

**T.C.**

**MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**KADIN HAST. VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGN-BENİGN AYRIMINDA, TÜMÖR**

**BELİRTEÇLERİ CA-125 , HE-4 VE CA-125 İLE HE-4 KOMBİNASYONU'NUN**

**PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRMEDE ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Erdal YÜCEL**

**Uzmanlık Tezi**

**İSTANBUL - 2012**

**T.C.**  
**MALTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**  
**KADIN HAST. VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGN-BENİGN AYRIMINDA, TÜMÖR**  
**BELİRTEÇLERİ CA-125, HE-4 VE CA-125 İLE HE-4 KOMBİNASYONU'NUN**  
**PRE-OPERATİF DEĞERLENDİRMEDE ETKİNLİKLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Prof. Dr. Ümit ÖZEKİCİ**

**Tez Danışmanı**  
**Yrd. Doç. Dr. Erdin İLTER**

**Uzmanlık Tezi**  
**Dr. Erdal YÜCEL**

**İSTANBUL - 2012**

## ÖNSÖZ

Eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, iyi şekilde yetişmemiz için hiçbir çabadan kaçınmayan, mesleğimizin inceliklerini geniş tecrübe ve sabır ile öğreten, başta, Saygıdeğer Hocam Prof. Dr.Ümit ÖZEKİCİ olmak üzere, hocam Sayın Prof.Dr. Serpil BOZKURT'a ve hocam Sayın Prof. Dr.Moşe BENHABİP'e,

Akademik bakış açısını bana kazandıran, tez çalışmam sırasındaki fikirlerini, yardımlarını hiç esirgemeyen, bana her zaman destek olan, sevgisi, sabrı, kişiliği ve engin hoşgörüsü için Sayın Yrd.Doç.Dr.Erdin İLTER'e ,

Ayrıca eğitimimde katkıları bulunan, Sayın Doç.Dr. Berna HALİLOĞLU'na, Sayın Yrd. Doç.Dr. Aygen ÇELİK' e ve Sayın Yrd. Doç. Dr.Tonguç GÜNDÜZ 'e saygılarımı sunar, herbirine ayrı ayrı teşekkürü borç bilirim.

Biyokimya çalışmalarımda yardım ve deneyimlerini esirgemeyen, Sayın Doç. Dr.Fehime B.AKSUNGAR ile patoloji çalışmalarımda yardım ve deneyimlerini esirgemeyen Sayın Doç.Dr.Ahmet MİDİ ve onların nezdinde patoloji ve biyokimya bölümlerinin tüm çalışanlarına teşekkür ederim.Çalışma arkadaşlarıma, yardımcı sağlık personeline ve hastalarımıza teşekkür ederim.

Gönülleri benimle olan ve emekleri inkar edilemeyecek aileme, en derin saygı ve sevgilerimi sunarım.

Tezimin her aşamasındaki desteğinden dolayı sevgili eşim Uzm. Dyt. Nevra YÜCEL ile sabrı ve anlayışı için, biricik kızım İDİL'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Erdal YÜCEL

## KISALTMALAR

AFP: Alfa fetoprotein  
AUC: Area under curve  
BRCA: Breast cancer antijen  
BT: Bilgisayarlı Tomografi.  
CA-125: Kanser antijen 125  
CA 15-3: Kanser antijen 15-3  
CA 19-9: Kanser antijen 19-9  
CA 72-4: Kanser antijen 72-4  
CASA: Cancer-associated Serum Antigen  
CEA: Karsinoembriyogenik antijen  
CD:Cycle Day  
EGFR: Epidermal growth factor  
EIA: Enzyme Immünometric Assay  
FIGO: The International Federation of Gynecology and Obstetrics  
HE 4:Human Epididimis Protein  
HCG: Human koryonik gonadotropin  
HMFG: Human Milk Fat Globule  
GİS: Gastrointestinal Sistem.  
LDH: Laktat Dehidrogenaz.  
LR: Likelihood Ratio  
LSA: Lipid associated sialic asid  
MRI: Manyetik Rezonans Imaging  
NPV: Negatif prediktif değer  
n: Olgu Sayısı.  
OKS: Oral kontraseptif  
Ort: Ortalama  
OVX: Over kanser antijeni  
OHSS: Ovarian Hiperstimülasyon Sendromu  
PCOS: Polikistik over sendromu  
pmol/L:picomoles/liter  
PET : Pozitron Emisyon Tomografi.

PI : Pulsatilité İndeksi  
PID: Pelvik İnflamatuvar Hastalık.  
PPV: Pozitif prediktif değeri(PPD: Pozitif Prediktif Değeri)  
RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.  
RDUSG: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi.  
RI: Rezistans İndeksi  
RMI: Malignansi Riski İndeksi  
ROC: Receiver Operating Characteristic  
SD: Standart Sapma.  
TAUSG: TransAbdominal Ultrasonografi  
Tm: Tümör  
TPA: Tissue Polypeptide Antigen  
TVUSG: TransVaginal Ultrasonografi  
WAP: Whey asidik protein  
WFDC: Whey acidic Four-Disulfide Core  
WHO: World Health Organization

# İÇİNDEKİLER

<b>GİRİŞ.....</b>	<b>5-6</b>
<b>GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>7-53</b>
I. Adneksial Kitleler	
II. Benign Ovarian Kitleler	
III. Malign Ovarian Kitleler	
IV. Tanı Yöntemleri	
<b>MATERYAL VE METOD.....</b>	<b>54</b>
<b>BULGULAR.....</b>	<b>56</b>
<b>TARTIŞMA.....</b>	<b>82</b>
<b>SONUÇ.....</b>	<b>90</b>
<b>ÖZET.....</b>	<b>92</b>
<b>KAYNAKLAR.....</b>	<b>93</b>

# GİRİŞ

Over kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerinin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise yaklaşık % 23'ünü oluşturur. Over kanseri kadın genital sistemi kanserlerine bağlı görülen ölümlerin %47 sinden sorumludur.

İlerleyen yaşla birlikte, adneksial kitlelerin malignite insidansında dramatik artış izlenmektedir. 65 yaş üzerindeki sağkalım 65 yaş altındakilerinin yaklaşık yarısıdır(1).

Tıp alanında son çeyrek asırda meydana gelmiş birçok yenilik ve ilerlemeye rağmen, over kanserlerine bağlı mortalite de aynı oranda azalma olmamıştır. Özellikle 65 yaş ve üstü popülasyonda mortalite oranlarında artış söz konusudur.

Over kanserinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış gösterir. İnsidans 40 yaş altında 0,4-8,9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır(2).Over kanseri oluşumunda riskler multifaktöriyeldir.(Tablo 1)

<b>Tablo 1</b> Over Kanseri Gelişimindeki Risk Faktörleri
• Aile öyküsü
• Nulliparite
• Erken menarş
• Geç menopoz
• Beyaz ırk
• İleri yaş

Olguların üçte birinden fazlasına 65 yaş ve üzerinde rastlanmaktadır; 75–79 yaşlarında ise over kanseri en üst seviyeye ulaşır. Yaşlı hastalar, genç hastalara oranla teşhis esnasında daha ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. Bir kadının yaşam boyu bu kansere yakalanma olasılığı 1/70' tir(3,4).

Bu faktörlerden aile öyküsü en önemlisidir ve olguların yaklaşık %5-%10'unda kalıtsal bir genetik yatkınlık vardır. Tanımlanabilen genetik neden bulunamayan vakaların %90-95 i için risk faktörlerinin çoğu,üreme çağında devamlı olan ovulatuvar siklus patternleri ile ilişkilidir.

Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasını sağlayacak spesifik belirti ve bulguları olmadığı için, bu hastaların yarısından fazlası ileri evre olan Evre III-IV' de ancak tanı almaktadır( 5).

Yüksek mortalite hastalığın uzunca bir süre semptomsuz seyretmesine bağlıdır.

Diğer bir çok kanser çeşidinde olduğu gibi erken evrelerde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresinin artacağı aşıkardır.Evre 1 de yakalandığında uzun dönem sürvi % 90'lara ulaşmaktadır(6,7).

Büyüyen ve yaşlanan bir dünya nüfus yapısını göz önünde tutarak over kanserlerinin erken tanı ve tedavisinin öneminin bir kat daha arttığını müşahede edebiliriz. Hastalığın prognozu özellikle erken teşhise dayanmaktadır.

Her yıl dünya genelinde 204,000 kadın yeni tanı almakta ve bunların yaklaşık 125,000'i bu nedenden dolayı hayatını kaybetmektedir(8).

ABD de 2007 yılında 22430 yeni vaka geliştiği kayıt altına alınmıştır.15280 hastanın mortalite ile sonuçlanması beklenmektedir ve over kanseri, tüm kanserlere bağlı ölümler arasında 5. sırasında yer almaktadır (9).

Bu yüzden de son zamanlardaki dikkatler erken teşhiste kullanılabilircek tümör belirteçlerine ve görüntüleme yöntemlerine yönelmiştir.

Over kanserini erken dönemde saptama çabaları ile buna bağlı sayısı artan istenmeyen cerrahi girişimlerin morbidite ve mortalitesinde ki artış, bu yönelmenin temel çıkış noktasını oluşturmaktadır.

Bu durum cerrahi girişim yapılacak hastaların daha iyi seçilebilmesi için tanıya yönelik ve spesifik yeni yöntemlerin geliştirilmesini zorunlu kılmıştır.

Çalışmamızda, adneksial kitle nedeni ile opere edilmiş olgularda malign-benign ayrımında kullandığımız tümör belirteçlerinden CA-125 ve yeni belirteçlerden HE4 ün pre-op dönemde etkinliklerini değerlendirmeye çalıştık.



## GENEL BİLGİLER

### • Adneksial Kitleler

Adneks olarak tanımlanan yapı her iki tarafta olmak üzere over, tuba uterina, ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır.

Adneksial kitleler, her ne kadar bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de başlıca ovarian kökenlidir.

Kadın hayat döngüsünde yaş eksenine bağlı olarak fizyolojik ve fizyolojik olmayan nedenlerden dolayı adneksial kitlelerin nedenleri ve görülme sıklığı çeşitlilik arz etmektedir.

<b>Dönem</b>	<b>Kitle Nedeni</b>
Pre-Pubertal (0-10 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tümör
Pubertal-Erken Reprodüktif (11-20)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Matür Kistik Teratom 3. Obstrüktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 4. Epiteliyal Over Tümörleri
Reprodüktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 3. Epiteliyal Over Tümörleri
Geç Reprodüktif Premenopozal	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Epiteliyal Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal	1. Ovarian Tümörler ( Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümör veya Enflamatuvar Hastalıklar 3. Metastazlar

## **A. Pubertal ve Pre-pubertal dönem Adneksial Kitleler**

Pubertal dönemdeki adneksial kitlelerin malignite riski pre-pubertal dönemde izlenen kitlelelerden daha yüksektir. Çünkü menarşla birlikte doğal olarak anovulasyonunda varlığıyla kitlelerin çoğu fonksiyonel kitle yapısındadır.

Matür kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde gözlenen en sık neoplazi tipidir. 20 yaş altı dönemde görülen ovarian kaynaklı neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur(11).

Bu dönemde gözlenen ovarian neoplazilerin yaklaşık üçte biri maligndir(11).9 yaşından küçük grupta görülen neoplazilerin yaklaşık %80'i malign bulunmuştur(12).

Bu yaş grubundaki malign tümörlerden en sık görüleni ise disgerminomdur(13)

## **B. Reprodüktif Dönemdeki Adneksial Kitleler**

Reprodüktif dönem, adneksial kitlelerin çoğunun görüldüğü yaş grubudur ancak buna karşın bu kitlelerin 80-85'i benign olup sıklıkla over kaynaklıdır.(Tablo 3)

Non-neoplastik grupta fonksiyonel over kistleri başta gelirken neoplastik grupta ise epitelyal over tümörleri bu yaş grubunda önemli bir yer tutmaktadırlar. Adnekslerdeki kitlelerin en sık görüleni ovülasyonla bağlantılı olarak oluşan ve bundan dolayı fonksiyonel kist olarak adlandırılan kitlelerdir. Fonksiyonel kistler üreme çağında klinik olarak tanımlanabilir kistlerin en sık görülenidir.

Fonksiyonel kistlerin önemi, gerçek bir neoplazmdan ayrımının kesin sınırlarla yapılamamasından kaynaklanmaktadır. Fonksiyonel kistler başlıca folikül kistleri,korpus luteum kistleri ve teka lutein kistleridir.

Bu grup içinde bir değerlendirme yapıldığında erken reprodüktif dönemdeki adneksial kitlelerin geç reprodüktif dönemdeki adneksial kitlelere göre benign olma ihtimali daha fazladır. Geç reprodüktif ve premenopozal dönemde epitelyal over tümörlerinin sıklığının fonksiyonel kistlere oranla arttığı görülmektedir.45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir(10).

Epitelyal tümörler bu grubun yaklaşık %20'sini oluşturur ve en sık seröz kistadenom gözlenir ve yaklaşık %15 oranında bilateralite gösterir. Müsinöz kistadenomlar ise daha büyük çapa ulaşabilirler.

Malign neoplastik kitleler ise başlıca seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

Overin germ hücreli tümörleri over tümörlerinin % 25-30'unu oluştururlar. Bunların %95'i benigndir ve yalnızca %3-4'ü maligndir. Koonings ve ark'na göre doğurganlık çağında, neoplastik ovarian kitlelerden en sık görüleni matür kistik teratomdur.(Dermoid kist) %80'den fazlası reproduktif dönemde görülür ve ortalama yaş 30'dur.

Tubal kitleler ise genellikle pelvik enflamatuvar hastalıklar ve beraberinde tuba-ovarian abseler ile ektopik gebeliğe sekonder gelişir. Tubal sıvı pasajının sekteye uğradığı ve tubal obstrüksiyon yapan hidrosalpenks oluşumu da akılda tutulması gereken diğer bir non-neoplastik tubal kaynaklı kitle nedenidir.

Tubal yapının primer neoplastik oluşumları oldukça nadir bir durumdur ve sıklıkla pre-operatif ovarian neoplazi tanısı almışlardır.

Adneksial bölgede kistik bir kitle, ovarian ya da tubal dışında embriyolojik artıklardan veya jinekolojik ve/veya komşu non-jinekolojik sistemler ilgili konjenital varyasyonları ve anomalilerine bağlı durumlardan da kaynaklı oluşabileceği unutulmamalıdır. Daha önce geçirilmiş batın içi cerrahi işlemler sonrasında da periton katlantısı oluşumları içinde birikebilecek sıvı da kitle imaj verebilir.

Tanı ve tabiiki takip veya tedavi planlamasında en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını ve yapısı saptayabilmektir. Bu ayırmda başta TVUSG olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemli bir yer tutar.

TVUSG, cerrahi bir girişim öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilen, diğer görüntüleme yöntemlerine göre daha hızlı,kolay uygulanabilir ve yaygınlığı ile ön plana çıkmaktadır.

**Tablo 3** Reprodüktif dönemde adneksial kitle oluşturabilen nedenler (14).

<b>Over kaynaklı</b>	<b>Diğer</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Folikül kisti</li><li>• Korpus luteum</li><li>• Korpus hemorajikum</li><li>• Teka Lutein Kisti</li><li>• Kistadenomlar</li><li>• Endometrioma</li><li>• Tuba-Ovarian kompleks</li><li>• Tuba-Ovarian Abse</li><li>• Ektopik Gebelik</li><li>• OHSS</li><li>• Hidrosalpenks</li><li>• Paraovarian Kist</li><li>• Morgagni Kisti</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Saplı / İntraligamenter myom</li><li>• Gaz veya feçes ile dolu çekum - sigmoid kolon</li><li>• Divertikülit</li><li>• İleit</li><li>• Appendisit</li><li>• Batın içi hematom</li><li>• Pseudokist(peritoneal inklüzyonlar)</li><li>• Retroperitoneal patolojiler</li><li>• Jinekolojik konjenital anomaliler</li><li>• GİS ve Üriner sistemlerin konjenital/yapısal anomalileri</li></ul>
<b>Neoplastik</b>	
Kistadenom	Kolon tümörleri
Kistadenokarsinom	Metastaz
Germ Hücreli Tümör	

### C. Postmenopozal Dönemdeki Adneksial Kitleler

Bu dönemdeki tüm adneksial kitleler potansiyel olarak önemli hale gelmiştir. Postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik ovulatuvar döngü artık son bulunduğu için fonksiyonel kistlerin görülmesi beklenmez ve gonadlar atrofiye uğradığı için de postmenopozal palpabl over varlığı ilk planda altta yatan malignite ihtimalini akla getirmelidir.

Tablo 2 de görüldüğü gibi Over ve GİS kökenli neoplaziler bu yaş grubunda adneksial kitlenin kaynağı olarak ilk sıraları paylaşmaktadırlar.

Postmenopozal dönemdeki bir kadında pelvik kitle tespit edilirse ilk planda mutlaka ovarian neoplazi düşünülmelidir. Klinik veya USG ile belirlenmiş assiti olan hastaların malignite tanısı alma olasılıkları artmıştır.

## • Benign Ovarian Kitleler

### A. Non-Neoplastik Kitleler

Bu grupta fizyolojik over döngüsünde ortaya oluşabilen kistlerden, inflamatuvar süreçlerin dahil olduğu, gebeliğin komplike ettiği,iatrojenik oluşabilen kitleler ve konjenital anomalilere kadar çok geniş bir spektrumda nedenlerle ortaya çıkabilen kitleler bulunmaktadır.

Folikül Kisti	Endometriozis
Korpus Luteum	Ektopik Gebelik
Teka-Lutein Kisti	Hipertekozis
Tuba Ovarian Abse veya Kompleks	Paraovarian Kistler
Gebelik Luteoması	Peritoneal İnklüzyonlar

#### a) Fonksiyonel Over Kistleri

Overin non-neoplastik kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta oluşan kistler ovulasyona bağlı oluştukları için böyle adlandırılmışlardır. Reprodüktif yaş döneminde en sık rastlanan grup olmakla beraber her zaman gerçek bir neoplazi den ayırtedilemeyebilirler. Bu grup içerisinde 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. Genellikle birkaç gün ile birkaç hafta içinde kendiliğinden gerileyebilirler. Pelvik muayene ve TVUSG incelemesinde rastlantısal olarak saptanırlar.

## **Korpus Luteum**

Ovulasyonun oluşumuyla, internal kanama veya kist formasyonundan dolayı oluşan korpus luteum da büyük boyutlara ulaşabilir. Korpus luteum boyutunun 3 cm'yi geçmesiyle kist adını alır.

### **b) Endometriozis**

Endometriozis adneksial kitlenin oldukça sık rastlanan bir nedenidir. Endometriozis başta dismenore, disparoni, kronik pelvik ağrı ve infertilite olmak üzere cinsel ve sosyal hayat kalitesi ve üreme sağlığı açısından ciddi olumsuz sonuçlara yol açabilme potansiyeline sahip bir jinekolojik patolojidir. İlk kez 1860 yılında Von Rokitansky tarafından tanımlanmıştır,

Endometrial stroma ve bez yapılarının, henüz net olarak ortaya konulamamakla beraber öne sürülen bazı mekanizmalar ile uterus dışında bulunması olarak tanımlanmaktadır.

Endometriyal doku, her ovarian siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içe kanayan, gittikçe büyüyen, çok sayıda olabilme potansiyeline sahip, septalar içerebilecek kistlere neden olur.

En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak implant düzeyinde minimal lezyon dışında tuba-ovarian anatomiyi bozan endometriotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan rektouterin alanda yaygın ve geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişebilecek düzey ve evrelerde karşımıza çıkabilmektedir. Kesin tanı histopatolojik olarak lezyonların tespiti ile konulmaktadır.

