı incelemek için non parametrik Wilcoxon-Mann-Whitney testi kullanılmıştır. Malign-benign ayrımında CA-125'in ve RMI'in tanısal performansını belirlemek için regresyon analizi ile Receiver Operating Characteristic (ROC) eğrisi oluşturuldu.

p değeri $p < 0,05$ olduğu durumlar istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi ve olasılık oranı (odds ratio – OR) %95 güven aralığında (confidence interval – CI) kabul edildi. Sayısal değişenler ortalama (Mean) ve standart sapma (SD) ile bildirildi.

Verilerin analizi Statistical Package for the Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 16.0 istatistik yazılımı ile yapıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 111 hasta dahil edildi. Çalışmaya dahil edilen hastalar benign (n=40; %36), malign (n=25; %22,5) ve kontrol (n=46; %41,4) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Hastaların yaş ortalaması benign grupta 37.3 ± 13.4 yıl, malign grupta 49.7 ± 11.9 yıl, kontrol grubunda 42.3 ± 10.5 yıl olarak bulundu. Araştırmaya dahil edilen hastaların VKİ ortalaması benign grupta 27.3 ± 5.4 kg/m², malign grupta 30.4 ± 8.3 kg/m², kontrol grubunda ise 25.2 ± 3.6 kg/m² olarak bulundu.

Yaş, VKİ ve menopoz durumuna göre hastaların dağılımı Tablo 1’de gösterildiği şekilde oldu:

Tablo 1. Yaş, VKİ ve menopozal duruma göre hastaların dağılımı

	Benign grup n=40	Malign grup n=25	Kontrol grubu n=46	<i>p</i> değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
Yaş (yıl)	37.3 ± 13.4	49.7 ± 11.9	42.3 ± 10.5	0.0006*
BMI (kg/m²)	27.3 ± 5.4	30.4 ± 8.3	25.2 ± 3.6	0.1867**
	n (%)	n (%)	n (%)	
Menopozal durum				
Premenopoz	34 (85.0)	11 (64.7)	19 (67.9)	
Postmenopoz	6 (15.0)	6 (335.3)	9 (32.1)	0.1435***

* Student t testi **Kruskal Wallis testi *** χ^2 testi

Benign ve malign gruplardaki hastalara preoperatif değerlendirme sırasında yapılan transvajinal ultrasonografi sonucunda bulunan lezyonlar IOTA tarafından belirlenen terim ve tanımlamalara uygun olarak Tablo 2’de gösterildiği gibi adneksiyal kitle tipleri olarak ve Tablo 3’de gösterildiği gibi kist içeriği tipleri olarak sınıflandırıldı.

Tablo 2. Adneksiyal kitle tiplerine göre hasta dağılımı

Adneksiyal Kitle	Benign (n=40)	Malign (n=25)
1. Uniloküler	27 (%67,5)	0 (%0)
2. Uniloküler-Solid	3 (%7,5)	1 (%4)
3. Multiloküler	11 (%27,5)	4 (%16)
4. Multiloküler-Solid	2 (%5)	18 (%72)
5. Solid	0 (%0)	2 (%8)

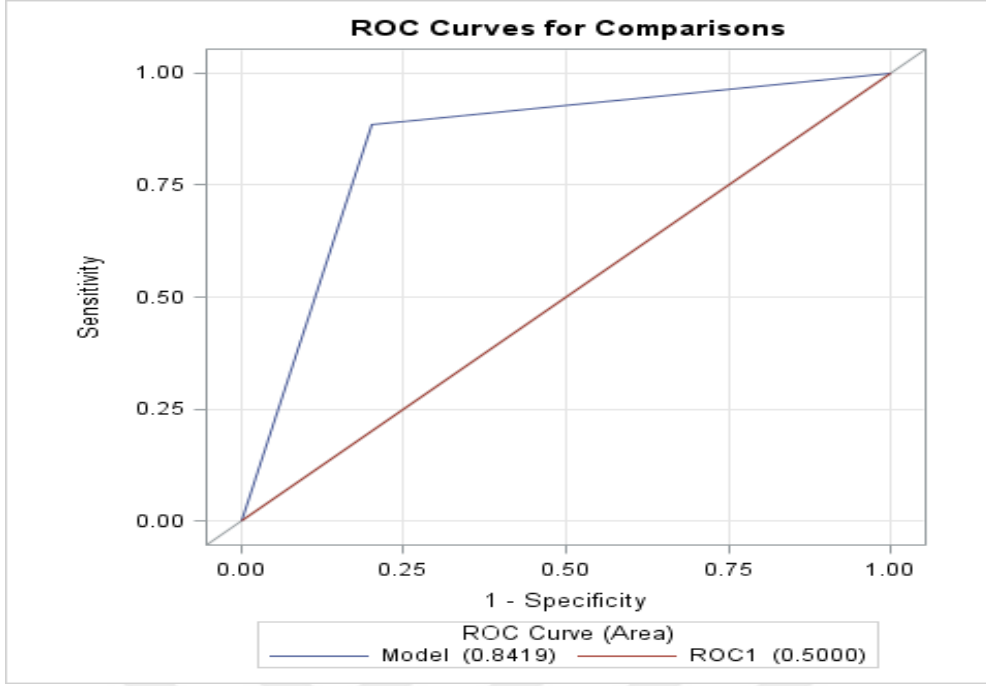
Benign gruptaki adneksiyal kitleler, en sık uniloküler (n=27, %67,5), malign grupta ise multiloküler-solid (n=18, 72%) olarak saptandı. Her iki grupta en sık görülen kist içeriği tipi anekoik olup benign grupta %50 (n=20), malign grupta %44 (n=11) oranında bulundu.

Gruplara göre kist içeriği dağılımı Tablo 3’de gösterilmiştir.

Tablo 3. Kist içeriği tipine göre hasta dağılımı

Kist İçeriği Tipi	Benign (n=40)	Malign (n=25)
1. Anekoik	20 (%50)	11 (%44)
2. Low-level	4 (%10)	7 (%28)
3. Ground-glass	15 (%37,5)	2(%8)
4. Hemorrajik	0 (%0)	0 (%0)
5. Mikst	1 (%2,5)	5 (%20)

Çalışma grubuna alınan tüm hastalar için RMI hesaplanmıştır. Benign ve Malign grubu hastalar için RMI sensitivitesi %80,7, spesifitesi %88, NPD %88, PPD %80,7, doğruluk oranı ise %85 bulunmuştur. RMI için ROC analizi yapılmış ve sonucu Resim 2’de gösterilmiştir.



Resim 2. RMI için ROC eğrisi

Malign ve Benign grup hastaları preoperatif değerlendirmede IOTA Basit Kuralları'na göre değerlendirilmiş, öntanı için malign, benign ve yetersiz olarak sınıflandırılmıştır. İstatistik analiz yapılırken sonuçlar iki model şeklinde sınıflandırıldı. BK+MA (Basit Kurallar+Malign) modelinde yetersiz sonuçlar malign gruba dahil edildi. BK+SD (Basit Kurallar+Subjektif Değerlendirme) modelinde subjektif değerlendirmeye göre malign yada benign gruba dahil edildi.

Adneksiyel kitlelerin benign-malign ayrımında BK+MA modelinin sensitivitesi %96, spesifitesi %88, NPV %97,3, PPV %82,7 olarak bulundu. BK+SA modelinde bu değerler sırasıyla %92, %97,5, %95,2, %96,2 saptandı.

Tablo 4 ve 5'te, sırasıyla kist sıvında ve serumda, ApoA4, SLPI ve A1AT değerleri, gruplar arasında karşılaştırmalı olarak gösterilmiştir. Buna göre, Malign grupta (3.5 ± 1.9 ng/mL), Benign (5.0 ± 4.1 ng/mL) ve Kontrol gruplarına göre (9.2 ± 14.6 ng/mL) serum ApoA4 seviyesinde istatistiksel anlamlı düşüş saptandı. Ve aynı zamanda Benign grupta da bu seviye Kontrol grubuna göre düşük bulundu. Kist sıvısındaki ApoA4 değerleri karşılaştırıldığında Malign (2.8 ± 1.7 ng/mL) ve Benign (10.3 ± 27.5 ng/mL) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı.

SLPI serum seviyelerinde Malign grupta (2.6 ± 1.3 ng/mL), Benign (4.4 ± 2.2 ng/mL) ve Kontrol gruplarına göre (4.8 ± 1.7 ng/mL) istatistik anlamlı düşüş saptandı. Kist sıvısındaki değerler Malign grupta (2.8 ± 1.9 ng/mL) hafif yüksek bulunsa da istatistik olarak anlamlı olmadığı görüldü.

A1AT serum seviyeleri Malign grupta (205.1 ± 82.6 ng/mL) Benign (144.4 ± 108.4 ng/mL) ve Kontrol gruplarına göre (112.2 ± 100.6 ng/mL) yüksek bulundu ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. Bu proteinin kist sıvısı seviyelerinde de aynı şekilde Malign grupta (241.9 ± 65.1 ng/mL) Benign gruba göre (179.2 ± 115.5 ng/mL) istatistiksel anlamlı yükseklik saptandı.

Tablo 4. Malign ve Benign grup kist sıvısında ApoA4 ve SLPI seviyeleri.