Reprodüktif dönemdeki kadınların %10-25'inin çeşitli derecelerde olmak üzere endometriozisten etkilendiği tahmin edilmektedir.

### **c) Tuba-Ovarian Abse**

Pelvik enflamatuvar hastalığın (PID) uygun tedavisi yapılmadığında gelişen inflamatuvar sürecin son evresi olarak kabul edilebilir. Semptom ve bulgular klinik olarak salpenjit bulgularıyla oldukça benzemekle birlikte ağrı, ateş, lökore ve/veya kasık-karın ağrısı şikayeti ile klinik şüphe oluşur.

Tanı her ne kadar ultrasonografi ile doğrulanabilir olsada TVUSG'de görünümü oldukça heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir, Hastanın yaşı,jinekolojik anemnezi ve biokimyasal tetkikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir.Eğer tanı netleştirilemez ise diagnostik amaçlı cerrahi girişim gerekebilir(15).

### **d) Ektopik Gebelik**

Non-neoplastik over dışı adneksial kitlelerin ciddi nedenlerindedir. Oluşumunu kolaylaştırıcı risk faktörlerindeki artış ve tanı konulmasındaki gelişmeler insidansındaki artışın en önemli unsurlarıdır.

Ektopik gebelik sonucu oluşan komplikasyonlar birinci trimester de anne ölümlerinin önde gelen sebepleri arasındadır.

Klasik olarak ağrı, adet rötarı, uterin kanamaya eşlik eden adneksial kitle bulgusu ektopik gebeliğin temel klinik işaretleridir ancak klinik prezantasyon da bu belirtilerin tamamı çoğu zaman bir arada bulunmayabilir.

Schwartz ve DiPietro klasik bulgu ve semptomları olan kadınların ancak %14'ünün dış gebeliği olduğunu gözlemlemişlerdir(16).

Rüptüre, ancak kendini sınırlamış, hematoma oluşmuş ektopik gebelik heterojen görünüme sahip kitle oluşturduğundan ayırıcı tanıda tuba-ovarian abse veya over tümörü ile karışabilir.

### **e) Teka-Lutein Kisti**

Aşırı gonadotropin salgısına bağlı trofoblastik hastalıklar, ikiz gebelik, ovulasyon indüksiyonu amacı ile gonadotropin kullanımına bağlı ovarian hiperstimülasyon durumlarında

görülür, mikroskopik incelemede over stromasının aşırı lüteinizasyonu ile karakterizedir. Teka lütein kistlerine normal gebeliklerde çok sık görülmez hemen daima çift taraflıdır.

#### **f) Gebelik Luteomasi**

Gebelik esnasında overlerden kaynaklanır, Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır fakat neoplazi riski taşımamaktadır. Genellikle seri ultrasonografi ile takip edilirler. Ancak bazen 20 cm lik çapa kadar ulaşabilmektedir. B-HCG stimülasyonu ile olduğu düşünülmektedir, gebeliğin sona ermesi ile geriler(1).

#### **g) Hipertekozis**

Over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu oluşmaktadır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır ve bu nedenle solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.

#### **h) Paraovarian Kistler**

Paraovarian kistler, wolf kanal sisteminin kalıntılarından oluşur. Paraovarian kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında rastlantısal olarak saptanabilirler. Fallopian tüpü ile overler arasında yerleşimli olup kistler sıklıkla unilokülerdir. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir. Paraovarian kaynaklı kitlelerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran % 2 olarak bildirilmiştir(1,17).

#### **i) Peritoneal İnküzyon Kistleri**

Daha önce cerrahi müdahale geçirmiş hastalarda görülebilir. Operasyona bağlı intraabdominal peritoneal katlantılar veya yapışıklıklar arasında seröz sıvının birikmesi ile oluşurlar.

#### **j) Diğer Adneksial Kitle Nedenleri**

Diğer adneksial kitle nedenleri arasında; Ovarian hiperstimülasyon sendromu, multipl overler, adrenal kalıntılar, granülomlar, over ödemi, hilus hücre hiperplazileri, diğer tubal



kitleler, gastrointestinal patolojiler ve pelvik ektopik böbrek gibi genitoüriner yapısal ve patolojik durumlar sayılabilir.

Adneksial kitle ile en sık karışan GiS kaynaklı kitlelerdir. Sigmoid kolon veya çekumda bulunan ve pelvik muayenede yumuşak, hareketli, tübüler kitle olarak palpe edilen fekal materyal, divertikülit, appandisit ve periapendiküler abse, reyonel enterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilir.

Kolorektal kanserler %70 -80 solda, ileo-çekal patolojiler sağda adneksial kitle olarak ortaya çıkabilir ve ancak radyolojik ve endoskopik incelemelerle ayırıcı tanıya gidilebilir.

Retroperitoneal hastalıklar da (sarkom, lenfoma) kitle olarak palpe edilebilir. Dolu bir mesane de orta hatta adneksial kitle izlenimi verebilir.

## **B. Neoplastik Kitleler**

Gerçek bir neoplazinin (seröz / müsinöz kistadenom, matür kistik teratom vb.) takiple spontan olarak gerilemesi beklenmez. Bu benign lezyonların malign neoplazmların öncülleri olup olmadığı netleşmemiştir. Benign over neoplazmalarının en sık görülen tipini seröz tümörler oluşturur.

Reproduktif çağda sık görülür. Benign seröz tümörler %10-15 oranında bilateralite gösterir, 35 yaş altında bilateralite nadirdir(18).

Benign müsinöz tümörler, benign over neoplazmalarının %15'ini oluşturur ve %5 oranında bilateralite gösterir. Seröz kistadenomlardan daha büyük olma meyilindedirler. Multilobüler ve müsin salgınımı önemli özelliklerindedir(19).

Overin germ hücreli tümörleri over tümörlerinin % 25-30'unu oluşturlar. Bunların % 95'i benignidir ve yalnızca %3-4'ü malignidir(20).

En sık görülen tipi matür kistik teratomdur. Mural nodüller, kalsifikasyon, hiperekojenik görüntü, kitle yüzeyinin düzgün olması ultrasonografik bulgulardır. Ortalama görülme yaşı 30'dur. %80'i üreme döneminde görülür(21).

Brenner tümörlerinin malign olanı nadir görülür(22).Genelde çok küçük olan bu tümörler palpe edilebilecek büyüklüğe eriştiklerinde malignite riskini göz ardı etmemek gerekir(23).

Sex-kord stromal tümörlerden tekomalar tüm over tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur. Genellikle tek taraflıdır ve hiçbir zaman malign dönüşüm beklenmez. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülürler. Overin stromal bağ dokusundan kaynaklanan diğer bir tümörü de fibromadır.

Fibromanın da bir komponent olarak mevcut olduğu, Meigs sendromu(asit, hidrotoraks ve fibroma) nadir görülen klinik bir durumdur. Bu durumda tümör büyüklüğü 10 cm ve üzerinde olabilir(1).

Endometroid tümörler müsin içermeyen yassı epitelyum, tübüler ve glandüler yapılardan oluşmuştur.

## **i. Epitelyal Tümörler**

Benign ovarian neoplazilerin %60-80'ini oluşturmaktadırlar.

### **A. Kistadenomlar**

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

#### **• Seröz Kistadenom**

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar.%20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama büyüklükleri 5-15 cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. %10-30 olguda kistin iç yada dış yüzeyinde makroskopik incelemede bazen karakteristik olarak karnibahar görünümü oluşturacak kadar yoğun papiller uzanımlar izlenir, bunlar genelde çift taraflı olmakla beraber malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır.

Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucunda papiller yapıların dejenerasyonun son ürünü şeklinde oluşan kalsifiye odaklar Psammoma cisimcikleri olarak adlandırılmıştır.

Tümöre karşı oluşan immunolojik yanıtın göstergesi olduğu için Psammoma cisminin varlığı o tümörlerde malign potansiyelin daha az olduğu iddiasını ortaya koymuştur.

Kist yapısında aynı zamanda fibrotik alanların da görülmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır. Klinik olarak solid kitle imajı verebilir.

- **Müsinöz Kistadenom**

Benign ovarian neoplazilerinin %20-30'unu oluştururlar. Genellikle multiloküler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Mikroskopide hücrenin apeksine yerleşmiş müsin birikimi izlenir. Hücreler bağırsak yada serviksin sekretuar hücrelerine benzerler. Seröz tümörlere göre daha az oranda bilateralite gösterirler (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlara ulaşırlar. İnsanda oluşabilen en büyük kistik yapıdır.

Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa veya 14 kg ağırlığa kadar ulaşabilen vakalar mevcuttur. Malignite ihtimali nadirdir.

## **B. Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümör**

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve % 5-15 olguda çift taraflıdır. Ortalama görülme yaşı 50 dir nadiren malign transformasyon gösterirler. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir.

Genellikle solid kıvamdadır, hormonal salgısı olmadığı kabul edilen Brenner tümörünün, son yıllarda yapılan bazı yayınlarda androjen salgısı ile virilizasyona, östrojen salgısı ile endometrial kalınlaşmaya neden olarak postmenopozal kanama meydana getirdiği gösterilmiştir. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir(24).

### **C. Endometrioid Tümör**

Endometriuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometrioid adenofibromdur. Görülme sıklığı % 1 den azdır. Endometrioid neoplazmlar endometriozisin bütün benign göstergelerini içerirler.

### **D. 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 ancak patoloji piyeslerinde tanımlanan bir tümördür.

## **ii. Germ Hücreli Tümörler**

### **A. Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)**

En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom, tüm benign ovarian neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır(25).

Matür kistik teratomların %80'den fazlası doğurganlık çağında (ortalama 30 yaşlarında) görüldüğü için gebelikte de karşımıza çıkma ihtimali artmaktadır.

Koonings ve ark. 'na göre reproduktif dönemde en sık gözlenen over tümörüdür(26).

Genellikle 10-15 cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. Tipik olarak matür kistik teratom, embrioya ya ait her üç germ tabakasını da içerir.(endoderm, mezoderm, ektoderm)

Hakim olan yapı deri ve ekleri olduğu için yanlış olarak hep dermoid kist olarak adlandırılmıştır.

İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak sınıflandırılır.

Malignite oranı %1-3 dolaylarındadır ve eğer malign ise bu tümör genelde epidermoid karsinom, nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur.

Kist içeriğinin tama yakın tiroid dokusu icermesi sonucunda *struma ovarii* denen hipertiroidi tablosu ortaya çıkabilir. Adneksial kitle tespit edilen veya şüphelenilen olgularda hipertiroidi tablosu varsa akla getirilmelidir.

### **iii. Seks Kord - Stroma Kaynaklı Tümörler**

#### **A. Fibroma**

Overdeki stromal hücrenin ayrımlaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır.

Tüm over tümörlerinin %3-5 'ini oluşturmaktadır ve %2-10 oranında çift taraflı olur. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları nodül yapısından 15-20 cm çaplara ulaşabilecek kadar büyüyebilir. Sık olarak uterin myomlarda olduğu gibi kistik ve hyalen dejenerasyon gösterirler.

#### **B. Tekoma**

Overdeki stromal hücrenin farklılaşması steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturan bu tümör, genellikle tek taraflı ve solid bir kitle olarak saptanmaktadır. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülmekle birlikte genellikle over boyutlarında değişikliğe neden olmazlar. Malignite potansiyeli hemen hiç yoktur.

#### **C. Hilus Hücreli Tümörler**

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

## • Malign Ovarian Kitleler

Jinekolojik kanserlerin yaklaşık %23 'ü over kaynaklıdır. Epitelyal over kanserleri genellikle 50 yaşın üzerinde görülürken ortalama yaş 63 dür. En yüksek sıklığa 75-79 yaş grubunda rastlanır.

Malign germ hücreli tümörlere daha çok 20 yaşın altında rastlanmaktadır(27).

Moleküler patogenezi konusunda henüz fikir birliğine varılmış bir mekanizma ortaya konulamamıştır, ancak tanımlanabilen genetik neden bulunamayan vakaların %90-95 i için risk faktörlerinin çoğu,üreme çağında devamlı olan ovulatuvar siklus patternleri ile ilişkilidir.

Over yüzey epitelinin tekrarlayan stimülasyonunun malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır.

Overde germinal epitel, gonadal stromanın germ hücreleri ve mezenkimal hücreler bulunur. Bu hücrelerin her birinden ayrı ayrı veya bir arada tümör gelişebilir. Overlerin yüzeyindeki epitel, çöломik (mezotel) epitelden köken alır.

Endoservikal kanal, endometrium ve fallop tüpleri de embriyolojik olarak çöломik epitel kaynaklıdır. Bu benzerliğin klinikteki sonucu indifferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrılaşarak çok çeşitli histolojik alt tiplerde görülmesidir.

Epitelyal over kanserlerinin %75'i seröz, %20'si müsinöz, %2'si endometrioid tiptedir.

Seks kord stromal tümörler (%6) ve germ hücreli tümörleri (%3) olarak izlenmektedir, berrak hücreli ve farklılaşmamış kanserler daha nadir görülür (%1)(28).

Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamaz ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözleendiği bir grup **borderline tümörler** olarak nitelenirler.

Borderline over tümörlerinin histolojik karekteristikleri şöyledir:

- Papillary döşeyen epitelin stratifikasyonu
- Mikroskopik papiller projeksiyonların oluşumu veya papillary döşeyen epitelyum kümeleri
- Epitelyal pleomorfizm,(atipi, mitotik aktivite, stromal invazyon olmaması)

Metastatik over tümörleri %5-6 oranında görülür. En sık gastrointestinal sistem tümörleri, meme, diğer jinekolojik tümörler metastaz yapar.

**Tablo 5:** Over Neoplazilerinin Histopatolojik Sınıflandırması

### **I- Çölom Epitelinden Köken Alanlar**

- A- Seröz Tümör
- B- Müsinöz Tümör
- C- Endometroid Tümör
- D- Clear Cell Tümör (Şeffaf hücreli tümör)
- E- Brenner Tümörü
- F- İndiferansiye Karsinom
- G- Karsinosarkom ve Miksed Mezodermal Tümör

### **II- Germ Hücrelerden Köken Alanlar**

- A. İmmatür
- B. Matür
  - a. Solid
  - b. Kistik
    - Dermoid kist (Matür Kistik Teratom)
    - Malign dönüşüm gösteren Matür Kistik Teratom
  - C. Monodermal / yüksek oranda özelleşmiş Teratom
    - a. Struma ovarii
    - b. Karsinoid
    - c. Diğer

### **III- Özelleşmiş Gonadal Stromadan Köken Alanlar**

- A- Granüloza Teka Hücreli Tümörler
  - 1- Granüloza hücreli tümör
  - 2- Tekoma
- B- Sertoli-Leydig hücreli Tümörler
  - 1- Leydig hücreli tümör
  - 2- Sertoli hücreli tümör
- C- Gynandroblastoma
- D- Lipid Hücreli Tümörler

### **IV- Nonspesifik Mezenşimden Köken Alanlar**

- A. Fibroma
- B. Sarkoma

### **V- Overe Metastaz Yapan Neoplazmlar**

- A- Gastrointestinal (Krukenberg)
- B- Meme
- C- Endometrium
- D- Lenfoma

## **i. Malign Epitelyal Over Tumorleri**

### **Seröz Epitelyal Over Kanserleri**

En sık görülen histolojik alt tiptir. Tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir. 50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovarian yayılım mevcuttur(29).

Tumorlerin %50'sinden fazlası 15 cm çapı aşar. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze, kist duvarı invazyonu ve çevre dokularla yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklindedir.

Kistik yapılar içine doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Mikroskopik olarak hücreler tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. Seröz kanserlerin %50'sinde Psammoma cisimciklerine rastlanmaktadır ve iyi prognozla ilişkilidirler(24).

### **Borderline Seröz Over Tumorleri**

Tüm ovarian seröz tumorlerin %10'unu oluşturur. Bol miktarda Psammoma cisimcikleri içerir. Esas yayılım yolu abdominal kaviteye implantlar şeklindedir.

### **Müsinöz Epitelyal Over Kanserleri**

Over tumorlerinin %15'ini, over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tumorlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign şeklindedir.

Seröz tumorlere göre daha iyi seyirlidirler. Çoğunlukla over dışına çıkma eğilimi yoktur. Ovarian müsinöz karsinomların çoğu intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistem metastatik karsinomlarından ayrılamayabilir.



Çift taraflı olma ihtimali %8-10'dur ve ortalama çapları 16-17 cm'dir, ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir.

### **Endometrioid Epitelyal Over Karsinomu**

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör 1/3 vakada çift taraflıdır. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve olguların % 20-30'unda primer endometrial kanser eşlik etmektedir.

Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eş zamanlı hastalığın ayrımında büyük zorluklar yaratır, benzer göründüklerinde iyi diferansiye ve sadece yüzeysel invazyon varsa endometrial tümör ayrı bir primer tümör olarak düşünülebilir. Ancak eş zamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır.

Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometrium, endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %80 iken, ovarian endometrioid kanserlerin endometrium metastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur(30).

### **Berrak Hücreli (Clear cell, Mezonefroid) Over Karsinomu**

Epitelyal over tümörlerinin %2.4'ü, over karsinomlarının ise %7.4'ünü oluştururlar. Tanı sırasında ortalama yaş 57 dir. Berrak hücreli adenokarsinomlar da birçok temel histolojik tip vardır (tübülökistik, papiller, solid vs)(31).

Uzun berrak hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir. Bazı fokal alanlarda endometriozis ve endometrioid karsinom saptanır. Hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir(32).

### **Transizyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri**

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin transizyonel epitelyum kaynaklı kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer böyle bir eşlik eden tümör

mevcudiyeti varsa prognoz daha kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir(32).

### **Borderline Transizyonel Hücreli (Brenner) Tümörü**

Prolifere Brenner tümörü de denir. Genellikle stromal invazyon göstermezler.

### **Mikst Tümörler**

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

## **ii. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri**

Primer over tümörlerinde %20-25 gibi bir oranı oluşturmaktadırlar, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler.

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça geniş bir skala da olan tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. (Tablo 6)

Germ hücreli tümörlerin % 4'ü maligndir. Malign tümörler daha çok genç yaş ve çocukluk çağında görülürler.

Ortalama görülme yaşı 19 ve 20'li yaşlardır.20 yaş altı over tümörlerinin %60 ı germ hücreli tümördür, ne kadar erken yaşta görülürse malignite ihtimali o kadar çok artmaktadır.

Bir grup seksüel gelişim anomalisi vakalarında da örneğin; Fenotipi dişi ve genotipi 46, XY olan gonadal disgenezi durumlarında disgenetik overden %25 oranında malign germ hücreli tümör gelişebilir.

**Tablo 6:** Ovarian germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması(1).

<b>I. Disgerminom</b>
<b>II. Teratom</b> <u>1. İmmatür</u> <u>2. Matür</u> a. Solid b. Kistik - Dermoid kist (Matür Kistik Teratom) - Malign dönüşüm gösteren Matür Kistik Teratom <u>3. Monodermal / yüksek oranda özelleşmiş Teratom</u> a. Struma ovarii b. Karsinoid c. Diğer
<b>III. Endodermal Sinüs Tümörü</b>
<b>IV. Embrional Karsinom</b>
<b>V. Poliembriom</b>
<b>VI. Koryokarsinom</b>
<b>VII. Mikst formlar</b>

### **Disgerminom**

Tüm primer over tümörlerinin % 1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin % 50 sini oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. Sadece % 4'ü 40 yaş üstünde görülür. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin % 78'ini oluşturmaktadır(33).