	Malign	Benign	
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	p-değeri
APOA4 (ng/mL)	2.8 (1.7)	10.3 (27.5)	0.0893*
SLPI (ng/mL)	2.8 (1.9)	2.2 (2.3)	0.1352*
A1AT (ng/mL)	241.9 (65.1)	179.2 (115.5)	0.007*

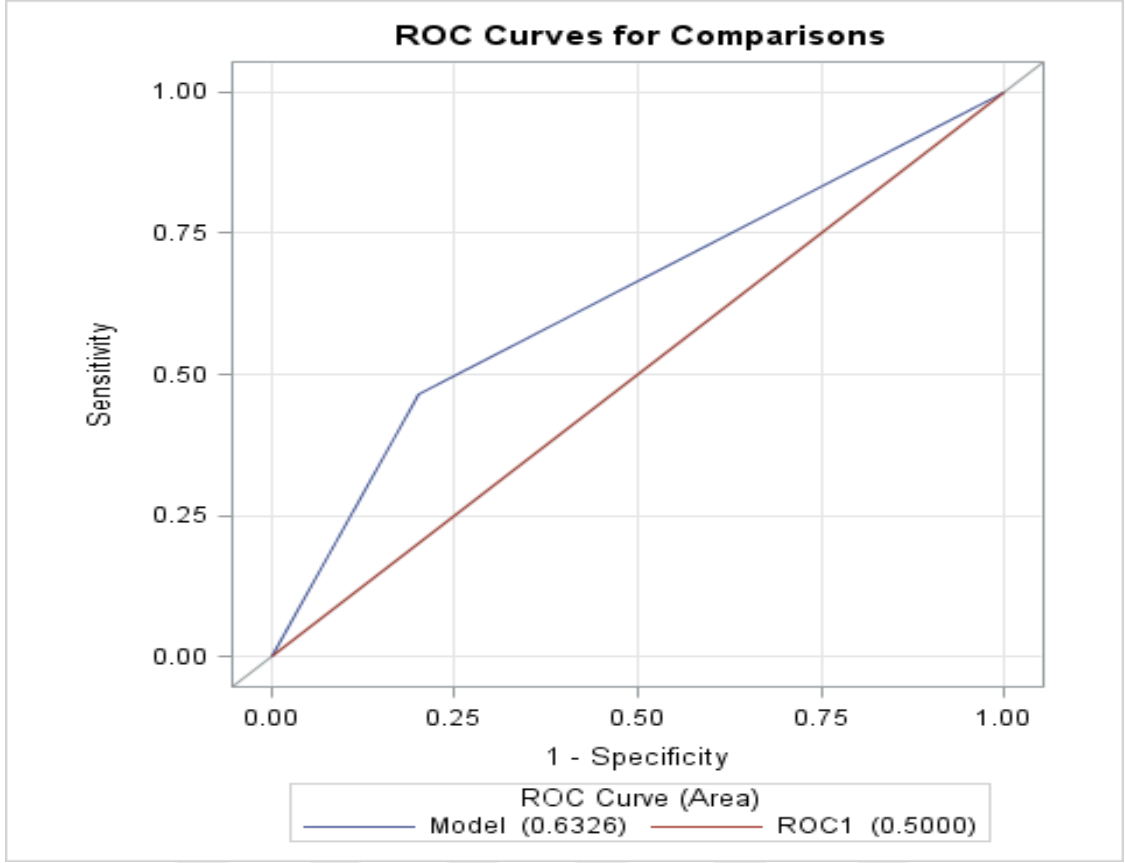
*Wilcoxon-Mann-Whitney testi

Tablo 5. Malign, Benign ve Kontrol grupları serumda ApoA4, SLPI ve A1AT seviyeleri

	Malign	Benign	Kontrol	
	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	Ortalama (SD)	p-değeri
APOA4 (ng/mL)	3.5 (1.9)	5.0 (4.1)	9.2 (14.6)	0.0003*
SLPI (ng/mL)	2.6 (1.3)	4.4 (2.2)	4.8 (1.7)	<.0001
A1AT (ng/mL)	205.1 (82.6)	144.4 (108.4)	112.2 (100.6)	0,0008

*Kruskal Wallis testi

Malign grupta, Benign gruba göre serum CA-125 ve AFP değerleri yüksek saptansa da, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. CA-125'in sensitivitesi %80, spesifitesi %46 doğruluk oranı %59 olarak saptanmıştır. CA-125 için ROC eğrisi aşağıda gösterilmiştir (Resim 3).



Resim 3. CA-125 için ROC eğrisi

CA 19-9, CEA değerleri malign grupta benign gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Benign ve Malign gruplarda tümör belirteçleri

	Benign grup n=40	Malign grup n=25	p değeri
	Ortalama±SD	Ortalama±SD	
CA-125 (IU/ml)	27.5 ± 42.2	142.9 ± 261.3	0.2462*
CA19-9 (IU/ml)	72.4 ± 147.0	555.8± 750.4	<.0001*
CEA (IU/ml)	1.29 ± 0.82	5.4 ± 12.2	0.0135*
AFP (IU/ml)	2.0 ± 1.65	2.8 ± 1.05	0.0604*
LDH (U/L)	212.1 ± 19.7	108.2 ± 167	0.0282*

**Wilcoxon-Mann-Whitney testi

Çalışma grubuna dahil edilen adneksiyal kitlelerin patohistolojik inceleme sonucunda en sık lezyon endometrioma (n=18, %27,6), en sık malign tümör seröz kistadenokarsinom (n=10, %15,3) olarak saptandı (Tablo 6).

Tablo 6. Adneksiyal kitlelerin histopatolojik inceleme sonuçları.

Çalışmaya alınan adneksiyal kitlelerin histopatolojik inceleme sonuçları	N	%
Seröz kistadenom	13	20
Müsinöz kistadenom	5	7,6
Endometrioma	18	27,6
Paratubal kist	3	4,6
Fonksiyonel kist	2	3,07
Seröz kist/adenokarsinom	10	15,3
Müsinöz kist/adenokarsinom	6	9,2
Endometrioid karsinom	4	6,15
Berrak hücreli karsinom	2	3,07
Skuamoz hücreli karsinom	1	1,53
Total	65	100,0

5. TARTIŞMA

Adneksiyal kitlesi olan hastaya yaklaşımda, kötü prognozlu over-tuba kaynaklı malign lezyonların ayırıcı tanısı hayat kurtarıcı öneme sahiptir.

Çalışmaya toplam 111 vaka dahil edildi. Postoperatif olarak cerrahi spesimenin patohistolojik değerlendirilmesinden sonra, opere olan hastalar, Benign (n=40; %36) ve Malign (n=25; %22,5) olmak üzere 2 grupta değerlendirildi. Adneksiyal kitlesi olmayan sağlıklı kadınlar Kontrol (n=46; %41,4) grubunu oluşturdu.

Overin fizyolojik fonksiyonları, reproduktif hormonların etkisi ve menstruel siklusla ilişkili olarak benign adneksiyal kitlelere en çok reproduktif yaşlarda rastlanmaktadır [11]. Bu çalışmada da benign grubu oluşturan hastaların yaş ortalaması 37.3 ± 13.4 yıl olarak saptanmıştır.

Over kanseri insidansı yaşla birlikte artış göstermektedir, ve postmenopozal dönemde saptanan adneksiyal kitlelerin malign olma olasılığı premenopozal dönem hasta grubuna göre daha yüksektir [12, 13]. Bu çalışmada malign grup hastalarında yaş ortalaması 49.7 ± 11.9 olarak saptansa da menopozal durum açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir.

28 çalışmadan oluşan sistematik inceleme sonucuna göre obezite ve over kanseri arasında küçük ama istatistiksel anlamlı ilişki saptanmıştır [57].

16 sene süren (1982 to 1998) geniş prospektif kohort çalışmaya göre (n = 495,477) yüksek VKİ (35-40 kg/m²) mevcut hastalarda normal vücut kütlesi olanlara göre (VKİ 18.5-24.9 kg/m²) over kanserinden ölüm riski daha yüksek saptanmıştır [58]. Bu çalışmada da VKİ Malign grupta (30.4 ± 8.3 kg/m²), Benign (27.3 ± 5.4 kg/m²) ve Kontrol gruplara (25.2 ± 3.6 kg/m²) göre yüksek saptansa da bu fark istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Transvajinal ultrasonografi ve serum CA-125 semptomatik hastalarda over/tuba kanseri tanısının konulmasında kullanılan en yaygın tanı yöntemleridir. CA-125 kanser spesifik olmadığından dolayı benign jinekolojik durumlarda ve endometriozis varlığında da yükselebilir [1]. Yüksek serum CA-125 değerinin (>35 U/mL olarak belirlenmiştir) sensitivitesi ve spesifitesi %78 olarak bulunmuştur [59]. Çalışmamızda

Malign grupta Benign gruba göre serum CA-125 değeri yüksek saptansa da istatistiksel anlamlı bulunmamıştır. CA-125'in sensitivitesi %80, spesifitesi %46 doğruluk oranı %59 olarak saptanmıştır. Müsinöz, berrak hücreli ve mikst müllerian over tümörleri dahil bazı epitelyal ovaryan kanser tiplerinden salgılanmıyor olması CA-125'in sensitivitesini düşürmektedir [59]. Bu çalışmada müsinöz, berrak hücreli over tümörleri tüm malign lezyonların %30'nu teşkil etmiştir.

Ayırıcı tanıda kullanılan üç önemli klinik faktörün kombinasyonundan oluşan RMI'in sensitivitesinin %78, spesifitesinin %87 olduğu bildirilmiştir [60]. Bizim çalışmamıza dahil edilen tüm adneksiyal kitlesi olan hastalarda RMI belirlenmiştir ve sensitivitesi %80,7 spesifitesi %88, NPD %88, PPD %80,7 doğruluk oranı %85 bulunmuştur.

Adneksiyal kitle değerlendirilirken kullanılan bir diğer yöntem, IOTA grubunun belirlediği Basit Kuralların diagnostik olasılık oranı çok merkezli bir eksternal validasyon çalışmasının sonucunda 109 (95% CI: 44–274) olarak bildirilmiştir.