Gebelikte, seröz borderline tümörler ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir(34).

Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. % 10-20 oranında çift taraflı olabilirler. Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Lenfatik yayılım göstermekle beraber radyoterapi ve kemoterapiye sensitiviteeleri vardır.

Y kromozomu içeren abdominal gonaddan çıkma eğilimi fazladır. Örneğin; Bu malignite saf gonadal disgenezili (46 XY, bilateral streak gonad), mixt gonadal disgenezili(46 XY, tek taraflı streak gonad, karşı taraf testis) ve androjen insensitivite sendromlu (testiküler feminizasyon,46 XY) hastalarda da görülebilir. Bu sebeple pelvik kitlesi olan premenarşal dönemdeki hastalarda karyotip belirlenmelidir ve inguinal kanal muayenesi yapılmalıdır.24

Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır. Bu hastalarda laktat dehidrogenaz ve human koryonik gonadotropin serum değerleri, yüksek oranlarda saptanabilir.

## **İmmatür Teratom**

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör tüm over teratomlarının % 1 ini oluşturur. Ancak 15 yaş altında bu oran %25 lere kadar çıkabilmektedir(24).

Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların % 5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapı olabilir.

Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de matür teratomun aksine, aksine immatür veya embriyonal yapılar içerir.

İmmatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral dokunun miktarına göre 1'den 3'e kadar grade'lenirler. Tümörün differansiyasyonu da bu gradeleme sistemiyle paralellik gösterir.

Differansiye olmamış nöral dokunun miktarının prognostik önemi vardır. Benign kistik teratomda malign dönüşüm olguların %1-2 sinde görülür ve bu da özellikle 40 yaş üstündeki hastalarda görülür.Başlangıçta benign olan teratomdan en sık gelişen squamoz hücreli karsinomdur.

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

Germ hücreli malign over tümörleri içerisinde % 22'lik oranla 2. en yaygın görülen tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Hemen tamamı 40 yaş altında görülmektedir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir.

Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, agresif davranış göstererek çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir.

Hastaların yarısında semptomlar bir haftadan daha kısa bir sürede ortaya çıkar.

Mikroskopik olarak en sık rastlanan alt tipi retiküler tiptir. Bu tipte yaygın olarak Schiller-Duvar cismi olarak adlandırılan bir yapı bulunur. Bu yapı bir kapiller etrafında dizilmiş primitif hücrelerden meydana gelir. Mikst germ hücreli tümörlerin çoğunda alt tiplerden birisini endodermal sinüs tümörü oluşturmaktadır.

İstisnalar dışında tümör belirteci olarak tanı ve daha takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Tanı anında olguların %71'i evre I, %6'sı evre II ve %23'u evre III'tedir(35).

## **Embrional Karsinom**

Overden kaynaklanan en malign karakterde tümör olup malign germ hücreli over tümörlerinin %4'ünü oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 15'tir. Vakaların yarısı puberta öncesi dönemdeki kızlardır ve bu grubunda yaklaşık yarısında tümörün östrojen sekrete edebilme potansiyelinden dolayı puberta prekoks gözlenir,

Bilateral tutulum hiç gösterilememiştir. Tümörün primordial germ hücrelerinden kaynaklandığı, gelişimin muhtemelen embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce olduğu düşünülmektedir. Overian koriokarsinomundan sinsiyo trofoblast ve sitotrofoblastların olmayışı ile ayırt edilir.

Saf formları nadirdir ve genelde mikst germ hücreli tümörlerin bir komponenti olarak bulunur. Serum HCG ve AFP genelde yüksek saptanır.

### **Poliembriom**

Ayrı bir tümöral oluşumdan ziyade embriyo dönemine ait izler taşıyan mikst germ hücreli bir tümördür.

Üç somatik tabakanında erken embriyonik(13-15 gebelik haftası) yapılarını değişik derecede taklit eden oluşumlar içerir.

İleri derece agresif seyir gösteren malign karakterdedir, nadir görülür. Çoğunlukla mikst germ hücreli tümörlerin bir bileşeni olarak bulunur. Yüksek AFP ve HCG titreleri ile birlikte olabilir.

### **Koryokarsinom**

Nadir olarak pür formda görülür, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar ve oldukça malign seyreder. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Saf koryokarsinom formu daha çok gebeliğe sekonder olarak karşımıza çıkmaktadır. Primer koryokarsinom daha çok ortalama 13 yaş civarında karşımıza çıkar.

Primer ve sekonder ayrımı tedavi planlaması açısından mutlaka yapılmalıdır, mikroskopik olarak sito ve sinsityotrofoblastalardan oluştuğu izlenir. Primer ovarian koryokarsinom oldukça agresif seyreder ve HCG salgılar.

### **Mikst Germ Hücreli Tümör**

Overin mikst germ hücreli tümörleri yukarda belirtilmiş olan patolojilerden iki veya daha fazlasının birlikte görülmesi ile tanımlanan bir alt tiptir.

En sık rastlanılan kombinasyon endodermal sinüs tümörü ve disgerminom ikilisidir.

Mikst patolojiler AFP ve/veya HCG salgılayabilirler. Salgılanan tümör belirteçleri mikst komponentini oluşturan tümörlerin alt tipine göre değişmektedir.

## **Gonadoblastom**

WHO sınıflandırmasında germ hücreli tümörler grubunda bulunmasına rağmen klinikte ayrı bir önem arz eder.

Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile birlikte granüloza veya sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür. Hemen daima da disgenetik gonadlardan kaynaklanmaktadır.

Benign bir tümör olarak kabul edilmektedir. Hastaların % 80 gibi bir oranında virilizm bulguları izlenir.% 90 dan fazla vaka Y kromozomu içermektedir.% 90 vakada bilateral izlenir(24).

### **iii. Seks Kord - Stroma Kaynaklı Malign Tümörler**

Tüm ovarian malignensiler içerisinde seks kord stromal tümörlerin oranı % 5-8 dir. Seks kordlarından ve /veya over stromasından köken alırlar.

Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak östrojen, progesteron, kortizol gibi çeşitli steroid hormonu sentez edebilmekle beraber büyük çoğunluğunun benign olma oranı yüksek ve prognozu iyi olan ovarian tümörlerdir.

Bu tümörler sıklıkla değişik elemanların kombinasyonu ile oluşurlar female hücreler; granüloza ve teka hücreleri ve male hücreler; sertoli ve leydig hücrelerinde oluşurlar(36).Sınıflamaları aşağıdaki gibidir.

Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması(37).

- **Granüloza Stromal Hücreli Tümörler**

A. Granüloza Hücreli Tümörler

- Erişkin tip
- Juvenil tip

B. Tekoma - Fibroma grubu tümörler

- Tekoma
- Fibroma / Fibrosarkoma
- Sınıflandırılmayan

- **Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler**

A. İyi Diferansiye

- Sertoli Hücreli Tümörler
- Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler
- Leydig Hücreli Tümörler

B. Orta Derecede Diferansiye

C. Az Diferansiye (Sarkomatoid)

D. Heterolog eleman ile birlikte

- **Gynandroblastom**

### **Granüloza Stroma Hücre Tümörleri**

Bu grup tümörler arasında granüloza hücreli tümörler ve tekomalarda bulunur. Granüloza hücreli tümörler düşük malignensli tümörlerdir. Tekomaların pür olup olmadığının tespiti önemlidir, çünkü tekomalarda tamamen benign tümörlerdir(34).



Hormonal aktivite gösteren tümörler içinde en sık rastlanılanıdır. Granüloza ve teka hücrelerinin çoğunluğu östrojen salgılar ancak az bir kısmında androjeniktir. Mikroskopik olarak mikrofoliküler paternde bir boşluğu çevreleyen granüloza hücreleri tanımlayıcıdır. Call Exner cisimciği olarak adlandırılmıştır,

Mikroskopik paternin prognozla ilişkisi yoktur Genellikle ilk tanı anında erken evre(Evre I) tümörlerdir. Bu tümörlerin erişkin ve juvenil olmak üzere iki alt tipi vardır.

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

**II. Juvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler:** Genellikle menarş öncesi kızlarda görülürler, vakaların yarısında puberta prekoks neden olabilmektedirler. Solid yapıda olup genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür.

### **Sertoli- Leydig Hücreli Tümörler**

Bu lezyonların %75'i 40 yaşın altındaki kadınlarda gözlenir. Ortalama görülme yaşı 25 tir.Bu lezyonlar oldukça nadirdir ve ovarian kanserlerin % 1den azını oluştururlar(38).

Vakaların %75- 80 gibi bir grubunda androjenik aktivite bulguları klinik olarak hastalarda defeminizasyon ve maskülinizasyon gelişir.

Sıklıkla düşük gradeli malignensilerdir. Ancak kötü diferansiye türler bir çok tümörde olduğu gibi daha agresif davranış gösterirler. Bu tümörler değişik oran ve diferansiyasyon derecesinde Sertoli veya Leydig hücrelerini içerir. Özelleşmiş gonad stromasından geliştikleri düşünülmektedir.

Eskiden virilizasyon etkisi yüzünden bu tümörler için “androblastoma ve arrhenoblastoma”terminolojisi kullanılmaktayken, bugün bu tümörlerin bazılarının hormonal aktif olmaması veya bilakis östrojenik aktivite gösterebildikleri ortaya konulduktan sonra adlandırma değiştirilmiştir.

### **Sertoli Hücreli Tümörler**

Düşük gradeli, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir. İlk tanı anında genellikle erken evre(Evre I)dedirler.

### **Leydig Hücreli Tümörler**

Oldukça nadir görülürler ve % 80-90 oranında androjenik,% 10-20 oranında östrojenik veya non fonksiyoneldirler. Reinke kristaloidlerinin görülmesi Leydig hücrelerinin varlığını gösterir. 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. Sertoli, Leydig veya her iki hücre grubunu içermesine bağlı olarak androjen, östrojen veya her iki hormonu da salgılayabilen kompleks tümörlerdir. %25 vakada iyi, orta, az diferansiye ve heterolog eleman içeren subgruplara rastlanabilir.

### **Lipid hücreli (Steroid cell) Tümör**

Çok nadir görülen bu tümörlerin etiyolojisi bilinmemektedir. Hemen daima tek taraflıdır.%75 gibi bir oranda testosteron salgılayarak bunun yanında adrenal tümör gibi davranarak androstenedion da salgılayabilirler, çapları genellikle 8-10 cm civarındadırlar.

### **Gynandroblastom**

Histolojik olarak granüloza hücreli tümör ile arrhenoblastomaya ait elemanlar içerir. Çok nadir görülürler, tümörün malignite potansiyeli düşüktür(35).

## iv. Diğer

### Sarkomlar

Overin mezenkimal dokusundan kaynaklanırlar ve etiyolojisi net değildir.Over tümörlerinin ancak %1 den daha azını oluştururlar.Uluslararası bir düzeyde kabul edilmiş bir sınıflandırma bulunmamaktadır.

### Metastatik Tümörler

Tüm over tümörleri içerisinde % 20 oranında görülürler. Otopsi çalışmaları,overin gözle görülemeyen mikroskopik tümörlerle beraber metastatik tümörlerinin de sanılandan daha çok olduğunu göstermektedir.

Overe en çok metastaz yapan tümörlerin başında kolon olmak üzere mide, meme, endometrium kanserleri gelir.

Bazı vakalarda primer tümörün nereden kaynaklandığının tespit edilebilmesi mümkün olmaz, primer ovarian kanserlerin daha genç yaştaki kadınlarda görülmesi dikkat çekicidir. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir, sıklıkla bilateral görülürler(%75).

Overe metastaz başlıca altı yolla gerçekleşir:(24)

1. Komşu organlardan direkt
2. Transperitoneal
3. Tubal
4. Lenfatik
5. Hematojen
6. İatrojenik olarak

Ovarian stromada taşlı yüzük hücrelerinin(hücre içinde biriken mukusun çekirdeği iterek taşlı yüzük görünümüne neden olması) saptandığı vakalar,

Krukenberg tümörü olarak adlandırılırlar. Yer yer bu terminolojinin de yanlış kullanıldığı olabilmektedir.

Overde belli bir histolojik yapıya(taşlı yüzük) neden olan tüm tümörler için (primer over tümörleri de dahil ) kullanılabileceği unutulmamalıdır.

Hemen daima mide orjinli olmakla beraber bazen memeden, bağırsaktan veya diğer müköz bez bulduran organlardan da köken alabilirler.

Metastatik over kanserlerinin %50'si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle overe metastaz yapan nadir malign melanom olguları bildirilmiştir.

Lenfoma ve lösemiler de overleri tutabilir ve tutulum genellikle bilateraldir. İleri evre Hodgkin hastalığı olanların % 5'nde overlerin lenfomatöz tutulumu olur. Burkitt lenfomada ovarian tutulum nispeten daha sık olarak gözlenmektedir.

Overlerin lenfomaya bağlı tutulumunda makroskopik olarak over dokusuna dokunmakla kurabiye şeklinde dağılmasının gözlenmesi tipiktir.

### **Over Kanseri Evrelemesi**

Cerrahi evreleme ve histopatolojik konfirmasyon ile over kanserlerinin kesin evrelemesi yapılabilmektedir.

Birçok jinekolojik kanser evrelemesinde yeni gelişmeler paralelinde günümüze kadar değişiklikler olsa da over kanser evrelemesi çok fazla değişikliğe uğramamıştır.

<b>Tablo 7</b> Primer Over kanseri FIGO Evrelemesi
<p><b>Evre I</b> Büyüme sadece overlerde sınırlıdır.</p> <p><b>Evre Ia:</b> Bir overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, eksternal yüzeyde tümör yok, kapsül intakt</p> <p><b>Evre Ib:</b> Her iki overde büyüme; malign hücre içeren asit yok, dış yüzeyde tümör yok, kapsül intakt</p> <p><b>Evre Ic:</b> Tümör Ia veya Ib’de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama sıvısı</p>
<p><b>Evre II</b> Bir veya her iki overi de içine alan tutulum yanısıra pelvik yayımda vardır.</p> <p><b>Evre IIa:</b> Uterus ve/veya tubalara yayılım ve/veya metastaz vardır</p> <p><b>Evre IIb:</b> Diğer pelvik dokulara yayılım vardır</p> <p><b>Evre IIc:</b> Tümör IIa veya IIb’de ancak bir veya iki overin yüzeyinde tümör mevcut veya kapsül rüptüre olmuş veya malign hücre içeren asit mevcut veya pozitif peritoneal yıkama</p>
<p><b>Evre III</b> Tümör bir veya iki overde; pelvis dışında peritoneal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları. Yüzeysel karaciğer metastazları Evre III’tür. Tümör gerçek pelviste sınırlıdır, fakat ince barsak ve omentumda histolojik olarak kanıtlanmış malign yayılım mevcuttur.</p> <p><b>Evre IIIa:</b> Tümör gros olarak gerçek pelvisde lokalizedir, lenf nodları negatiftir ancak abdominal yüzeylerde histolojik olarak kanıtlanmış mikroskopik metastazlar mevcuttur.</p> <p><b>Evre IIIb:</b> Tümör bir veya iki overde, abdomende 2 cm’yi geçmeyen histolojik olarak kanıtlanmış implantlar, lenf nodları negatiftir</p> <p><b>Evre IIIc:</b> 2 cm’den büyük abdominal implantlar ve/veya pozitif retroperitoneal veya inguinal lenf nodları</p>
<p><b>Evre IV</b> Uzak metastaz, Plevral efüzyonda pozitif sitoloji varsa veya parenkimal karaciğer metastazı</p>

- **Tanı Yöntemleri**

Tek başına morfolojik skorlama sistemlerinin malign ve benign tümörleri birbirlerinden ayırt edilebilme gücünün yetersizliğinden dolayı birçok vakada ayırım tam olarak yapılamamakta ve kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. Rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi(debulking) over kanseri tedavisinde birincil hedeftir. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalma riski taşıyabilmektedir.

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 hepsinin sadece bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası gözükmemektedir.

#### **A. Pelvik Muayene**

Normal muayenede overlerin değerlendirilmesi zor olabilir. Rutin pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansının oldukça düşük olduğu açıktır (1/10,000).

Over kanserinin öncelikle bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenopozal dönemde palpabl over, ilk kanserin belirtisi olabilir. Disaia palpabl over sendromu nedeniyle laparotomi yaptığı olguların % 10'unda over kanseri saptadığını bildirmektedir(1).

#### **B. Tümör Belirteçleri**

Tümör belirteçleri, tümör varlığında tespit edilebilen biyokimyasal maddelerdir.Genel olarak ya tümöral doku tarafından yapılırlar ya da diğer hücrelerle etkileşme sonucu normal vücut hücrelerden salınmaktadırlar(39).

Belirtecin kana verilebilmesi için çoğunlukla hücre grubundan damar sistemine ulaşması veya hücre membranının seçiciliğini yitirmiş olması gerekmektedir. Tümör belirteçleri serumdan, idrardan, vücut sekresyonlarından kitleden ve/veya lokal sıvı koleksiyonundan bakılabilir.

İdeal tümör belirteci tümöre özgü olanıdır. Ancak sadece tümör varlığında ortaya çıkan tümöre özgü olan bir belirteç henüz bulunamamıştır. Mevcut kullanılanlar tümöre bağlı belirteçlerdir.

Tümör belirteçlerinin büyük kısmı tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilgilidir(40).

Tümör belirteçlerinin kandaki seviyeleri;

- Mevcut tümör hücrelerinin miktarı
- Tümöral kitle tarafından belirtecin sentezlenme hızı
- Belirtecin yapım-yıkım döngüsü özellikleri
- Kan dolaşımına katılan belirtecin miktarı ve biokimyasal yapısı ile ilişkilidir.

1982 yılında Waldmann ve Herberman'ın sınıflandırmasına göre tümör belirteçleri gruplandırılmıştır(32).

1. Onkofetal antijenler (AFP, CEA)
2. Plasental antijenler (HCG, HPL)
5. Serum proteinleri (CA-125, CA 15-3, CA 19-9)
6. Ektopik hormonlar (Östrojen, androjenler)

Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir. Tedavi öncesi başlangıç değeri bilinmelidir. Referans aralığı içerisindeki artışlar anlamlı olabilir.

Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olabilir.

Fizyopatolojik olaylara dikkat edilmelidir. CA-125 menstruasyon sırasında ölçülmemelidir. 2 ile 3 kata varan artışlar görülebilir. Yine benign patolojik süreçlere örnek olarak kolestazın CA19-9 düzeylerini belirgin olarak yükseltebileceği verilebilir.

Nedensiz ve gereksiz yere tümör belirteci bakılması hem doktoru hemde hastayı paniğe sevk edebilir.

Tümör belirteçlerinin sonuçlarının yanlış rapor edilmesi veya yanlış çalışılması diğer pek çok laboratuvar testine göre hastalarda daha çok alarm etkisi yaratır. Sürekli kendini kontrol eden ve yenileyen laboratuvarla çalışılmalıdır.

#### **i. İdeal tümör belirtecinin özellikleri**

1.Yalnızca araştırılan tümoral yapı tarafından üretilmeli, kanda ve/veya vücut sekresyonları ve idrarda kolaylıkla saptanabilmelidir.

2.Tümör gelişimini erken evrede saptayabilmeli ve fizyolojik durumlar ve benign patolojilerle karışmasını önleyecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır.

3.Tümör belirtecinin düzeyi radyoterapi, kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi sonrasında hastalığın verdiği cevapla uyum göstermeli.

4. Hastalığın olası nüksünün takibinde yararlı olmalıdır.

6. Maliyetinin ve tekniğin ucuz, hızlı ve kolay olması gereklidir.

7.Genel populasyonu veya kansere yakalanma riski yüksek grupları, hastalık semptom vermeden önce tarama amacıyla kullanılabilir olmalıdır.