Bu çalışmaya dahil edilen tüm hastaların ultrasonografik muayene sonuçları IOTA tarafından belirlenen terim ve tanımlamalara uygun olarak kaydedilmiştir. Preoperatif olarak hastalara değerlendirilirken IOTA Basit Kuralları tüm adneksiyal kitleler için gözden geçirilmiş, Basit Kurallar'ın tanıdaki rolü araştırılmıştır. Çalışmamıza dahil olan hastalarda Basit Kuralların analizi yapılırken iki modül kullanılmıştır. Basit Kurallara göre 'yetersiz' olarak değerlendirilen vakaların 'Malign' gruba dahil edildiği ilk modülün sensitivitesi %96, spesifitesi %88, NPD %97,3, PPD %82,7 olarak bulundu. 'Yetersiz' olarak değerlendirilen sonuçların subjektif değerlendirmeye göre 'Malign' veya 'Benign' gruba dahil edildiği ikinci modülün sensitivitesi %92, spesifitesi %97,5, NPD %95,2, PPD %96,2 olarak saptanmıştır.

CA-125 tüm erken evre epitelyal over kanserlerinde tanısal amaçla kullanılmasına olanak sağlayacak düzeylere kadar yükselmiyor. Ve bundan dolayı adneksiyal kitle değerlendirilirken over kanserinin ayırıcı tanısında kullanılacak yüksek doğruluk oranına sahip tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır. [61]

Ayırıcı tanıda kullanım için bazı tümör belirteç panelleri ve algoritmaları bildirilmiş olsa da geniş klinik kullanım için yeteri kadar veri bulunmamaktadır [25].

Bir akut faz reaktanı olan A1AT proteini ve ovaryan karsinom ilişkisini gösteren ilk çalışma patolojik spesimenlerde immunohistokimyasal inceleme sonucu olarak rapor edilmiş ve over karsinosarkom hücrelerindeki periodik asid Schiff (PAS)-pozitif damlacıklarda antitripsin'e karşı reaksiyon geliştiği rapor edilmiştir [62].

Tatra G. tarafından yayınlanan bir çalışmada A1AT'in malign over tümörü olan hastalarda tedaviye başlamadan önce bakılan serum değerleri kontrol gruba göre yüksek saptanmıştır [63].

Koebel H. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada A1AT CA-125 ve CRP ile birlikte over malign lezyonlarında tümör progresyonu ile ilişkili bulunmuştur [6].

2014'de J. Timms ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada 22 invazif epitelyal over kanseri, 45 benign over neoplazisi ve 64 sağlıklı kadının serum örnekleri 2D-DIGE/MS yöntemi ile immunodeplezyon ve protein eşitlenmesi ve sonrasında MS/MS protein identifikasyonu ile birlikte SELDI-TOF'la çökyönlü fraksiyonasyon yapılmıştır. 70 malign, 89 benign vakadan oluşan seçilmiş numuneler ELISA yöntemi ile doğrulanmış ve kombine biyomarkerler CA-125 ile karşılaştırılmıştır. Her iki yöntem biyomarker adaylarının belirlenmesinde uyumlu sonuçlar göstermiş ve bu adaylardan 4 protein (A1AT, SLPI, APOA4, VDBP) malign vakaları benign vakalardan ayırt etmiştir. Tanısal kesinlik açısından hiçbir biyomarker kombinasyonu CA-125 kadar iyi olmamıştır [7].

Bu çalışmada A1AT Malign, Benign ve Kontrol grup hastalarında preoperatif olarak alınan serumda ELISA yöntemi ile değerlendirilmiş olup, malign grupta (205.1 (82.6)) benign (144.4 (108.4)) ve kontrol gruba (112.2 (100.6)) göre yüksek saptandı. İntraoperatif olarak alınan kist sıvılarında da sonuçlar korelasyon göstermiş ve malign grupta benign gruba kıyasla yüksek saptanmıştır. Tüm sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Li L. ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir proteomik profil çalışmasının sonucu olarak malign over tümörü olan hastalarda benign ve kontrol gruba göre serum ApoA4 seviyeleri düşük bulunmuş ve ApoA4'ün CA-125 artışı saptanan hastalarda adneksiyal kitlenin malign-benign ayırımında potansiyel tümör belirteci olarak kullanılabileceği bildirilmiştir [64].

H. Dieplinger ve arkadaşları geniş bir vaka-kontrol çalışmasında ApoA4'ün diyagnostik amaçla kullanılabilirliğini araştırmış ve sonuç olarak over kanseri grubunda benign adneksiyal kitleler 11.7 mg/dL (2.0-32.3 mg/dL) ve kontrol grubuna 13.0 mg/dL (5.5-34.0 mg/dL) göre 9.4 mg/dL'e kadar azaldığı saptanmıştır (0.3-29.5mg/dL). Bu çalışmanın sonucuna göre ApoA4 CA-125'in tanı değerini arttırmamış ve serum tümör biyobelirtci olarak kullanımını önerilmemiştir [4].

Tarafımızdan yürütülen çalışma sonucunda 'Malign' grup hastalardan elde edilen preoperatif serumde ölçülen ApoA4 seviyesi (3.5 (1.9)) 'Benign' (5.0 (4.1)) ve 'Kontrol' (9.2 (14.6)) gruba göre düşük saptanmıştır. Ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ApoA4'ün intraoperatif olarak alınan kist sıvısında saptanan seviyesi de 'Malign' grupta 'Benign' gruba göre düşük saptanmıştır, ancak sonucun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur.