Ancak günümüzde tüm bu özellikleri içeren bir tümör belirteci henüz yoktur. Tümör belirteçlerinin rolü halen araştırılmaktadır.

Sahip olduğumuz bilgiler, tümör belirteçlerinin kanserin kesin tanısında kullanılamayacağı, ancak hastalığın ön tanı ve takibinde yardımcı bir yöntem olabileceği yolundadır.



## ii. CA- 125 (Kanser Antijen- 125)

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından bulunan ve yaklaşık 30 yıldır jinekolojide de başta over kanseri tanı ve takibi olmak üzere kullanılmaya başlanmış olan bir belirteçdir(41).CA-125, immunglobulin G1 yapısında olup fareden hazırlanan bir monoklonal antikorla serumda saptanabilen müsin benzeri bir glikoproteindir(42).

Molekül ağırlığı 220 -1000 kD'dur. İnsan vücudundaki yarılanma ömrü 20 günden daha fazladır(43). CA- 125 monoklonal antikor OC- 125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinantdır.

CA-125 normal seviyesi 35 IU/ml dir. Fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir. Normal yetişkinlerin çöломik epiteli, amnios mayii, plevra, periton, perikardium, bronş, mide, pankreas,safra kesesi, kolon, böbrek, endoserviks, endometrium ve tubada,epitelyal yüzeyler ile servikal sekresyonlarda tespit edilmiştir.Normal yetişkin veya fetüs over dokusunda bulunmamaktadır(44).

Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign patolojilerde de serum düzeyi artmaktadır.

Bu antijenin ekspresyonu yetişkinlerde çöломik epitelden köken alan dokularda görülmektedir. En fazla konsantrasyonu tümör hücre yüzeyindedir.Normalin üst sınırı olan 35 IU/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin % 1'inde, iltihabi hastalıkların % 6'sında jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin % 28'inde ve epitelyal over tümörlerinin %80'inde gözlenmektedir(45).

Çalışmalar CA-125 değerinin over kanserinin prediktivitesi açısından yükselen trendinin tek bir yüksek değerinden daha anlamlı olduğunu göstermiştir.

Artmış CA-125 değerlerine, başlıca kolon, meme, akciğer, endometrium ve pankreas tümörleri ile özellikle fertil çağlardaki kadınlarda endometriozis, leiomyom, adenomyozis, pelvik enfeksiyon ve gebelik gibi benign ve fizyolojik durumlarda da rastlanmaktadır.

CA- 125 tümör belirtecinin klinikte başlıca 4 önemli rolü vardır.

Bunlar;

- Adneksial kitlenin değerlendirilmesi,
- Epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın debulking cerrahi sonrası izlemi
- Nükslerin belirlenmesi
- Negatif “second look” laparotomi yönünden öngöründe bulunmak amacıyla

Cerrahi sitoredüksiyon ve asit drenajı CA–125 seviyesini azaltırken, peritoneal hasar ve cerrahi işlem CA–125 seviyesini arttırmaktadır.

Tarama metodu olarak değeri erken evrelerde over kanserini tespit edememesinden dolayı sınırlıdır(46). Evre 1 over kanserinde olguların ancak %50’sinde CA -125 seviyeleri 35 IU/ml ‘nin üzerindedir(47).Over kanserinde preoperatif serum CA–125 değerinin prognostik değeri ve erken postoperatif dönemde CA–125 düzeyinde azalma ile rezidü tümör boyutu arasındaki ilişki halen tartışmalıdır(48).

Adneksial kitlesi olan postmenopozal kadınlarda CA -125 pozitifliği (> 35 U/ml) % 80 oranında maligniteye işaret etmektedir.Aynı grupta CA-125 <35 U/ml ise kitlenin malign olma ihtimali %15’e inmektedir.

Tuxen ve ark.’ına göre CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların % 10-20’sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır.

Bu nedenle CA-125’in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılmasını güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir(49).

**Tablo 8** CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar.

<b>Jinekolojik</b>		<b>Non-jinekolojik</b>	
<b>Benign</b>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Endometriozis</li><li>• Adenomyozis</li><li>• Ovarian neoplaziler</li><li>• PID</li><li>• Fonksiyonel over kisti</li><li>• Meigs sendromu</li><li>• Menstruasyon</li><li>• Ovarian hiperstimulasyon</li><li>• Açıklanamayan infertilite</li><li>• Myoma uteri</li><li>• Gebelik</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Akut hepatit</li><li>• Akut pankreatit</li><li>• Kronik karaciğer hastalığı</li><li>• Siroz</li><li>• Kolit</li><li>• Konjestif kalp yetmezliği</li><li>• Diabet (kontROLSÜZ)</li><li>• Divertikülit</li><li>• Mezotelyoma</li><li>• Malignite dışı asit</li><li>• Perikardit</li><li>• Pnömoni</li><li>• Poliarteritis nodosa (PAN)</li><li>• Abdominal cerrahi sonrası</li></ul>	
<b>Malign</b>			
<ul style="list-style-type: none"><li>• Over kanseri</li><li>• Endometrium kanseri</li><li>• Primer tubal kanser</li></ul>		<ul style="list-style-type: none"><li>• Akciğer, GİS Kanserleri,</li><li>• Mezotelyoma</li><li>• Peritonitis karsinomatosa</li></ul>	

Geniş bir meta analizi sonucunda CA-125 in tek başına efektif bir tarama metodu olmadığı sonucuna varılmıştır(50).

### iii. HE-4 (Human Epididimis Protein 4)

Human Epididimis Protein 4 (HE-4) 11 kDa ağırlığında olup protein yapısında bir tümör belirteçidir. HE-4, epididimal sekretuar proteinin öncülüdür. İlk olarak adından da anlaşılacağı üzere erkek reproduktif sisteminde (distal epididimis epitelinde) tespit edilmiştir. Ancak daha sonra kadın reproduktif sisteminde (fallop tüpü, endometrial bezler ve endoservikal bezler) ve solunum sistemi epitelini de içeren birçok normal dokuda eksprese edildiği gösterilmiştir(51,52).

HE-4, 2 adet whey asidik protein (WAP) ve sekiz sistein rezidüsü tarafından yapılan dört disülfid çekirdeği içerir.

Bundan dolayı ayrıca WFDC2 (Whey acidic four-disulfide core) olarakta adlandırılmaktadır. HE-4 geni insan kromozom yapısının 20q 12- 13.1 bölgesinde bulunur ve proteaz inhibitörleri ailesindedir. Bu bölge whey asidik protein (WAP) homolojisine sahip 14 genin daha kodlandığı gen lokusudur(53,54).

CA-125 gibi, HE 4 ünde fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir.

HE-4 iki fare monoklonal antikorunu kullanılarak (2H5 ve 3D8), bu antikorların HE-4 üzerinde bulunan iki epitopla etkileşimi sonucunda serumda saptanabilen bir proteindir.

HE-4 için eşik değeri 150 picomoles/liter; pmol/L dir.

Literatürdeki farklı eşik değerler, kullanılan teknikler (colorimetric veya chemiluminescent) dolayısıyla değişiklik göstermektedir.

HE-4 over kanserinin erken tanısında yeni bir serolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği son dekatta yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(55).

Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayrımı için yapılan bir çalışmada serumda HE-4 ve CA-125 paneli birlikte bakılmış olup tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33,1 oranında artırdığı (% 43,3 den %76,4' e) (spesifite her ikisinde de % 95 idi) gösterilmiştir(56).

CA-125, HE-4, CA 72-4, Osteopontin, İnhibin, Aktivin, EGFR gibi ön plana çıkan dokuz ayrı belirtecin tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla bakıldığı çalışmada HE-4 ve CA-125 ikili

kombinasyonun diğerk tüm belirteçler ve kombinasyonlar ile karşılaştırıldığında sensitivitesinin (%76,4) daha yüksek olduğu bulunmuştur(56).

Moore ve ark. yaptığı çalışmada CA-125 ile karşılaştırıldığında, HE-4 değerinin endometrial malign tümörlerin her evresinde artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca erken evre endometrial kanserlerde HE-4, CA-125 ile karşılaştırıldığında daha sensitif olarak bulunmuştur(% 45.5 e % 24.6)(57).

HE-4,Amerikan Gıda ve Eczacılık dairesi tarafından ovarian kanserli hastalarda tarama ve rekürrens tespiti amacıyla onay almıştır(58).

Rekürrens tespitinde henüz yeterince çalışma dökümente edilememiş olmasına rağmen yakın zamanlı bir çalışma;HE-4 ün malignite rekürrenslerinde CA-125 ten daha önce serumda yükselen bir belirteç olduğunu göstermiştir(59).

#### **iv. Diğer Tümör Belirteçleri**

##### **CA 15 -3**

Glikoprotein yapısında bir belirteç olup. Meme kanserinde hastalığın yaygınlığının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Asıl kullanım alanı meme kanseri olduğu halde, benign over patolojilerinde ve malign over tümörlerinde Evre I ve evre II'de CA 15-3'in %20 oranında yükseldiği tespit edilmiştir(60).

##### **CA 19-9**

Asıl kaynağı gastrointestinal sistem kökenli kanserlerdir. Gastrointestinal sistem adenokarsinomlarının % 21-42'sinde, pankreas karsinomlarının %71-93'ünde yükselmiş değerler tespit edilir. Ancak over kanserinin müsinöz tiplerinde %80, müsinöz olmayan tiplerinde ise %25 civarında yüksek (> 33 U/ml) bulunmuştur. Over kanserinin takibinde fazla değeri yoktur.

## **CEA (Karsino Embrionik Antijen)**

Onkofetal alt tip de glikoprotein yapıda bir belirteçdir. Çoğunlukla gastrointestinal sistem kaynaklı, müsinöz yapılı karsinomlarda yükselmeye eğilimlidir. Sigara içmeyen erişkinlerde <2.5ng/ml iken, sigara içenlerde <5 ng/ml olmalıdır.

Tümör hücrelerinin membran yapısında bulunur ve buradan kana salınır, benign bazı gastrointestinal sistem kaynaklı hastalıklarda (pankreatit, kolon polipleri,siroz,inflamatuvar barsak hastalıkları) yükselebileceği gösterilmiştir.

Tarama testi olarak yetersizdir,(Düşük pozitif prediktif değeri, ve yüksek yalancı pozitifliği)tarama değerini sınırlar. Özgüllüğünün düşük olması ve hastalığın yayılımı ile de korele olamadığı için geri planda kalmıştır.

## **AFP (Alfa-Feto Protein )**

Polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Yarılanma ömrü yaklaşık 5 gündür. Erişkinde endodermal kökenli malign neoplazilerde örneğin embriyonal karsinomlarda ve overin endodermal sinüs tümörü(yolk sac tümörü) gibi gonadal tümörlerde pozitif olarak saptanabilir.

AFP seviyesi ile hastanın prognozu arasında bir korelasyon yok gibi görünmektedir ve CEA gibi AFP de hastalığa spesifik değildir. Bir over neoplazisi şüphesi bulunan bir hastada AFP varlığı kuvvetle endodermal sinüs tümörünü düşündürür. Nadiren bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde AFP yükselmektedir.

## **LDH-1 ( Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1)**

Overin germ hücreli tümörlerinde % 80 lere varan oranlarda yükselme olabileceği saptanmıştır. Disgerminom alt tipinde bu oran %95 lere çıkabilmektedir.

## **İnhibin**

İnhibin A ve İnhibin B iki alt tipe sahip olmakla beraber normal menstrual döngüde salınımlarında İnhibin B foliküler, İnhibin A ise luteal fazda daha ön plandadır. Hipofizden FSH salgısını inhibe eden glikoprotein yapıda bir belirteçdir. Günümüzde overin granüloza hücreli tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart belirteç olarak kabul görmüştür.

Ayrıca gynandroblastom ve virilizan stromal over tümörleri gibi nadir tümörlerinde takibinde kullanılabilir(61,62)

Ayrıca müsinöz kistadenokarsinomların %89'unda, müsinöz borderline kistik tümörlerin %77'sinde, seröz tümörlerin %18'inde ve endometroid over kanserlerinin %10'unda inhibin seviyelerinde artış saptanmıştır(63).

## **NB/70K**

Bir membran glikoproteinidir. Evre I epitelyal over kanserinde %38 pozitif bulunmuştur(64).Ancak hastalığın seyriyle korelasyon göstereceği CA 125'e net üstünlüğü bulunamamıştır(65).

## **CASA (Cancer Associated Serum Antigen)**

Over kanserinde CA-125 ile kullanımında %70 civarında pozitif prediktif değere sahip olabileceğini gösteren çalışmalar olmakla beraber, over kanserinin tanı ve takibinde kullanımına yönelik daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

<b>Tablo 9</b> Diğer tümör belirteçleri	
ÖSTRADİOL	TESTOSTERON
LSA	TPA
HMFG-1	HMFG-2
OVX	MEZOTELİN
AKTİVİN	OSTEOPONTİN

Henüz yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip değillerdir. Diğer bir çok tümör belirteci değerlendirilmekte olup, konu ile ilgili araştırmalar halen sürmektedir.

### C. Ultrasonografi (USG)

Tanıdaki değeri ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilen yöntemdir. Adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle jinekolojide çok büyük kitleler hariç TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir.

TVUSG;

- Adneksial kitlenin varlığının tespitinde önemlidir.
- Boyutu, yapısı, kontörü, içeriği hakkında bilgi verir.
- Komşu organ ve yapılarla ilişkiyi belirler.

Sassone ve ark'ı 1991 yılında, malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile morfolojik skorlama sistemlerini bildirmişlerdir.

Bu skorlama sistemi, ekojenite farkı, duvar kalınlığı ölçümü, iç duvar yapılanması ve varsa septa özelliklerini içermektedir. Skorlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer ise (NPD) %100 olarak bulunmuştur(66).

Morfolojik skorlama sistemin, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır. Sadece USG ile malign over lezyonlarını saptayabilmenin duyarlılığı % 48-92 arasında değişmektedir(67).

Erken evre over kanserini yakalamada transvajinal ultrasonografi görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri arasında vazgeçilemeyecek, ilk başvuru metotlarından biridir.



### Over kistlerinde malignite riski yüksek ultrasonografi bulguları:

- Çap premenopozda > 10 cm, postmenopozda > 5cm
- Septalı olması
- Çift taraflı olması
- Septaların kalın olması
- Sınırlarının düzensiz olması
- Kist cidar kalınlığının artmış olması
- Heterojen görüntü(ekojenite farkı)
- Polipoid yapılar
- Assit (ileri evre)

#### • **Renkli Doppler USG**

Son yıllarda overlerin doppler ile incelenmesi over kanserinin erken tanısında yeni bir aşama kaydedilmiştir. Tümör vasküler yapılarda neden olduğu değişikliklerden dolayı damar içinde düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar.

Tümör damarlarındaki akım yüksektir.(> 20 cm/sn)Rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nin 1'den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir(68).

Dikkat edilmesi gereken önemli bir nokta da, renkli akım doppler USG tek başına malignite tanısı koydurabilecek bir yöntem değildir. İnflamatuar oluşumlarda, korpus luteumda,hızlı metabolik döngüye sahip büyüyen bazı benign tümörlerde de düşük dirençli akım gözlenebilir.

Henüz hiçbir tarama metodu belirgin olarak over kanserinde mortaliteyi azaltmayı başaramamıştır.

#### **D. Malignensi Riski İndeksi (RMI)**

Jacobs ve ark'ı 1990 yılında, Adneksial kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılacak ultrasonografi skoru, serum CA-125 değeri ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignensi riski indeksini (RMI) geliştirmişlerdir.

Buna göre menopoz durumu, ultrasonografi skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignensi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde bulunmaktadır. Buradan yola çıkılarak RMI kavramı formülüze edilmiştir.

RMI, Ultrasonografi skoru (U), menopoz skoru (M) ve Serum CA-125 değerleri kullanılarak;  
[U] x [M] x [CA-125] formülü ile hesaplanır.

### **Menopoz skoru (M);**

Hasta eğer premenopozal ise **1**,

Postmenopozal ise **3** değerini almaktadır.

Serum CA-125 değeri: Formüle doğrudan çarpan olarak eklenmektedir.

### **Ultrasonografi skoru (U);**

5 major bulgunun varlığına dayanmaktadır ve her birinin varlığı halinde 1 puan 2 ve daha fazla bulgu aynı anda var ise 3 puan olarak eklenmektedir:

USG skoru bu bulgulardan;

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

Hiçbiri izlenmezse U = 0

Biri izlenirse U= 1

≥2'si izlenirse U= 3 olarak hesaplanır.

Jacobs ve ark'ı RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayrımı yapılabilmekte olup, RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal populasyondan yaklaşık 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun ancak 0,15 katı kadar olmaktadır.

Jacobs ve ark'ı, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağ kalımın artması ile sonuçlanacağı iddasında bulunmuşlardır(69).

RMI'nin kullanımı: RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists),postmenopozal kadınlardaki adneksial kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde RMI'nin kullanılmasını önermektedir.

Bu yöntemi kullanarak adneksial kitleler malignite açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak 3 gruba ayrılarak takip veya operasyon açısından planlama önerisinde bulunmaktadır(70).

### **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 veya hasta cerrahi tedavi istiyorsa laparoskopik girişim 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: Kanseri riski %75'ten fazla**

-Jinekolojik onkoloji merkezlerinde takip edilmelidir.

-Tam evreleme cerrahisi en kısa zamanda uygulanır.

### **E. Diğer Görüntüleme Yöntemleri**

#### **• Bilgisayarlı Tomografi (BT) ve Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRI)**

BT, MRI adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak TVUSG'ye göre pahalı,zaman alan ve daha zor uygulanabilen yöntemlerdir.

BT, over kanseri evrenmesinde, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek bir yöntemdir.

MRI'nin jinekoloji ve obstetride kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damar yapılarının kontrast madde verilmeden değerlendirilebilmesi ve radyasyon etkisi bulunmadığından hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir.

MRI, en iyi USG tamamlayıcısı veya şüpheli sonografik bulguyu takiben kitlenin yapısının ortaya konulması ve nitelendirilmesi açısından problem çözücü bir görüntüleme yöntemidir, ayrıca hastalığın evrenmesi ve takibinde de kullanılabilir.

Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılmış değildir. Kurtz ve ark'ı, MRI'nin adneksial kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu üç yöntemin de kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır(71).

Sonuç olarak duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek olan görüntüleme yönteminin tarama yöntemi olarak kullanılamıyor olması, basit ve kolay kullanılabilen yöntemlerinde özgüllük ve duyarlılığındaki kısıtlılıklardan dolayı,bu yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın hem özgüllüğün hemde doğru tanı koyma oranının arttığı ifade edilmiştir.

Bu yöntemlerin seçilmiş olgularda kullanılabilceğini, ancak rutin kullanım için uygun olmadıklarını ve sonografik olarak şüpheli kitlelerin ileri değerlendirilme ve incenlemesinde yararlı olduğu görüşüne varılmıştır.

## **F. Erken tanı ve tarama**

Over kanserlerinde erken tanı ve taramada maalesef diğer bazı kanserlerdeki kadar şanslı olmadığımız açıktır. Erken evre lokalize hastalık ile uzak metastaz varlığındaki ileri evreli olguların sağkalımı arasında yaklaşık 4 kat fark olması erken tanı ve taramanın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır(72).

Amerikan Kanser Birliği 2010 yılında 21880 yeni vakanın tanı alacağını ve 13850 vakanın da over kanserine bağlı nedenlerde dolayı öleceğini tahmininde bulundu.