C. D. Hough ve arkadaşlarının yaptığı öalışmada over kanseri dokusundan alınan örneklerde yapılan genetik çalışmalarda tümör hücrelerinde SLPI proteininin ekspresyonunda artış saptamışlar [65].

L. J. Havrilesky ve arkadaşlarının bir kaç serum biyobelirteç kombinasyonun diyagnostik açıdan kullanılabilirliğini saptama amaçlı yürüttüğü çalışmada en iyi cut-off değerinde SLPI'in evre III over kanseri ve kontrol grubu ayırımında sensitivitesi %71.6, spesifitesi %71.7 olarak saptanmıştır [5].

J. Timms ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada malign over tümörünün olduğu gruptaki serum örneklerinin incelenmesi sonucunda benign tümörlere göre yüksek saptanan SLPI, daha sonra tanı öncesi hastalardan alınan serumlarda da çalışılmış, bu örneklerde seviyeleri yüksek saptansada tanı öncesi vakaları kontrol grubundan ayıramamıştır [7].

Bu çalışmada SLPI serum değerleri 'Malign' grup hastalarından alınan örneklerde 'Benign' ve 'Kontrol' grubu örneklerindeki değerlere göre daha düşük saptanmış ve sonuçlar önceki çalışma sonuçları ile uyumsuz bulunmuştur. İntraoperatif olarak alınan kist sıvısı örneklerinde SLPI değerleri 'Malign' grupta 'Benign' gruba göre hafif yüksek saptansa da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. SLPI serum seviyelerinin daha önce yapılan çalışma sonuçlarının aksine olarak malign

vakalarda daha düşük saptanması örneklem sayısının az olmasından kaynaklanabilir ve daha geniş çalışmalarda tekrar değerlendirilmesi gerektiği düşünülmektedir.



6. SONUÇ

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde malign potansiyeli olan over veya tuba kaynaklı lezyonların ayırıcı tanısı gereksiz cerrahi müdahalelerin önlenmesi, takip edilebilecek vakaların dışlanması, geniş ameliyat yapılması gereken hastaların jinekolojik onkolji merkezlerine refere edilmesi açısından çok önemlidir.

Günümüzde adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılan en önemli tanı yöntemi transvajinal ultrasonografi ve CA-125 olup ayırıcı tanıda spesifisitenin düşük olması nedeniyle, performansları yeteri kadar iyi değildir. CA-125'in endometriyozis ve benign jinekolojik durumlarda da yükselebilmesi tanı değerini kısıtlamaktadır. Transvajinal ultrasonografi malign-benign ayırımında tek başına en iyi tanı aracı olarak nitelendirilse de bir çok vakanın ayırıcı tanısında sensitivite ve spesifitesi yüksek olan serum tümör biyobelirteçlerine ihtiyaç duyulmaktadır.

Bir çok molekül potansiyel serum biyobelirteci olarak farklı çalışmalarda değerlendirilse de, sonuçlar geniş klinik kullanıma izin verecek nitelikte olmayıp validasyon için daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

ApoA4'ün malign lezyonların ayırıcı tanısı için serum biyobelirteci olarak değerlendirilmesinin nedeni maligniteden kaynaklanan malnütrisyon sonucu olarak serum seviyelerinin düşmesidir. Değerlendirilen diğer serum biyobelirteç adayları A1AT ve SLPI akut faz reaktanı olup malignitede serum seviyelerinin inflamasyon durumuna benzer şekilde yüksek saptanmasıdır.

Bu çalışmada ELISA yöntemi kullanılarak preoperatif değerlendirme sırasında hastalardan alınan serum örneğinde ve intraoperatif olarak alınan kist sıvısı örneğinde A1AT, SLPI ve ApoA4 protein seviyeleri incelenmesi sonucuna göre bir akut faz reaktanı olarak bilinen A1AT proteinin malign lezyonlarda benign lezyonlara göre serumda daha yüksek seviyelerinin, ApoA4 molekülünün ise malign vakalarda daha düşük serum seviyelerinin saptanabileceğini belirtebiliriz. Bahsi geçen malign tümör belirteci adaylarının kist sıvısı seviyelerinin de serum seviyeleri ile korele olduğu bulunmuştur. SLPI serum seviyeleri diğer çalışmaların sonucunun aksine olarak malign vakalarda düşük bulunması örneklem sayısının azlığına bağlı olabilir. Bu üç

biyomarkerın adneksiyel kitlelerin benign ve malign ayrımında faydasının daha geniş prospektif çalışmalarda gösterilmesi gerekmektedir.