Tarama yöntemleri örneğin serviks kanserindeki gibi yeterli değildir. Etkin bir tarama yönteminin aşağıdaki özellikleri taşıması gerekir;

- Kolay uygulanabilir
- Ucuz olmalı
- Non-invazif olmalı
- Güvenli olmalı ve hasta tarafından kolay kabullenilmelidir.
- Yüksek duyarlılık ve özgüllük değerlerine sahip olmalıdır.

Pelvik muayene, transvajinal ultrasonografik inceleme ve tümör belirteçleri halihazırda over malign hastalıklarının tarama yöntemleri olarak kullanılmaktadır.

CA-125 tarama metodu olarak değeri erken evrelerde over kanserini tespit edememesinden dolayı sınırlıdır.(46)

Ancak günümüzde herhangi bir over kanseri için uygun, normal riskli kadınların taranmasında kullanılacak, “cost effective” tarama programı yoktur.

Ailede over kanseri hikayesi olan, BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcıları ve ailede herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu bulunan yüksek riskli olgular, tahmini over kanseri

riski hesaplanması için genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir(73).

### **G. Risk faktörleri**

Bazı risk faktörleri ortaya konmuş olmakla beraber kesin sebep-sonuç ilişkisi ortaya konulamamıştır.

- Aile öyküsü
- Nulliparite
- Erken menarş
- Geç menopoz
- Beyaz ırk
- İleri yaş

Anne,kız çocuk veya kız kardeş gibi birinci derece akrabalarındaki over kanseri öyküsü,bir kadında yaşam boyu over kanserine yakalanma riskini üç kat arttırır.İki yada daha fazla birinci dereceden akrabasının hastalığa yakalanması ile risk dahada artar.

Tanımlanabilen ve en önde gelen neden uzun süreli tekrarlayan ovulasyondur,bununla beraber çocuğu olmayan kadınlarda over kanseri gelişme riski de iki kat daha fazladır (74). Bu nedenle, infertilite öyküsü olan kadınlar daha fazla risk altındadır.Nedenleri belirgin olmasada,ovulasyon indüksiyonu yapan ilaçların iatrojenik etkisinden çok,kalıtsal ovarian yatkınlığa bağlı olması daha olasıdır.

Örneğin, infertilite için tedavi olup,canlı bir doğum yapmış kadınlarda risk artmamıştır (75). Genellikle her canlı doğum riski biraz daha azaltmaktadır ve sonunda beş doğum yapan kadınlarda risk plato çizer (76).

Bu koruyuculuğu açıklayan teori ise, gebeliğin premalign over hücrelerinin dökülmesine neden olduğudur(77).

Erken menarş ve geç menopoz bu her iki durumunda riski arttırıcı durumlar olarak kabul edildiği netleşmiştir, bununla beraber, emzirme amenoreyi uzatarak koruyucu etki oluşturur (78).

Uzun süre kullanılan oral kontraseptif ilaç kullanımı ovulasyon inhibisyonu yaparak kanser riskini % 50 azaltır koruma son kullanımdan 25 sene kadar sürer (79).

Ancak menopoz sonrası östrojen tedavisi replasman tedavisi riski arttırmaktadır(80). Beyaz ırk tan kadınlar tüm ırk etnik gruplar arasında en sık over kanseri yakalanma ihtimaline sahip olan gruptur(81).

Siyah ırk ve İspanyol kökenli kadınlarla karşılaştırıldığında risk %30'dan %40 çıkmaktadır(82).

Kesin nedeni bilinmesede, doğum sayısı ve jinekolojik operasyon oranları açısından ırksal farklılıklar,bazı değişikliklerin nedenini açıklayabilirler.Tüp ligasyonu ve histerektominin her biri over kanseri gelişme riskinde önemli derecede azalma ile ilişkilidir(83).

Alt genital sistemden yukarı doğru ilerleyen iritanların overlere ulaşmasını engelleyen herhangi bir jinekolojik işlemin güvenilir bir şekilde olası benzer bir koruyucu etki gösterebildiği varsayılmaktadır. Örneğin, düzenli olarak perine bölgelerine talk pudrası uygulayan kadınlar artmış bir riske sahiptir(84).

Genel over kanseri sıklığı,seksen yaş üstü kadınlarda biraz azalma göstermeden önce yetmişli yaşların ortalarına doğru artar (82).

Genelde yaşlanma,over yüzeyi epitelinde rastgele oluşan genetik değişikliklerin toplanması için uzamış bir süre sağlar.Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa veya İsrail gibi sanayileşmiş batı ülkesinde yaşayan kadınlarda over kanseri riski artmıştır.Küresel olarak sıklık,büyük ölçüde değişiklik gösterir fakat gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya da en düşük düzeydedir.Bundan,bölgesel beslenme alışkanlıkları kısmen sorumlu olabilir (85).

Örneğin,yağ açısından düşük,lif,karoten ve vitamin açısından zengin besinlerin tüketiminin koruyucu olduğu görülmektedir (86).

Ailesinde over,meme ve kolon kanseri olan yüksek risk grubundaki hastaların belirlenmesi ve yakın takip ve kontrol altında tutulması günümüzdeki en iyi önlem stratejisi olarak artık herkes tarafınan kabul edilmektedir.

# MATERYAL VE METOD

## ÇALIŞMA POPULASYONU

Çalışmamıza adneksial kitle endikasyonu ile laparotomi veya laparoskopi yöntemi ile opere edilen hastalar dahil edildi. Çalışma protokolü için Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'na başvuru yapılarak onay alındı.

Kan örnekleme yapılmadan önce tüm olgular 18 yaş üstü olduğundan gerekli bilgilendirmeler yapıldı. Aydınlatılmış gönüllü onam formu okutularak veya okunarak rızaları yazılı olarak alındı.

Daha önceden bilinen ovarian malignensi hikayesi olan, gebelikte adneksial kitle saptanan ve daha önceden benign ovarian kitle nedeniyle opere olmuş ve/veya oral kontraseptif tedavi alma hikayesi bulunan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

Post-partum dönemdeki olgularda doğumdan sonra en az 6 ay geçmiş olma kriteri arandı. Tüm olgulardan geniş bir anamnez değerlendirmesi yapıldı(Menopoz durumu belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıldır amenoreik olması veya FSH > 40IU/L ve üzerinde olması ile daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı).

Her hastaya pelvik ultrasonografisi dökümente edildi.Preoperatif ultrasonografi skorları kayıt edildi.(Multilokülerite,kist içinde solid alan ,metastaz ,batında assit,bilateral lezyon varlığına göre;Hiçbiri izlenmezse U = 0,biri izlenirse U= 1,≥2'si izlenirse U= 3 olarak hesaplandı).Manyetik rezonans görüntüleme(MRI) ve/veya bilgisayarlı tomografi(BT) gibi görüntüleme yöntemlerinden en az biri yapılarak pelvik kitle/kist varlığı dökümente edildi.

Uygun kriterlerdeki 76 hasta araştırmaya dahil edildi. Sağlıklı kontrol(n=31), benign kitlesi olanlar(n=23) ve malign ovarian kitleli(n=22) olmak üzere 3 gruba ayrıldı.

Kan örneği toplama işlemi pre-operatif cerrahi vizit esnasında veya cerrahinin yapılacağı gün sabahında gerçekleştirildi.

Hastalardan serum CA-125 ve HE-4 seviyesini ölçmek için kan örneği alındı. Toplanan tüm örneklerin Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında çalışılmış olması şartı aranmıştır.



Malign tümörler FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre jinekolojik onkolog tarafından evrelendirildi.

Tüm olguların operasyon bulguları not edildi. Spesmenler “frozen section” ve postoperatif histopatolojik incelemeye alındı ve sonuçları derlendi.

Histopatolojik tanı, sonuçların değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edildi.

Sonuçların histopatolojik tanı ile korelasyon gösterip göstermediğinin saptanıp, bu serum belirteçlerinin ve ultrasonografi skorlarıyla beraber adneksial kitlelerin preoperatif değerlendirme ve yönetimindeki yerinin tartışılması ve etkinliklerinin belirlenmesini amaçladık.

## **ÖRNEK TOPLAMA VE LABORATUAR ANALİZİ**

Tüm hastalardan alınan yaklaşık 4-5 ml kadar kan örneği non-heparinize tüplere toplandı. Serumlar toplanarak değerlendirme zamanına kadar -40°C de saklandı. HE-4 ve CA125 konstrasyonları ölçümü eşzamanlı olarak serum örneklerinden çalışıldı.

HE-4 EIA(Enzyme Immünometric Assay) yöntemi ile (Fujirebio Diagnostics, Inc. Malvern, PA USA) üretici firmanın belirttiği talimatlara uyularak yapıldı. Ölçüm birimi picomoles/liter;pmol/L olarak kullanıldı.

Kullanılan tekniğe göre (colorimetric veya chemiluminescent) eşik değer değişmekle beraber bizim kullandığımız kit; EIA (Enzyme Immünometric Assay) tekniğinde eşik değer,üretici firmanın talimatlarına uyularak 150 pmol/L olarak alındı.

CA 125 seviyesi Roche-Cobas otoanalizörü ile immuno-kemi-luminisans yöntemiyle, tüm hastalar aynı günde ,aynı kontrol ve kalibrasyon sonrası çalışılarak saptandı.CA 125 için eşik değeri: 35 U/mL olarak kabul edildi.

İstatistiksel analizler için SPSS-16.0 for Windows (Statistical Package for Social Sciences, Inch.,Chicago, Illinois, USA) paket programı kullanılarak yapıldı.Tümör belirteçleri için sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer, negatif prediktif değer,+LR, -LR değerleri hesaplandı.

## BULGULAR

	Sağlıklı n:31	Benign n:23	Malign n:22	KW	p
<b>Ort±SS</b>	45,19±12,72	35,7±9,87	57,64±9,94		
<b>Medain</b>					
<b>Yaş (IQR)</b>	44 (35-54)	35 (29-43)	59 (48,5-66)	29,11	<b>0,0001</b>

<b>Dunss Çoklu Karşılaştırma Testi</b>	<b>Yaş</b>
<b>Sağlıklı / Benign</b>	<b>0,006</b>
<b>Sağlıklı / Malign</b>	<b>0,0001</b>
<b>Benign / Malign</b>	<b>0,0001</b>

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001).

Sağlıklı grubunun yaş değerleri benign grubundan yüksek, malign grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuş (p=0,006 p=0,0001), Benign grubunun yaş değerleri malign grubundan istatistiksel olarak düşük bulunmuştur (p=0,0001).

		Sağlıklı n:31	Benign n:23	Malign n:22	KW	p
	<b>Ort±SS</b>	18,39±12,82	13,19±9,61	16,17±8,47		
<b>CD</b>	<b>Medain (IQR)</b>	14 (10-22)	10 (6-17)	17,5 (7,25-23,25)	2,67	0,263
	<b>Ort±SS</b>	3,16±2,42	1,91±1,95	4,64±2,44		
<b>Gravida</b>	<b>Medain (IQR)</b>	3 (1-5)	2 (0-3)	4 (3-6)	15,13	<b>0,001</b>
	<b>Ort±SS</b>	1,87±1,31	1,39±1,44	3,55±2,42		
<b>Parite</b>	<b>Medain (IQR)</b>	2 (1-3)	1 (0-2)	3 (2-4,25)	15,49	<b>0,0001</b>
	<b>Ort±SS</b>	1,81±1,3	1,35±1,34	3,36±2,11		
<b>Yaşayan</b>	<b>Medain (IQR)</b>	2 (1-3)	1 (0-2)	3 (2-4,25)	15,06	<b>0,001</b>
	<b>Ort±SS</b>	1,17±0,41	1,5±0,55	1,5±0,76		
<b>Abortus</b>	<b>Medain (IQR)</b>	1 (1-1,25)	1,5 (1-2)	1 (1-2)	1,36	0,506
	<b>Ort±SS</b>	2,31±1,32	1,67±1,15	1,67±1,21		
<b>Küretaj</b>	<b>Medain (IQR)</b>	2 (1-3)	1 (1-3)	1 (1-2,5)	1,50	0,473
	<b>Ort±SS</b>	2,43±1,08	2,63±1,41	3,65±2,52		
<b>NSD</b>	<b>Medain (IQR)</b>	2 (2-3)	2,5 (1,25-3,75)	3 (2-4,75)	3,06	0,217
	<b>Ort±SS</b>	1±0	1,43±0,79	1,67±0,58		
<b>CIS</b>	<b>Medain (IQR)</b>	1 (1-1)	1 (1-2)	2 (1-2)	4,02	0,134

<b>Dunss Çoklu Karşılaştırma Testi</b>	<b>G</b>	<b>P</b>	<b>Y</b>
<b>Sağlıklı / Benign</b>	0,051	0,144	0,181
<b>Sağlıklı / Malign</b>	<b>0,038</b>	<b>0,003</b>	<b>0,003</b>
<b>Benign / Malign</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının gravida değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,001$ ). Malign grubunun gravida değerleri sağlıklı ve benign gruplarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,038$   $p=0,0001$ ). Sağlıklı ve benign gruplarının gravida değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,051$ ).

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının parite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Malign grubunun parite değerleri sağlıklı ve benign gruplarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,003$   $p=0,0001$ ). Sağlıklı ve benign gruplarının parite değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,144$ ).

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının yaşayan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). Malign grubunun yaşayan değerleri sağlıklı ve benign gruplarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,003$   $p=0,0001$ ), Sağlıklı ve benign gruplarının yaşayan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ( $p=0,181$ ).

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının NSD, C/S, abortus, küretaj sayıları, geçirilmiş operasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir.

		Sağlıklı n:31		Benign n:23		Malign n:22		
Geç.Operasyon	Oprerasyon (-)	19	61,30%	8	34,80%	14	63,60%	$\chi^2:4,9$
	Operasyon (+)	12	38,70%	15	65,20%	8	36,40%	p=0,086
Kronik Hastalık	Yok	22	71,00%	18	78,30%	12	54,50%	
	DM	1	3,20%	2	8,70%	6	27,30%	
Hastalık	HT	5	16,10%	0	0,00%	4	18,20%	$\chi^2:14,12$
	Hipotiroidi	3	9,70%	3	13,00%	0	0,00%	p=0,028
Soygeçmiş	Özellik (-)	29	93,50%	23	100,00%	22	100,00%	$\chi^2:2,98$
	Özellik (+)	2	6,50%	0	0,00%	0	0,00%	p=0,225

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının kronik hastalık dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,028) (Diabetes mellitus malign grupta daha yüksek oranda gözlemlendi).

		Sağlıklı n:31		Benign n:23		Malign n:22		
USG Skor	Sağlıklı	31	100,00%	5	21,70%	0	0,00%	
	1 Patoloji Bulgusu	0	0,00%	11	47,80%	7	31,80%	$\chi^2:66,05$
	>2 Patoloji Bulgusu	0	0,00%	7	30,40%	15	68,20%	p=0,0001
Kitle Boyutu	Özellik Yok (0-3 cm)	31	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	3-5 cm	0	0,00%	8	34,80%	5	22,70%	
	5-9 cm	0	0,00%	11	47,80%	7	31,80%	
	9-12 cm	0	0,00%	4	17,40%	5	22,70%	$\chi^2:87,27$
	12-15 cm	0	0,00%	0	0,00%	5	22,70%	p=0,0001

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının, USG skor dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Malign grubunda  $\geq 2$  patoloji 15(%68,2) varlığı sağlıklı 0(%0) ve benign 7 (%30,4) gruplarından yüksek bulunmuştur.

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının kitle boyutu dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Malign grubunda 9-12cm ve 12-15cm tümör varlığı sağlıklı 0(%0) ve benign 7 (%30,4) gruplarından yüksek bulunmuştur.

	Sağlıklı	Benign	Malign	KW	p
<b>Ort±SS</b>	18,88±16,96	317,97±1068,41	692,08±1185,82		
<b>CA125</b>	<b>Medain (IQR)</b> 13,82 (9,02-20,32)	30,72 (16,3-87,8)	335,5 (64,25-744,8)	37,53	<b>0,0001</b>
<b>Ort±SS</b>	32,45±20,81	137,74±104,83	198,08±93,94		
<b>HE-4</b>	<b>Medain (IQR)</b> 27,62 (22,16-36,53)	109,41 (56,47-172,19)	188,87 (142,59-269,26)	46,54	<b>0,0001</b>

<b>Dunss Çoklu Karşılaştırma Testi</b>	<b>CA-125</b>	<b>HE-4</b>
<b>Sağlıklı / Benign</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
<b>Sağlıklı / Malign</b>	<b>0,0001</b>	<b>0,0001</b>
<b>Benign / Malign</b>	<b>0,001</b>	<b>0,023</b>

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının CA-125 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Malign grubunun CA-125 değerleri sağlıklı ve benign gruplarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş (p=0,0001), benign grubunun CA-125 değerleri sağlıklı grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur (p=0,001).

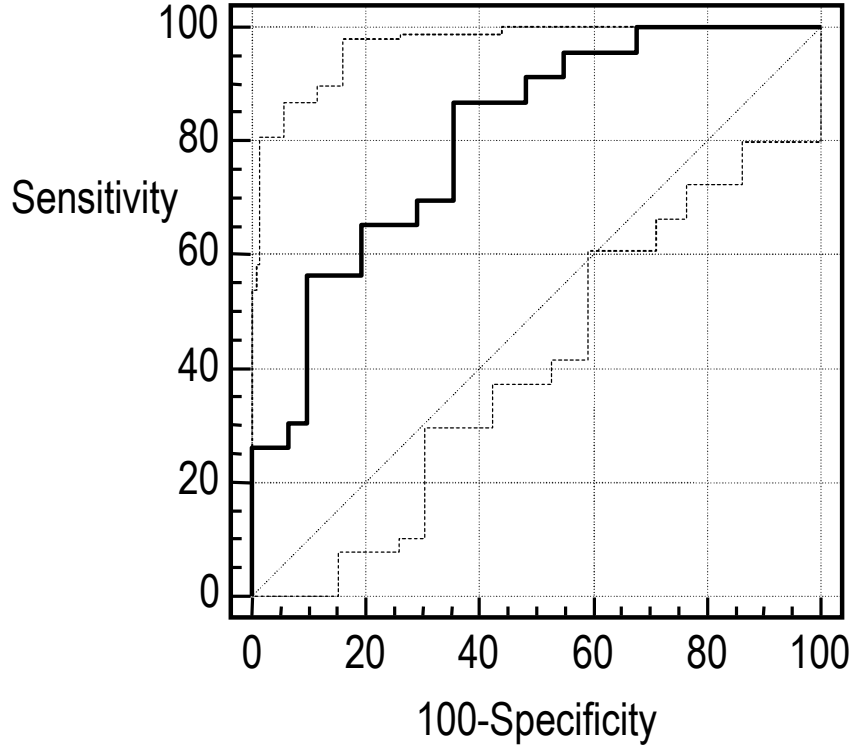
Sağlıklı, benign ve malign gruplarının HE-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir (p=0,0001). Malign grubunun HE-4 değerleri sağlıklı ve benign

gruplarından istatistiksel olarak yüksek bulunmuş ( $p=0,0001$ ), benign grubunun HE-4 değerleri sağlıklı grubundan istatistiksel olarak yüksek bulunmuştur ( $p=0,023$ ).