7. KAYNAKLAR

- [1] Collins WP, Bourne TH, Campbell S. Screening strategies for ovarian cancer. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology* 1998;10:33-9.
- [2] Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Smith AA, Raslan F, Johnson S, et al. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology* 2015;45:605-12.
- [3] Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mariani G, Bianchi R, et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecologic oncology* 1992;44:147-54.
- [4] Dieplinger H, Ankerst DP, Burges A, Lenhard M, Lingenhel A, Fineder L, et al. Afamin and apolipoprotein A-IV: novel protein markers for ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2009;18:1127-33.
- [5] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, Cheek RL, Groelke J, He Q, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence. *Gynecologic oncology* 2008;110:374-82.
- [6] Koebl H, Tatra G, Bieglmayer C. A comparative study of immunosuppressive acidic protein (IAP), CA 125 and acute-phase proteins as parameters for ovarian cancer monitoring. *Neoplasma* 1988;35:215-20.
- [7] Timms JF, Arslan- Low E, Kabir M, Worthington J, Camuzeaux S, Sinclair J, et al. Discovery of serum biomarkers of ovarian cancer using complementary proteomic profiling strategies. *PROTEOMICS-Clinical Applications* 2014;8:982-93.
- [8] Borgfeldt C, Andolf E. Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25–40 years old. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 1999;13:345-50.

- [9] Pavlik EJ, Ueland FR, Miller RW, Ubellacker JM, DeSimone CP, Elder J, et al. Frequency and disposition of ovarian abnormalities followed with serial transvaginal ultrasonography. *Obstetrics & Gynecology* 2013;122:210-7.
- [10] Castillo G, Alcázar JL, Jurado Ma. Natural history of sonographically detected simple unilocular adnexal cysts in asymptomatic postmenopausal women. *Gynecologic oncology* 2004;92:965-9.
- [11] Obstetricians ACo, Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstetrics and gynecology* 2007;110:201.
- [12] No G-tG. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women.
- [13] Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and adolescent cancer statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians* 2014;64:83-103.
- [14] Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA: a cancer journal for clinicians* 2005;55:74-108.
- [15] Givens V, Mitchell G, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL. Diagnosis and management of adnexal masses. *American family physician* 2009;80:815-20.
- [16] Koonings PP, Grimes DA, Campbell K, Sommerville M. Bilateral ovarian neoplasms and the risk of malignancy. *American journal of obstetrics and gynecology* 1990;162:167-9.
- [17] Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. Evidence report/technology assessment 2006:1-145.
- [18] Spencer JA, Ghattamaneni S. MR Imaging of the Sonographically Indeterminate Adnexal Mass 1. *Radiology* 2010;256:677-94.
- [19] Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at US: Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement 1. *Radiology* 2010;256:943-54.

- [20] Kang S, Kim TJ, Nam BH, Seo SS, Kim BG, Bae DS, et al. Preoperative serum CA- 125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: A meta-analysis. *Journal of surgical oncology* 2010;101:13-7.
- [21] Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reproduction* 1989;4:1-12.
- [22] Kenemans P, Van Kamp G, Oehr P, Verstraeten RA. Heterologous double-determinant immunoradiometric assay CA 125 II: reliable second-generation immunoassay for determining CA 125 in serum. *Clinical Chemistry* 1993;39:2509-13.
- [23] Eltabbakh G, Gupta M, Belinson JL, Kennedy A, Webster K, Paraiso MF. Comparison between Centcor CA 125 and CA 125 II assays. *European journal of gynaecological oncology* 1995;17:504-6.
- [24] Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre- operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1996;103:826-31.
- [25] Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* 2007;99:1706-14.
- [26] Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research* 2005;65:2162-9.
- [27] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology* 2009;112:40-6.
- [28] Menon U, Jacobs I. *Tumour markers*. 2000.

- [29] Sørensen SS, Mosgaard BJ. Combination of cancer antigen 125 and carcinoembryonic antigen can improve ovarian cancer diagnosis. *Dan Med Bull* 2011;58:A4331.
- [30] Canney P, Wilkinson P, James R, Moore M. CA19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA125. *British journal of cancer* 1985;52:131.
- [31] Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology* 2008;108:402-8.
- [32] Hassan R, Remaley AT, Sampson ML, Zhang J, Cox DD, Pingpank J, et al. Detection and quantitation of serum mesothelin, a tumor marker for patients with mesothelioma and ovarian cancer. *Clinical Cancer Research* 2006;12:447-53.
- [33] Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD, Fiorica J, Grendys EC, LaPolla JP, et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2004;13:1185-91.
- [34] Zhao C, Annamalai L, Guo C, Kothandaraman N, Koh SCL, Zhang H, et al. Circulating haptoglobin is an independent prognostic factor in the sera of patients with epithelial ovarian cancer. *Neoplasia* 2007;9:1-7.
- [35] Moore LE, Fung ET, McGuire M, Rabkin CC, Molinaro A, Wang Z, et al. Evaluation of apolipoprotein A1 and posttranslationally modified forms of transthyretin as biomarkers for ovarian cancer detection in an independent study population. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2006;15:1641-6.
- [36] van Haaften- Day C, Shen Y, Xu F, Yu Y, Berchuck A, Havrilesky LJ, et al. OVX1, macrophage- colony stimulating factor, and CA- 125- II as tumor markers for epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2001;92:2837-44.
- [37] Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, Munroe DG, Pappas TC, Smith A, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *American journal of obstetrics and gynecology* 2016;215:82. e1-e11.

- [38] Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas J. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* 1990;97:922-9.
- [39] Javdekar R, Maitra N. Risk of malignancy index (RMI) in evaluation of adnexal mass. *Journal of obstetrics and gynaecology of India* 2015;65:117.
- [40] Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC cancer* 2012;12:258.
- [41] Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *Bmj* 2014;349:g5920.
- [42] Lai C-Q, Parnell LD, Ordovas JM. The APOA1/C3/A4/A5 gene cluster, lipid metabolism and cardiovascular disease risk. *Current opinion in lipidology* 2005;16:153-66.
- [43] BEISIEGEL U, UTERMANN G. An Apolipoprotein Homolog of Rat Apolipoprotein A- IV in Human Plasma. *The FEBS Journal* 1979;93:601-8.
- [44] Stan S, Delvin E, Lambert M, Seidman E, Levy E. Apo A-IV: an update on regulation and physiologic functions. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids* 2003;1631:177-87.
- [45] Haiman M, Salvenmoser W, Scheiber K, Lingenhel A, Rudolph C, Schmitz G, et al. Immunohistochemical localization of apolipoprotein A-IV in human kidney tissue. *Kidney international* 2005;68:1130-6.
- [46] SCHALKWIJK J, WIEDOW O, HIROSE S. The trappin gene family: proteins defined by an N-terminal transglutaminase substrate domain and a C-terminal four-disulphide core. *Biochemical Journal* 1999;340:569-77.

- [47] Sallenave J-M, Tahar MS, Cox G, Chignard M, Gauldie J. Secretory leukocyte proteinase inhibitor is a major leukocyte elastase inhibitor in human neutrophils. *Journal of Leukocyte Biology* 1997;61:695-702.
- [48] Greene CM, McElvaney NG, O'Neill SJ, Taggart CC. Secretory leucoprotease inhibitor impairs Toll-like receptor 2-and 4-mediated responses in monocytic cells. *Infection and immunity* 2004;72:3684-7.
- [49] Thompson RC, Ohlsson K. Isolation, properties, and complete amino acid sequence of human secretory leukocyte protease inhibitor, a potent inhibitor of leukocyte elastase. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 1986;83:6692-6.
- [50] Tsukishiro S, Suzumori N, Nishikawa H, Arakawa A, Suzumori K. Use of serum secretory leukocyte protease inhibitor levels in patients to improve specificity of ovarian cancer diagnosis. *Gynecologic oncology* 2005;96:516-9.
- [51] Gettins PG. Serpin structure, mechanism, and function. *Chemical reviews* 2002;102:4751-804.
- [52] van Gent D, Sharp P, Morgan K, Kalsheker N. Serpins: structure, function and molecular evolution. *The international journal of biochemistry & cell biology* 2003;35:1536-47.
- [53] Tamura K, Furihata M, Tsunoda T, Ashida S, Takata R, Obara W, et al. Molecular features of hormone-refractory prostate cancer cells by genome-wide gene expression profiles. *Cancer research* 2007;67:5117-25.
- [54] Warrenfeltz S, Pavlik S, Datta S, Kraemer ET, Benigno B, McDonald JF. Gene expression profiling of epithelial ovarian tumours correlated with malignant potential. *Molecular cancer* 2004;3:27.
- [55] Normandin K, Péant B, Le Page C, de Ladurantaye M, Ouellet V, Tonin PN, et al. Protease inhibitor SERPINA1 expression in epithelial ovarian cancer. *Clinical and Experimental Metastasis* 2010;27:55-69.
- [56] FIGO HA, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn M, Benedet J, Creasman W, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 6th annual report on the results of treatment in

gynecological cancer. International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics 2006;95:S161-S92.

- [57] Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolaheidoz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. European Journal of cancer 2007;43:690-709.
- [58] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. The New England journal of medicine 2003;2003:1625-38.
- [59] Jacobs I, Bast Jr RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. Human Reproduction 1989;4:1-12.
- [60] Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. British journal of cancer 2013;108:2448.
- [61] Visintin I, Feng Z, Longton G, Ward DC, Alvero AB, Lai Y, et al. Diagnostic markers for early detection of ovarian cancer. Clinical Cancer Research 2008;14:1065-72.
- [62] Dictor M. Ovarian malignant mixed mesodermal tumor: The occurrence of hyaline droplets containing α 1-antitrypsin. Human pathology 1982;13:930-3.
- [63] Tatra G. Acute-phase markers in gynecologic tumors. Strahlentherapie 1985;161:487-91.
- [64] Li L, Xu Y, Yu C-X. Proteomic analysis of serum of women with elevated Ca-125 to differentiate malignant from benign ovarian tumors. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention 2012;13:3265-70.
- [65] Hough CD, Cho KR, Zonderman AB, Schwartz DR, Morin PJ. Coordinately up-regulated genes in ovarian cancer. Cancer research 2001;61:3869-76.