Şikayet	Sağlıklı		Benign		Malign		
Şikayet (-)	31	100,00%	1	4,30%	1	4,50%	
Karında Şişlik	0	0,00%	3	13,00%	5	22,70%	
Bulantı_kusma	0	0,00%	1	4,30%	2	9,10%	
Karın Ağrısı	0	0,00%	7	30,40%	5	22,70%	
Vajinal Kanama+Adet Düzensizliği	0	0,00%	1	4,30%	5	22,70%	
Disparoni	0	0,00%	2	8,70%	1	4,50%	
Kronik Pelvik Ağrı	0	0,00%	6	26,10%	3	13,60%	$\chi^2:80,29$
Dismenore	0	0,00%	2	8,70%	0	0,00%	$p=0,0001$

Sağlıklı, benign ve malign gruplarının şikayetlerinin dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ). (Malign grupta vajinal kanama ve adet düzensizliği, benign grupta kronik pelvik ağrı daha sık gözlemlendi).

### CA125 (Sağlıklı/Benign)



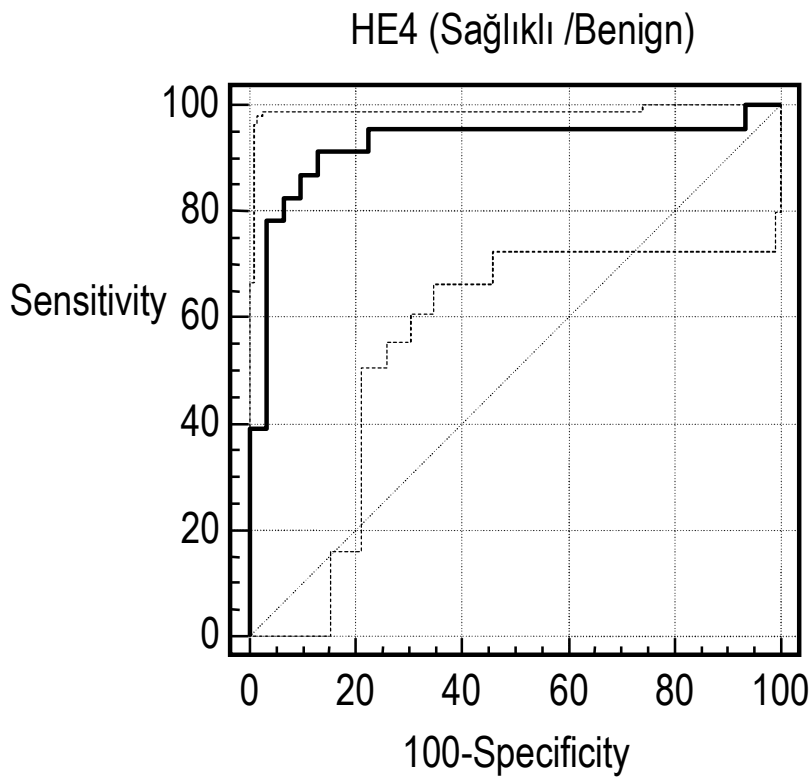
Ca125	ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)
Sağlıklı / Benign	0,806 (0,676-0,901)

Kestirim Noktası	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
>4,67	100,00	85,0 - 100,0	3,23	0,5 - 16,8	43,4	100,0	1,03	0,00
>5,06	100,00	85,0 - 100,0	9,68	2,2 - 25,8	45,1	100,0	1,11	0,00
>7,49	100,00	85,0 - 100,0	12,90	3,7 - 29,9	46,0	100,0	1,15	0,00
>8,05	100,00	85,0 - 100,0	16,13	5,5 - 33,7	46,9	100,0	1,19	0,00
>8,91	100,00	85,0 - 100,0	22,58	9,6 - 41,1	48,9	100,0	1,29	0,00



>9,02	100,00	85,0 - 100,0	25,81	11,9 - 44,6	50,0	100,0	1,35	0,00
>9,7	95,65	78,0 - 99,3	32,26	16,7 - 51,4	51,2	90,9	1,41	0,13
>11,55	95,65	78,0 - 99,3	35,48	19,2 - 54,6	52,4	91,7	1,48	0,12
>12,1	95,65	78,0 - 99,3	38,71	21,9 - 57,8	53,7	92,3	1,56	0,11
>12,35	95,65	78,0 - 99,3	41,94	24,6 - 60,9	55,0	92,9	1,65	0,10
>12,6	95,65	78,0 - 99,3	45,16	27,3 - 64,0	56,4	93,3	1,74	0,096
>13,19	91,30	71,9 - 98,7	45,16	27,3 - 64,0	55,3	87,5	1,66	0,19
>14,24	86,96	66,4 - 97,1	51,61	33,1 - 69,8	57,1	84,2	1,80	0,25
>15,3	86,96	66,4 - 97,1	61,29	42,2 - 78,1	62,5	86,4	2,25	0,21
<b>&gt;15,72 *</b>	<b>86,96</b>	<b>66,4 - 97,1</b>	<b>64,52</b>	<b>45,4 - 80,8</b>	<b>64,5</b>	<b>87,0</b>	<b>2,45</b>	<b>0,20</b>
>16,2	82,61	61,2 - 94,9	64,52	45,4 - 80,8	63,3	83,3	2,33	0,27
>17,7	69,57	47,1 - 86,7	64,52	45,4 - 80,8	59,3	74,1	1,96	0,47
>18,06	69,57	47,1 - 86,7	67,74	48,6 - 83,3	61,5	75,0	2,16	0,45
>19,24	65,22	42,7 - 83,6	70,97	52,0 - 85,7	62,5	73,3	2,25	0,49
>20,1	65,22	42,7 - 83,6	74,19	55,4 - 88,1	65,2	74,2	2,53	0,47
>21,58	60,87	38,6 - 80,3	80,65	62,5 - 92,5	70,0	73,5	3,14	0,49
>25,41	56,52	34,5 - 76,8	80,65	62,5 - 92,5	68,4	71,4	2,92	0,54
>26,57	56,52	34,5 - 76,8	83,87	66,3 - 94,5	72,2	72,2	3,50	0,52
>28,1	56,52	34,5 - 76,8	87,10	70,1 - 96,3	76,5	73,0	4,38	0,50
>30,72	47,83	26,8 - 69,4	90,32	74,2 - 97,8	78,6	70,0	4,94	0,58
>31	43,48	23,2 - 65,5	90,32	74,2 - 97,8	76,9	68,3	4,49	0,63
>46	39,13	19,7 - 61,4	90,32	74,2 - 97,8	75,0	66,7	4,04	0,67
>49,5	34,78	16,4 - 57,3	90,32	74,2 - 97,8	72,7	65,1	3,59	0,72
>51,29	30,43	13,3 - 52,9	93,55	78,5 - 99,0	77,8	64,4	4,72	0,74

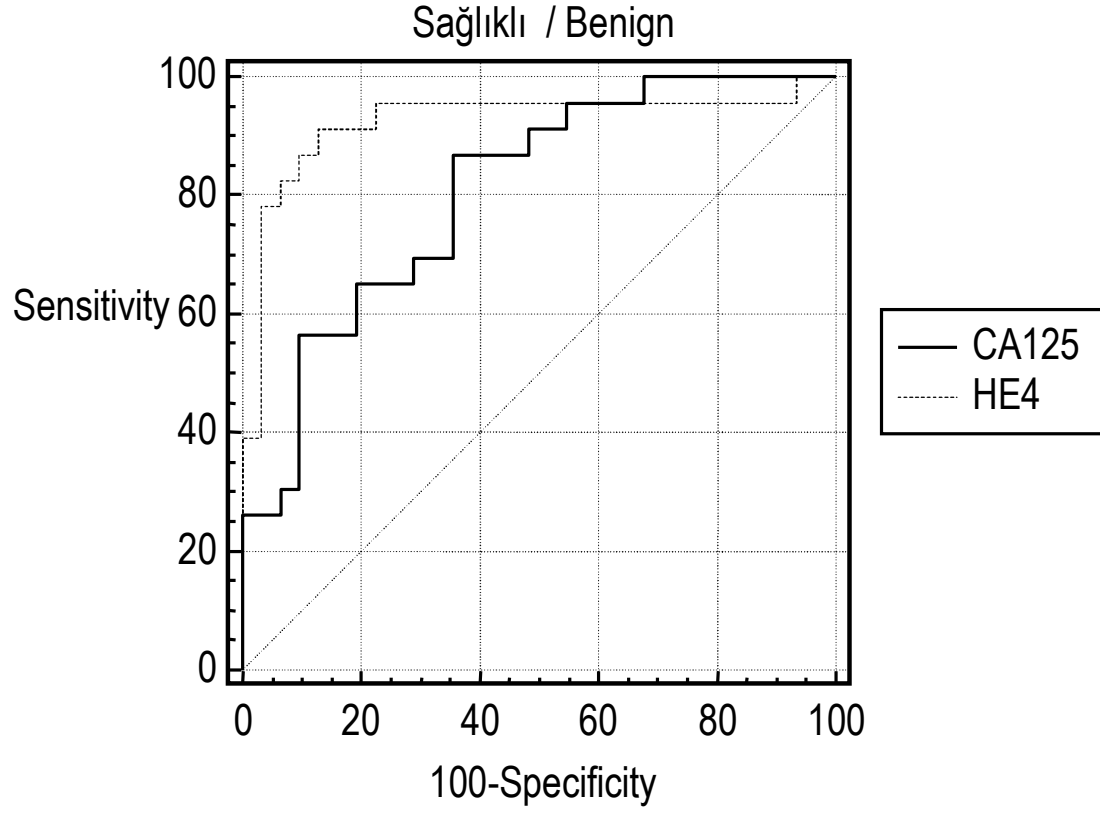
>55,35	26,09	10,3 - 48,4	93,55	78,5 - 99,0	75,0	63,0	4,04	0,79
>56,83	26,09	10,3 - 48,4	96,77	83,2 - 99,5	85,7	63,8	8,09	0,76
>84,33	26,09	10,3 - 48,4	100,00	88,7 - 100,0	100,0	64,6		0,74
>87,8	21,74	7,5 - 43,7	100,00	88,7 - 100,0	100,0	63,3		0,78
>97,42	17,39	5,1 - 38,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	62,0		0,83
>148,5	13,04	2,9 - 33,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	60,8		0,87
>183,9	8,70	1,3 - 28,1	100,00	88,7 - 100,0	100,0	59,6		0,91
>1258,47	4,35	0,7 - 22,0	100,00	88,7 - 100,0	100,0	58,5		0,96
>5076	0,00	0,0 - 15,0	100,00	88,7 - 100,0		57,4		1,00



HE4	ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)
Sağlıklı / Benign	0,924 (0,819-0,978)

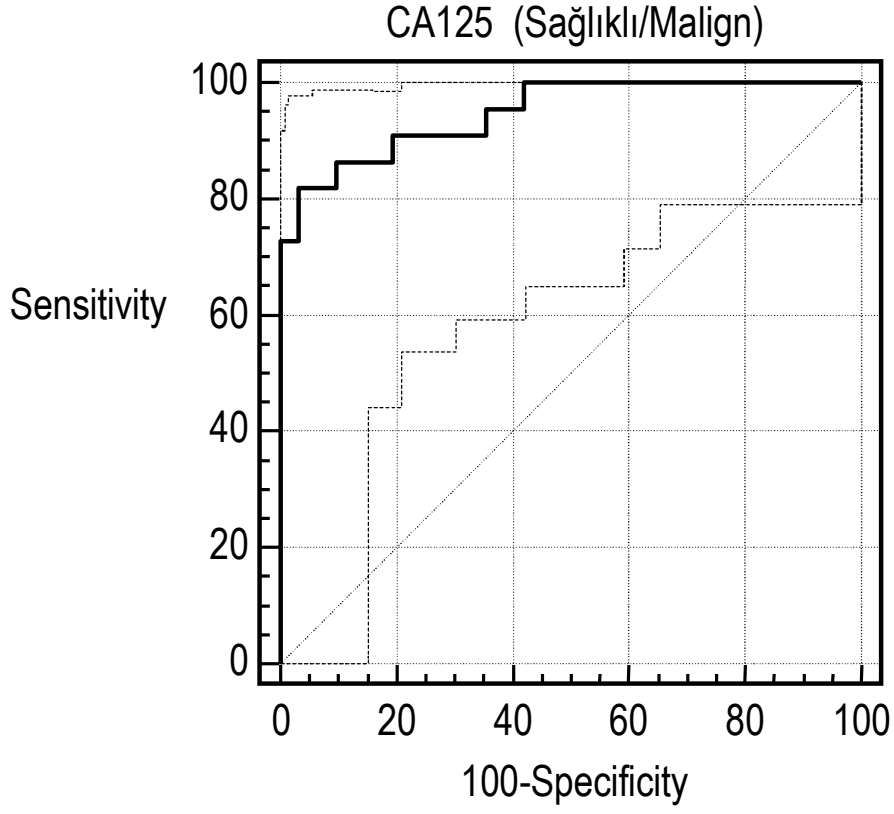
Kestirim Noktası	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
>8,5	100,00	85,0 - 100,0	3,23	0,5 - 16,8	43,4	100,0	1,03	0,00
>13,48	100,00	85,0 - 100,0	6,45	1,0 - 21,5	44,2	100,0	1,07	0,00
>18,13	95,65	78,0 - 99,3	6,45	1,0 - 21,5	43,1	66,7	1,02	0,67
>19,08	95,65	78,0 - 99,3	12,90	3,7 - 29,9	44,9	80,0	1,10	0,34
>21,13	95,65	78,0 - 99,3	19,35	7,5 - 37,5	46,8	85,7	1,19	0,22
>22,16	95,65	78,0 - 99,3	25,81	11,9 - 44,6	48,9	88,9	1,29	0,17
>24,28	95,65	78,0 - 99,3	29,03	14,3 - 48,0	50,0	90,0	1,35	0,15
>25,16	95,65	78,0 - 99,3	35,48	19,2 - 54,6	52,4	91,7	1,48	0,12
>26,14	95,65	78,0 - 99,3	41,94	24,6 - 60,9	55,0	92,9	1,65	0,10
>27,42	95,65	78,0 - 99,3	48,39	30,2 - 66,9	57,9	93,7	1,85	0,09
>27,62	95,65	78,0 - 99,3	51,61	33,1 - 69,8	59,5	94,1	1,98	0,084
>28,05	95,65	78,0 - 99,3	54,84	36,0 - 72,7	61,1	94,4	2,12	0,079
>29,16	95,65	78,0 - 99,3	64,52	45,4 - 80,8	66,7	95,2	2,70	0,067
>33,19	95,65	78,0 - 99,3	67,74	48,6 - 83,3	68,7	95,5	2,97	0,064
>34,07	95,65	78,0 - 99,3	70,97	52,0 - 85,7	71,0	95,7	3,29	0,061
>36,53	95,65	78,0 - 99,3	77,42	58,9 - 90,4	75,9	96,0	4,24	0,056
>40,91	91,30	71,9 - 98,7	80,65	62,5 - 92,5	77,8	92,6	4,72	0,11
>42,39	91,30	71,9 - 98,7	83,87	66,3 - 94,5	80,8	92,9	5,66	0,10
<b>&gt;43,53 *</b>	<b>91,30</b>	<b>71,9 - 98,7</b>	<b>87,10</b>	<b>70,1 - 96,3</b>	<b>84,0</b>	<b>93,1</b>	<b>7,08</b>	<b>0,10</b>

>44,18	86,96	66,4 - 97,1	87,10	70,1 - 96,3	83,3	90,0	6,74	0,15
>46,98	86,96	66,4 - 97,1	90,32	74,2 - 97,8	87,0	90,3	8,99	0,14
>47,18	82,61	61,2 - 94,9	90,32	74,2 - 97,8	86,4	87,5	8,54	0,19
>48,09	78,26	56,3 - 92,5	93,55	78,5 - 99,0	90,0	85,3	12,13	0,23
>56,47	73,91	51,6 - 89,7	96,77	83,2 - 99,5	94,4	83,3	22,91	0,27
>72,18	69,57	47,1 - 86,7	96,77	83,2 - 99,5	94,1	81,1	21,57	0,31
>83,56	65,22	42,7 - 83,6	96,77	83,2 - 99,5	93,7	78,9	20,22	0,36
>89,05	60,87	38,6 - 80,3	96,77	83,2 - 99,5	93,3	76,9	18,87	0,40
>97,5	56,52	34,5 - 76,8	96,77	83,2 - 99,5	92,9	75,0	17,52	0,45
>107,13	52,17	30,6 - 73,2	96,77	83,2 - 99,5	92,3	73,2	16,17	0,49
>109,41	47,83	26,8 - 69,4	96,77	83,2 - 99,5	91,7	71,4	14,83	0,54
>119,23	43,48	23,2 - 65,5	96,77	83,2 - 99,5	90,9	69,8	13,48	0,58
>131,19	39,13	19,7 - 61,4	100,00	88,7 - 100,0	100,0	68,9		0,61
>136,53	34,78	16,4 - 57,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	67,4		0,65
>147,04	30,43	13,3 - 52,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	66,0		0,70
>172,19	21,74	7,5 - 43,7	100,00	88,7 - 100,0	100,0	63,3		0,78
>213,92	17,39	5,1 - 38,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	62,0		0,83
>219,19	13,04	2,9 - 33,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	60,8		0,87
>289,01	8,70	1,3 - 28,1	100,00	88,7 - 100,0	100,0	59,6		0,91
>378,05	4,35	0,7 - 22,0	100,00	88,7 - 100,0	100,0	58,5		0,96
>416,26	0,00	0,0 - 15,0	100,00	88,7 - 100,0		57,4		1,00



Sağlıklı / Benign	AUC	SE	95% CI
CA125	0,806	0,0627	0,676 - 0,901
HE4	0,924	0,0408	0,819 - 0,978

Sağlıklı / Benign	p
CA125 / HE4	0,09



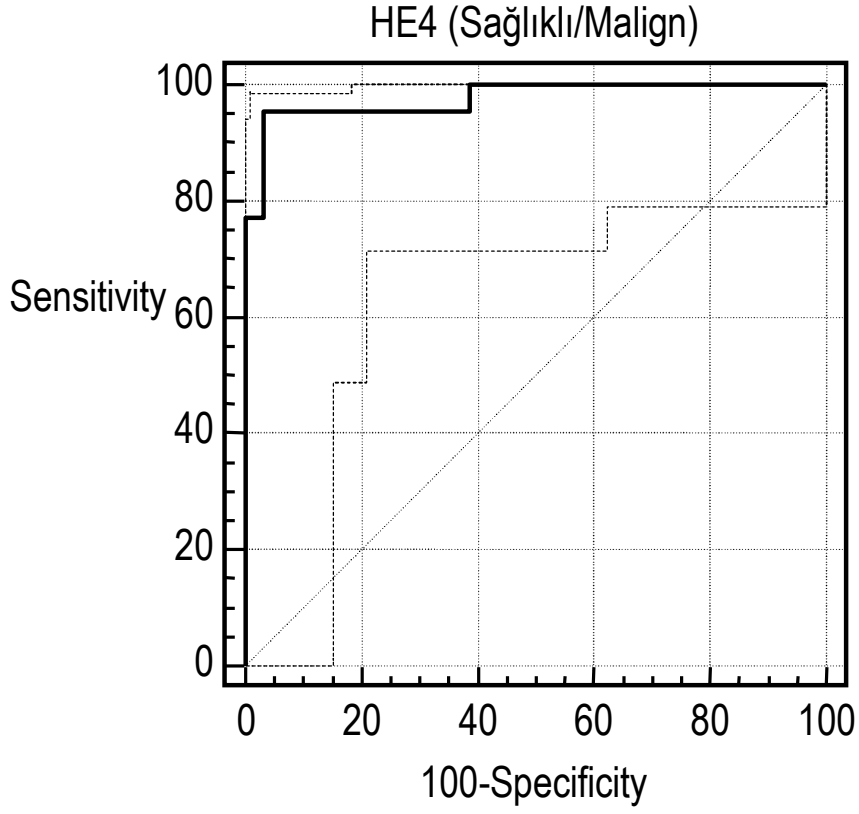
CA125	ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)
Sağlıklı / Malign	0,949 (0,851-0,990)

Kestirim Noktası	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
>4,67	100,00	84,4 - 100,0	3,23	0,5 - 16,8	42,3	100,0	1,03	0,00
>5,06	100,00	84,4 - 100,0	9,68	2,2 - 25,8	44,0	100,0	1,11	0,00

>7,49	100,00	84,4 - 100,0	12,90	3,7 - 29,9	44,9	100,0	1,15	0,00
>8,05	100,00	84,4 - 100,0	16,13	5,5 - 33,7	45,8	100,0	1,19	0,00
>9,02	100,00	84,4 - 100,0	25,81	11,9 - 44,6	48,9	100,0	1,35	0,00
>11,55	100,00	84,4 - 100,0	35,48	19,2 - 54,6	52,4	100,0	1,55	0,00
>12,1	100,00	84,4 - 100,0	38,71	21,9 - 57,8	53,7	100,0	1,63	0,00
>13,63	100,00	84,4 - 100,0	48,39	30,2 - 66,9	57,9	100,0	1,94	0,00
>14,34	100,00	84,4 - 100,0	54,84	36,0 - 72,7	61,1	100,0	2,21	0,00
>15,1	95,45	77,1 - 99,2	58,06	39,1 - 75,4	61,8	94,7	2,28	0,078
>16	90,91	70,8 - 98,6	64,52	45,4 - 80,8	64,5	90,9	2,56	0,14
>18,06	90,91	70,8 - 98,6	67,74	48,6 - 83,3	66,7	91,3	2,82	0,13
>18,92	90,91	70,8 - 98,6	70,97	52,0 - 85,7	69,0	91,7	3,13	0,13
>20,1	90,91	70,8 - 98,6	74,19	55,4 - 88,1	71,4	92,0	3,52	0,12
>22	86,36	65,1 - 96,9	80,65	62,5 - 92,5	76,0	89,3	4,46	0,17
>26,57	86,36	65,1 - 96,9	83,87	66,3 - 94,5	79,2	89,7	5,35	0,16
>28,1	86,36	65,1 - 96,9	87,10	70,1 - 96,3	82,6	90,0	6,69	0,16
>33	81,82	59,7 - 94,7	90,32	74,2 - 97,8	85,7	87,5	8,45	0,20
>51,29	81,82	59,7 - 94,7	93,55	78,5 - 99,0	90,0	87,9	12,68	0,19
<b>&gt;56,83 *</b>	<b>81,82</b>	<b>59,7 - 94,7</b>	<b>96,77</b>	<b>83,2 - 99,5</b>	<b>94,7</b>	<b>88,2</b>	<b>25,36</b>	<b>0,19</b>
>59	77,27	54,6 - 92,1	96,77	83,2 - 99,5	94,4	85,7	23,95	0,23
>66	72,73	49,8 - 89,2	96,77	83,2 - 99,5	94,1	83,3	22,55	0,28
>84,33	72,73	49,8 - 89,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	83,8		0,27
>88	68,18	45,1 - 86,1	100,00	88,7 - 100,0	100,0	81,6		0,32
>122	63,64	40,7 - 82,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	79,5		0,36
>271	59,09	36,4 - 79,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	77,5		0,41

>293	54,55	32,2 - 75,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	75,6	0,45
>332	50,00	28,2 - 71,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	73,8	0,50
>346	40,91	20,7 - 63,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	70,5	0,59
>366	36,36	17,2 - 59,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	68,9	0,64
>377	31,82	13,9 - 54,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	67,4	0,68
>414	27,27	10,8 - 50,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	66,0	0,73
>696,4	22,73	7,9 - 45,4	100,00	88,7 - 100,0	100,0	64,6	0,77
>890	18,18	5,3 - 40,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	63,3	0,82
>972,3	13,64	3,1 - 34,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	62,0	0,86
>1418	9,09	1,4 - 29,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	60,8	0,91
>3014	4,55	0,8 - 22,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	59,6	0,95
>5076	0,00	0,0 - 15,6	100,00	88,7 - 100,0		58,5	1,00



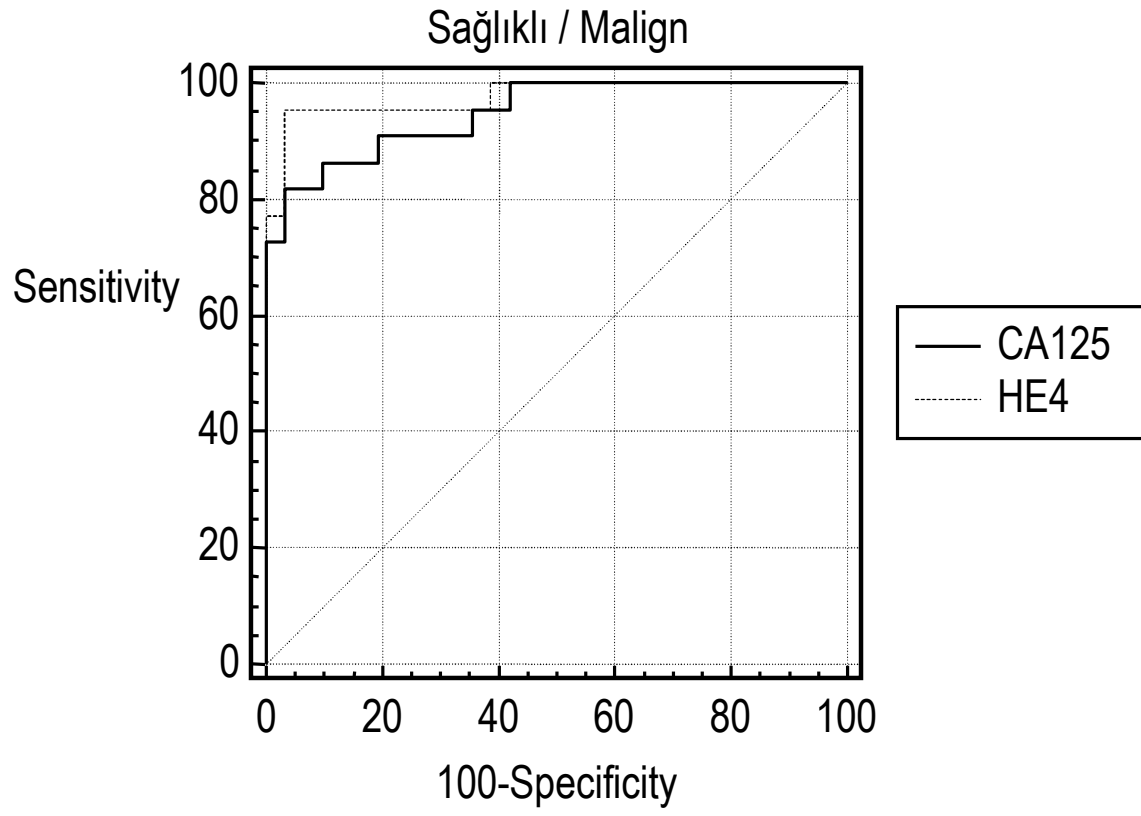


<b>HE4</b>	<b>ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)</b>
<b>Sağlıklı / Malign</b>	0,977 (0,892-0,997)

Kestirim Noktası	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
>8,5	100,00	84,4 - 100,0	3,23	0,5 - 16,8	42,3	100,0	1,03	0,00
>13,48	100,00	84,4 - 100,0	6,45	1,0 - 21,5	43,1	100,0	1,07	0,00
>18,93	100,00	84,4 - 100,0	9,68	2,2 - 25,8	44,0	100,0	1,11	0,00
>19,08	100,00	84,4 - 100,0	12,90	3,7 - 29,9	44,9	100,0	1,15	0,00

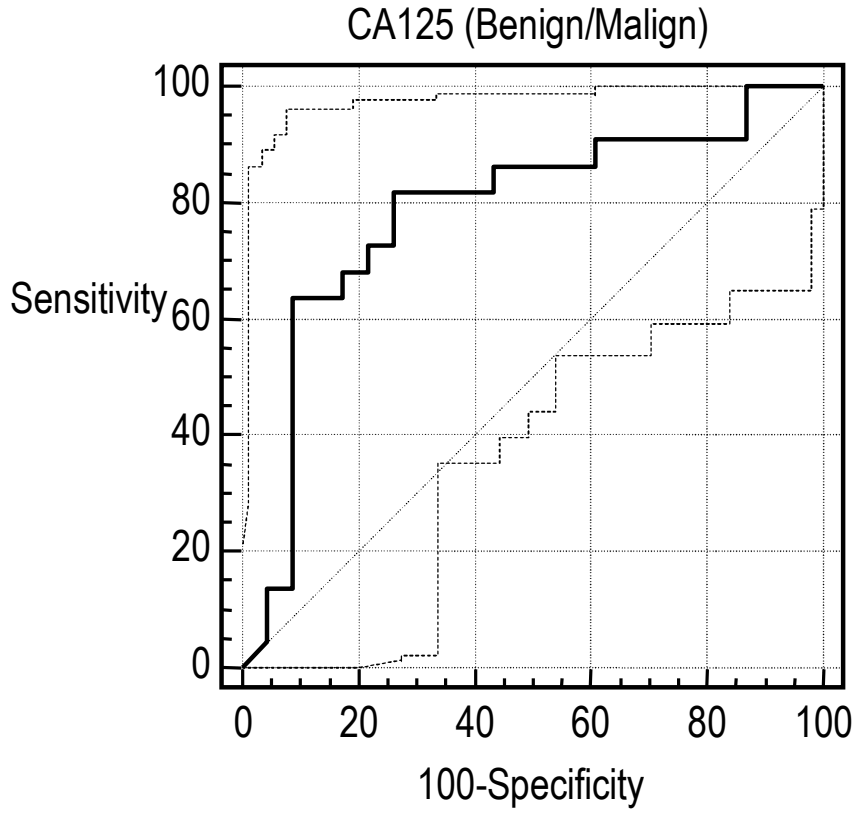
>21,13	100,00	84,4 - 100,0	19,35	7,5 - 37,5	46,8	100,0	1,24	0,00
>22,16	100,00	84,4 - 100,0	25,81	11,9 - 44,6	48,9	100,0	1,35	0,00
>24,28	100,00	84,4 - 100,0	29,03	14,3 - 48,0	50,0	100,0	1,41	0,00
>25,16	100,00	84,4 - 100,0	35,48	19,2 - 54,6	52,4	100,0	1,55	0,00
>26,14	100,00	84,4 - 100,0	41,94	24,6 - 60,9	55,0	100,0	1,72	0,00
>27,42	100,00	84,4 - 100,0	48,39	30,2 - 66,9	57,9	100,0	1,94	0,00
>28,05	100,00	84,4 - 100,0	54,84	36,0 - 72,7	61,1	100,0	2,21	0,00
>28,17	100,00	84,4 - 100,0	58,06	39,1 - 75,4	62,9	100,0	2,38	0,00
>29,16	95,45	77,1 - 99,2	64,52	45,4 - 80,8	65,6	95,2	2,69	0,07
>33,19	95,45	77,1 - 99,2	67,74	48,6 - 83,3	67,7	95,5	2,96	0,067
>34,07	95,45	77,1 - 99,2	70,97	52,0 - 85,7	70,0	95,7	3,29	0,064
>36,53	95,45	77,1 - 99,2	77,42	58,9 - 90,4	75,0	96,0	4,23	0,059
>40,91	95,45	77,1 - 99,2	80,65	62,5 - 92,5	77,8	96,2	4,93	0,056
>42,39	95,45	77,1 - 99,2	83,87	66,3 - 94,5	80,8	96,3	5,92	0,054
>43,53	95,45	77,1 - 99,2	87,10	70,1 - 96,3	84,0	96,4	7,40	0,052
>46,98	95,45	77,1 - 99,2	90,32	74,2 - 97,8	87,5	96,6	9,86	0,05
>47,46	95,45	77,1 - 99,2	93,55	78,5 - 99,0	91,3	96,7	14,80	0,049
<b>&gt;48,8 *</b>	<b>95,45</b>	<b>77,1 - 99,2</b>	<b>96,77</b>	<b>83,2 - 99,5</b>	<b>95,5</b>	<b>96,8</b>	<b>29,59</b>	<b>0,047</b>
>53,47	90,91	70,8 - 98,6	96,77	83,2 - 99,5	95,2	93,7	28,18	0,094
>83,54	86,36	65,1 - 96,9	96,77	83,2 - 99,5	95,0	90,9	26,77	0,14
>86,83	81,82	59,7 - 94,7	96,77	83,2 - 99,5	94,7	88,2	25,36	0,19
>91,47	77,27	54,6 - 92,1	96,77	83,2 - 99,5	94,4	85,7	23,95	0,23
>131,19	77,27	54,6 - 92,1	100,00	88,7 - 100,0	100,0	86,1		0,23
>159,63	72,73	49,8 - 89,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	83,8		0,27

>162,35	68,18	45,1 - 86,1	100,00	88,7 - 100,0	100,0	81,6	0,32
>174,2	54,55	32,2 - 75,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	75,6	0,45
>188,3	50,00	28,2 - 71,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	73,8	0,50
>189,43	45,45	24,4 - 67,8	100,00	88,7 - 100,0	100,0	72,1	0,55
>209,42	40,91	20,7 - 63,6	100,00	88,7 - 100,0	100,0	70,5	0,59
>214,4	36,36	17,2 - 59,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	68,9	0,64
>249,14	31,82	13,9 - 54,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	67,4	0,68
>255,72	27,27	10,8 - 50,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	66,0	0,73
>266,54	22,73	7,9 - 45,4	100,00	88,7 - 100,0	100,0	64,6	0,77
>277,42	18,18	5,3 - 40,3	100,00	88,7 - 100,0	100,0	63,3	0,82
>298	13,64	3,1 - 34,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	62,0	0,86
>314,58	9,09	1,4 - 29,2	100,00	88,7 - 100,0	100,0	60,8	0,91
>355,66	4,55	0,8 - 22,9	100,00	88,7 - 100,0	100,0	59,6	0,95
>364,8	0,00	0,0 - 15,6	100,00	88,7 - 100,0		58,5	1,00



Sağlıklı / Malign	AUC	SE	95% CI
CA125	0,949	0,0345	0,851 - 0,990
HE4	0,977	0,0234	0,892 - 0,997

Sağlıklı / Malign	p
CA125 / HE4	0,484

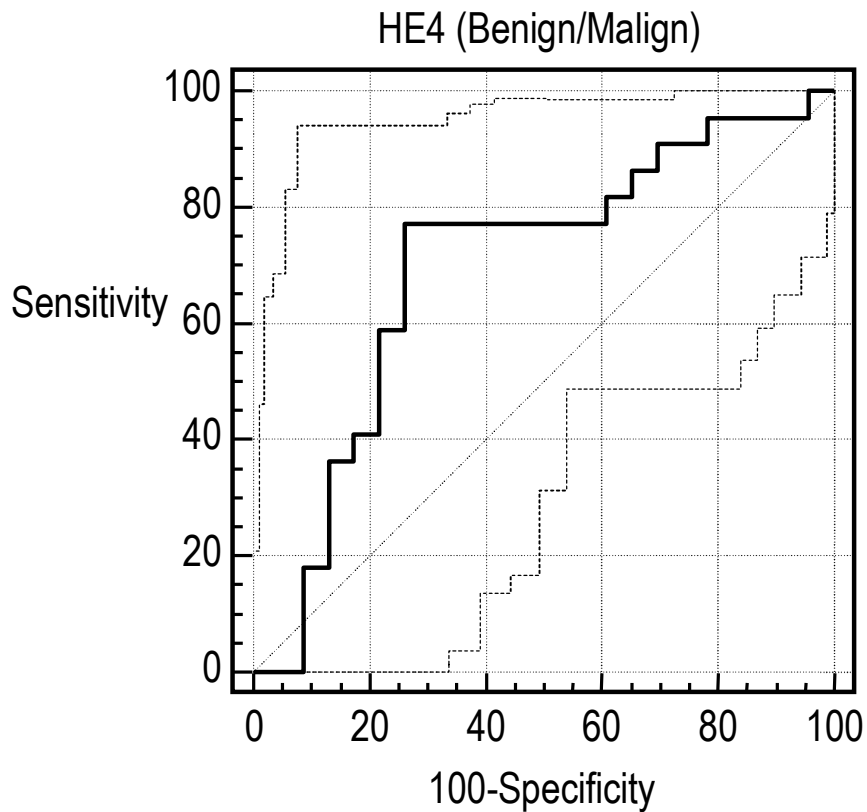


CA125	ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)
Benign / Malign	0,784 (0,636- 0,892)

Kestirim Noktası	Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
>9,7	100,00	84,4 - 100,0	4,35	0,7 - 22,0	50,0	100,0	1,05	0,00
>13,19	100,00	84,4 - 100,0	8,70	1,3 - 28,1	51,2	100,0	1,10	0,00
>14,24	100,00	84,4 - 100,0	13,04	2,9 - 33,6	52,4	100,0	1,15	0,00
>15,1	95,45	77,1 - 99,2	13,04	2,9 - 33,6	51,2	75,0	1,10	0,35
>16	90,91	70,8 - 98,6	13,04	2,9 - 33,6	50,0	60,0	1,05	0,70
>17,7	90,91	70,8 - 98,6	30,43	13,3 - 52,9	55,6	77,8	1,31	0,30

>19,24	90,91	70,8 - 98,6	34,78	16,4 - 57,3	57,1	80,0	1,39	0,26
>21,58	90,91	70,8 - 98,6	39,13	19,7 - 61,4	58,8	81,8	1,49	0,23
>25,41	86,36	65,1 - 96,9	43,48	23,2 - 65,5	59,4	76,9	1,53	0,31
>29	86,36	65,1 - 96,9	47,83	26,8 - 69,4	61,3	78,6	1,66	0,29
>30,72	86,36	65,1 - 96,9	52,17	30,6 - 73,2	63,3	80,0	1,81	0,26
>31	86,36	65,1 - 96,9	56,52	34,5 - 76,8	65,5	81,2	1,99	0,24
>33	81,82	59,7 - 94,7	56,52	34,5 - 76,8	64,3	76,5	1,88	0,32
>46	81,82	59,7 - 94,7	60,87	38,6 - 80,3	66,7	77,8	2,09	0,30
>49,5	81,82	59,7 - 94,7	65,22	42,7 - 83,6	69,2	78,9	2,35	0,28
>49,7	81,82	59,7 - 94,7	69,57	47,1 - 86,7	72,0	80,0	2,69	0,26
<b>&gt;55,35 *</b>	<b>81,82</b>	<b>59,7 - 94,7</b>	<b>73,91</b>	<b>51,6 - 89,7</b>	<b>75,0</b>	<b>81,0</b>	<b>3,14</b>	<b>0,25</b>
>59	77,27	54,6 - 92,1	73,91	51,6 - 89,7	73,9	77,3	2,96	0,31
>66	72,73	49,8 - 89,2	73,91	51,6 - 89,7	72,7	73,9	2,79	0,37
>87,8	72,73	49,8 - 89,2	78,26	56,3 - 92,5	76,2	75,0	3,35	0,35
>88	68,18	45,1 - 86,1	78,26	56,3 - 92,5	75,0	72,0	3,14	0,41
>97,42	68,18	45,1 - 86,1	82,61	61,2 - 94,9	78,9	73,1	3,92	0,39
>122	63,64	40,7 - 82,8	82,61	61,2 - 94,9	77,8	70,4	3,66	0,44
>148,5	63,64	40,7 - 82,8	86,96	66,4 - 97,1	82,4	71,4	4,88	0,42
>183,9	63,64	40,7 - 82,8	91,30	71,9 - 98,7	87,5	72,4	7,32	0,40
>271	59,09	36,4 - 79,3	91,30	71,9 - 98,7	86,7	70,0	6,80	0,45
>293	54,55	32,2 - 75,6	91,30	71,9 - 98,7	85,7	67,7	6,27	0,50
>332	50,00	28,2 - 71,8	91,30	71,9 - 98,7	84,6	65,6	5,75	0,55
>366	36,36	17,2 - 59,3	91,30	71,9 - 98,7	80,0	60,0	4,18	0,70
>377	31,82	13,9 - 54,9	91,30	71,9 - 98,7	77,8	58,3	3,66	0,75

>414	27,27	10,8 - 50,2	91,30	71,9 - 98,7	75,0	56,8	3,14	0,80
>696,4	22,73	7,9 - 45,4	91,30	71,9 - 98,7	71,4	55,3	2,61	0,85
>890	18,18	5,3 - 40,3	91,30	71,9 - 98,7	66,7	53,8	2,09	0,90
>972,3	13,64	3,1 - 34,9	91,30	71,9 - 98,7	60,0	52,5	1,57	0,95
>1258,47	13,64	3,1 - 34,9	95,65	78,0 - 99,3	75,0	53,7	3,14	0,90
>1418	9,09	1,4 - 29,2	95,65	78,0 - 99,3	66,7	52,4	2,09	0,95
>3014	4,55	0,8 - 22,9	95,65	78,0 - 99,3	50,0	51,2	1,05	1,00
>5076	0,00	0,0 - 15,6	100,00	85,0 - 100,0		51,1		1,00

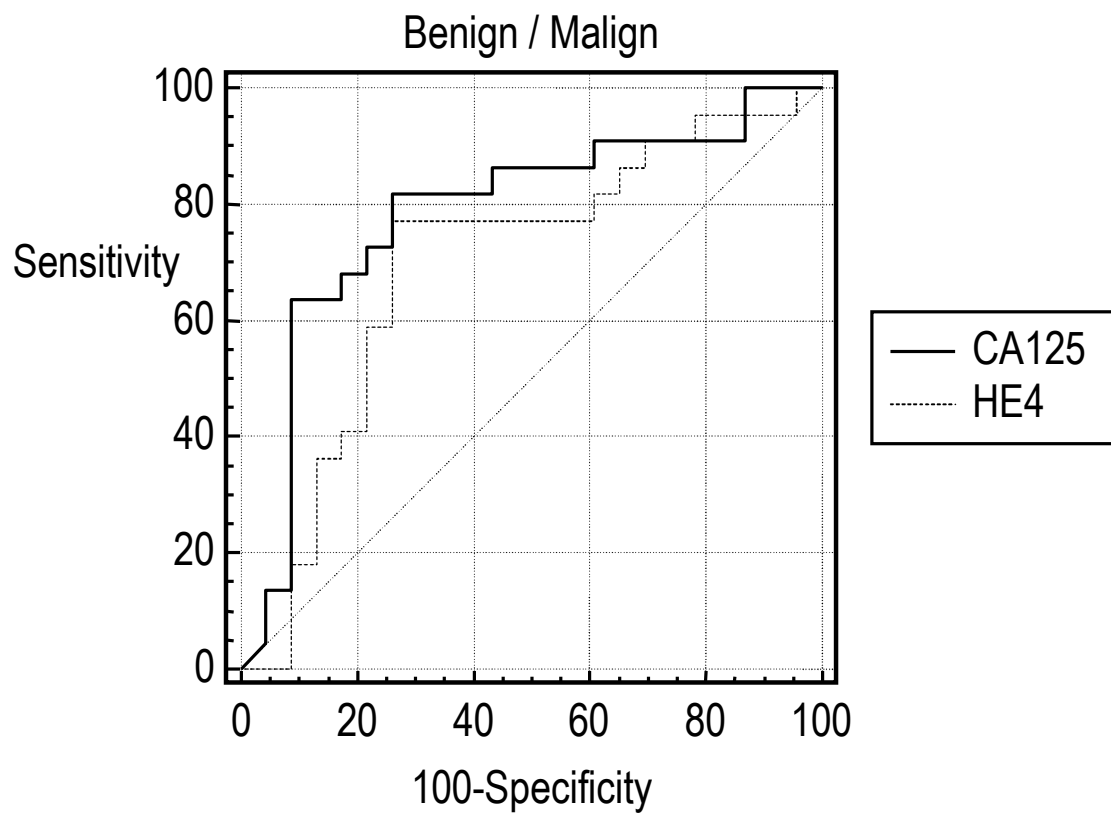


**HE4 ROC eğrisi altında kalan alan (AUC)****Benign / Malign** 0,698 (0,543-0,825)

Criterion	Sensitivity	95% CI	Specificity	95% CI	+PV	-PV	+LR	-LR
>18,13	100,00	84,4 - 100,0	4,35	0,7 - 22,0	50,0	100,0	1,05	0,00
>28,9	95,45	77,1 - 99,2	4,35	0,7 - 22,0	48,8	50,0	1,00	1,05
>36,71	95,45	77,1 - 99,2	8,70	1,3 - 28,1	50,0	66,7	1,05	0,52
>44,18	95,45	77,1 - 99,2	13,04	2,9 - 33,6	51,2	75,0	1,10	0,35
>48,09	95,45	77,1 - 99,2	21,74	7,5 - 43,7	53,8	83,3	1,22	0,21
>53,47	90,91	70,8 - 98,6	21,74	7,5 - 43,7	52,6	71,4	1,16	0,42
>56,47	90,91	70,8 - 98,6	26,09	10,3 - 48,4	54,1	75,0	1,23	0,35
>72,18	90,91	70,8 - 98,6	30,43	13,3 - 52,9	55,6	77,8	1,31	0,30
>83,54	86,36	65,1 - 96,9	30,43	13,3 - 52,9	54,3	70,0	1,24	0,45
>86,83	81,82	59,7 - 94,7	34,78	16,4 - 57,3	54,5	66,7	1,25	0,52
>89,05	81,82	59,7 - 94,7	39,13	19,7 - 61,4	56,2	69,2	1,34	0,46
>91,47	77,27	54,6 - 92,1	39,13	19,7 - 61,4	54,8	64,3	1,27	0,58
>97,5	77,27	54,6 - 92,1	43,48	23,2 - 65,5	56,7	66,7	1,37	0,52
>107,13	77,27	54,6 - 92,1	47,83	26,8 - 69,4	58,6	68,7	1,48	0,48
>109,41	77,27	54,6 - 92,1	52,17	30,6 - 73,2	60,7	70,6	1,62	0,44
>119,23	77,27	54,6 - 92,1	56,52	34,5 - 76,8	63,0	72,2	1,78	0,40
>136,53	77,27	54,6 - 92,1	65,22	42,7 - 83,6	68,0	75,0	2,22	0,35
>147,04	77,27	54,6 - 92,1	69,57	47,1 - 86,7	70,8	76,2	2,54	0,33
<b>&gt;147,56 *</b>	<b>77,27</b>	<b>54,6 - 92,1</b>	<b>73,91</b>	<b>51,6 - 89,7</b>	<b>73,9</b>	<b>77,3</b>	<b>2,96</b>	<b>0,31</b>
>159,63	72,73	49,8 - 89,2	73,91	51,6 - 89,7	72,7	73,9	2,79	0,37



>162,35	68,18	45,1 - 86,1	73,91	51,6 - 89,7	71,4	70,8	2,61	0,43
>167,16	59,09	36,4 - 79,3	73,91	51,6 - 89,7	68,4	65,4	2,27	0,55
>172,19	59,09	36,4 - 79,3	78,26	56,3 - 92,5	72,2	66,7	2,72	0,52
>174,2	54,55	32,2 - 75,6	78,26	56,3 - 92,5	70,6	64,3	2,51	0,58
>188,3	50,00	28,2 - 71,8	78,26	56,3 - 92,5	68,7	62,1	2,30	0,64
>189,43	45,45	24,4 - 67,8	78,26	56,3 - 92,5	66,7	60,0	2,09	0,70
>209,42	40,91	20,7 - 63,6	78,26	56,3 - 92,5	64,3	58,1	1,88	0,76
>213,92	40,91	20,7 - 63,6	82,61	61,2 - 94,9	69,2	59,4	2,35	0,72
>249,14	31,82	13,9 - 54,9	86,96	66,4 - 97,1	70,0	57,1	2,44	0,78
>255,72	27,27	10,8 - 50,2	86,96	66,4 - 97,1	66,7	55,6	2,09	0,84
>266,54	22,73	7,9 - 45,4	86,96	66,4 - 97,1	62,5	54,1	1,74	0,89
>277,42	18,18	5,3 - 40,3	86,96	66,4 - 97,1	57,1	52,6	1,39	0,94
>289,01	18,18	5,3 - 40,3	91,30	71,9 - 98,7	66,7	53,8	2,09	0,90
>298	13,64	3,1 - 34,9	91,30	71,9 - 98,7	60,0	52,5	1,57	0,95
>314,58	9,09	1,4 - 29,2	91,30	71,9 - 98,7	50,0	51,2	1,05	1,00
>355,66	4,55	0,8 - 22,9	91,30	71,9 - 98,7	33,3	50,0	0,52	1,05
>364,8	0,00	0,0 - 15,6	91,30	71,9 - 98,7	0,0	48,8	0,00	1,10
>378,05	0,00	0,0 - 15,6	95,65	78,0 - 99,3	0,0	50,0	0,00	1,05
>416,26	0,00	0,0 - 15,6	100,00	85,0 - 100,0	51,1			1,00



<b>Benign / Malign</b>	<b>AUC</b>	<b>SE</b>	<b>95% CI</b>
<b>CA125</b>	0,784	0,0695	0,636 - 0,892
<b>HE4</b>	0,698	0,0789	0,543 - 0,825

<b>Benign / Malign</b>	<b>p</b>
<b>CA125 / HE4</b>	0,383

		Duyarlılık	95% CI	Özgüllük	95% CI	PKD	NKD	+LR	-LR
Sağlıklı/ Benign	CA-125	86,96	66,38-97,07	64,52	45,37-80,75	64,52	86,96	2,45	0,2
	HE4	91,30	71,92-98,68	87,10	70,15-96,29	84,00	93,10	7,08	0,1
	CA-125 v/vy HE4	100,00	85,05-100,00	58,06	39,08-75,44	63,89	100,00	2,38	0
	CA-125+HE4	73,91	51,59-89,71	93,55	78,54-99,02	89,47	82,86	11,46	0,28
Sağlıklı / Malign	CA-125	81,82	59,70-94,70	93,55	78,54-99,02	90,00	87,88	12,68	0,19
	HE4	95,45	77,08-99,24	96,77	83,24-99,46	95,45	96,77	29,59	0,05
	CA-125 v/vy HE4	100,00	84,43-100,00	90,32	74,22-97,85	88,00	100,00	10,33	0
	CA-125+HE4	77,27	54,62-92,09	100,00	88,68-100,00	100,00	86,11		0,23
Benign / Malign	CA-125	81,82	59,70-94,70	73,91	51,59-89,71	75,00	80,95	3,14	0,25
	HE4	77,27	54,62-92,09	73,91	51,59-89,71	73,91	77,27	2,96	0,31
	CA-125 v/vy HE4	100,00	84,43-100,00	56,52	34,51-76,78	68,75	100,00	2,3	0
	CA-125+HE4	59,09	36,37-79,25	91,30	71,92-98,68	86,67	70,00	6,8	0,45

Çalışmamızdaki populasyona göre cut-off değerleri HE- 4 >147,56 , CA-125 >55,35 olarak alındığında bulunan sonuçlardır.

## TARTIŞMA

Ovarian kitleler jinekoloji pratiğinde sıklıkla görülen patolojiler olmaları dolayısıyla malign-benign ayrımı, takip protokolüne alınacak hastalar ile cerrahi tedavi yapılması gereken hastaların iyi ayırt edilmesi, istenmeyen cerrahi girişimleri ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma anlamında önem arz etmektedir(87).

Over kanseri tüm jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortaliteye sahip olmakla beraber,kansere bağlı ölümler arasında ise 5.sıradadır(9).

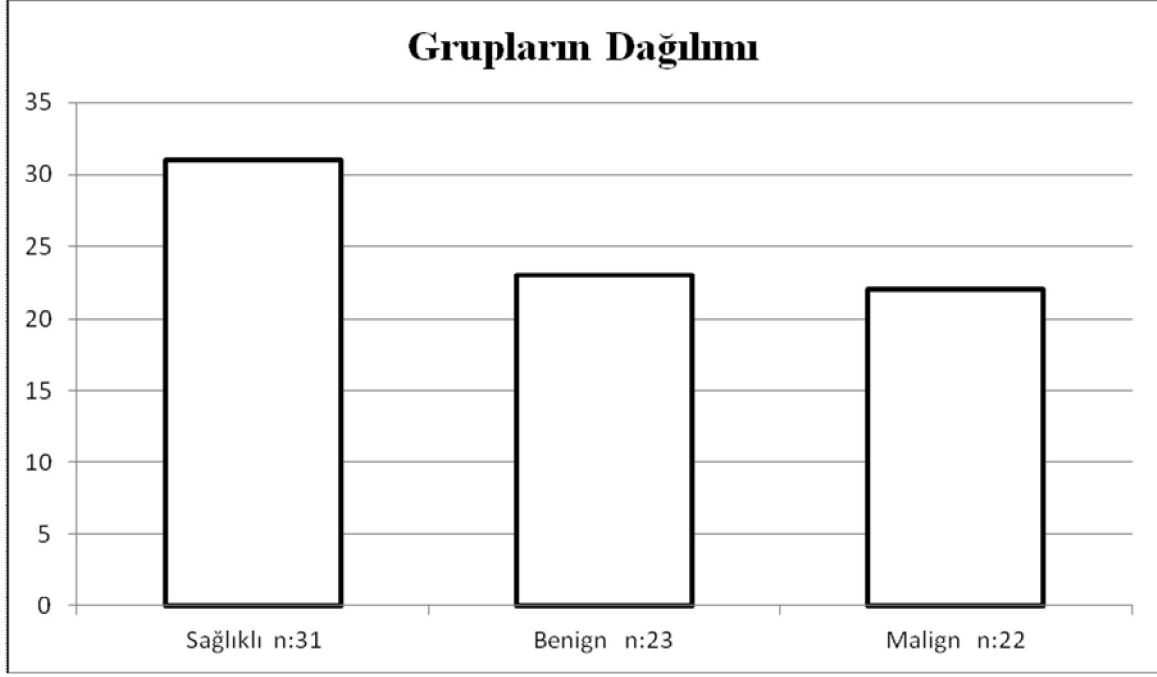
Özellikle gelişmiş ülkelerde insidansın artıyor olması, geç evre de mortalitenin yüksek olması,erken evrelerde semptomların nadir ve non-spesifik olması nedeniyle, bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için gerek görüntüleme yöntemi gerekse biyokimyasal belirteç gibi yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gereklilik haline gelmiştir.

Malign over tümörleri genellikle ileri yaşlarda, benign over tümörleri ise genç yaşlarda daha sık görülmektedir. Malign epitelyal over tümörleri 60-70 yaş arasında pik yapar,40 yaşının altındaki popülasyonda nadir görülür(88).

Çalışmamızda normal grup için  $45,19 \pm 12,72$  benign kitle saptanan grup için ortalama yaş  $35,7 \pm 9,87$ , malign kitle saptanan grup için ortalama yaş  $57,64 \pm 9,94$  olarak saptandı.

Normal, Benign kitle saptanan ve Malign kitle saptanan grupların yaş değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir ( $p=0,0001$ ).Çalışmamızdaki 22 malign olgunun hepsi epitelyal over kanseri olup; 16'sı (%72,72) seröz, 3'ü (%13,63) müsinöz, 2'si (% 9,1) endometrioid, 1'i (% 4,55) berrak hücreli tümördü.

Normal grubun yaş değerleri benign kitle saptanan gruptan yüksek, Malign kitle saptanan gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p=0,006$   $p=0,0001$ ),Benign kitle saptanan grubunun yaş değerleri malign kitle saptanan gruptan istatistiksel olarak düşük bulunmuştur. ( $p=0,0001$ ).



**Şekil 1 Grupların adneksial kitle durumuna göre dağılımı**

Her ne kadar literatürde malignite için paritenin önemli bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilse; bizim çalışmamızda malign grupta gravide ve parite anlamlı olarak daha fazlaydı. ( $p=0,001$ ). Bu bulgu literatür ile çelişmektedir(22).

Kitlesi olan ile sağlıklı grup karşılaştırıldığında karın ağrısı ve pelvik ağrı gibi şikayetler benign kitlesi grupta %30,4 malign kitlesi olan grupta %22,7 oranında tespit edildi. Kitlesi olan olgularda istatistiki bakımından anlamlı farklılık gözlenmiştir( $p=0,0001$ ).

Malign kitlesi olan grupta diğer gruplara kıyasla daha yüksek oranda diabetes mellitus tespit edildi(%27,3). Sağlıklı, benign kitleli grup ile karşılaştırıldığında fark istatistiki anlamlı olarak bulundu( $p=0,028$ ).

## USG

Jacobs ve ark.,yaptığı iki çalışma da ultrasonografi skoru ve kitle boyutunun artışı ile malignite riski arasında ciddi korelasyon bulunmuştur(69,95).

Bizim çalışmamızda da malign gruptaki olguların % 68'inde ( $n=15$ ) ultrasonografi skoru  $\geq 2$  olup, istatistiki anlamlı olarak daha yüksek ( $p=0,0001$ ),ayrıca kist boyutları da anlamlı olarak daha büyük bulundu( $p=0,0001$ ).

		Normal n:31		Benign n:23		Malign n:22		
	<b>Normal</b>	31	100,00%	5	21,70%	0	0,00%	
<b>USG Skor</b>	<b>1 Patoloji Bulgusu</b>	0	0,00%	11	47,80%	7	31,80%	$\chi^2:66,05$
	<b>&gt;2 Patoloji Bulgusu</b>	0	0,00%	7	30,40%	15	68,20%	<b>p=0,0001</b>
<b>Boyut</b>	<b>Özellik Yok (0-3 cm)</b>	31	100,00%	0	0,00%	0	0,00%	
	<b>3-5 cm</b>	0	0,00%	8	34,80%	5	22,70%	
	<b>5-9 cm</b>	0	0,00%	11	47,80%	7	31,80%	
	<b>9-12 cm</b>	0	0,00%	4	17,40%	5	22,70%	$\chi^2:87,27$
	<b>12-15 cm</b>	0	0,00%	0	0,00%	5	22,70%	<b>p=0,0001</b>

## CA- 125

CA-125, bulunduğundan bu zamana kadar geçen yaklaşık 25 yıllık süreçte over kanserinin tanı, takip, rekürrensinde belirteç olabileceğine dair birçok araştırma yapılmıştır.

O'Connel ve arkadaşları ise 26'sı over kanseri olan 56 vakalık çalışmalarında serum CA-125 için eşik değer 35 U/ml alındığında primer over kanserini saptamada sensitiviteyi %100, spesifiteyi % 43,pozitif prediktif değeri % 60,negatif prediktif değeri % 75 olarak bulmuşlardır(89).

Pastner ve arkadaşları. Preoperative CA-125 yüksekliğini adneksial kitlelerin ayırıcı tanısındaki sensitiviteyi %72, spesifiteyi %80, pozitif prediktif değerini %79 ve negatif prediktif değerini %73 olarak bulmuşlardır(90)

Chalas ve arkadaşlarının çalışmasında: malign over tümörlerinin teşhisinde sadece serum CA -125 düzeyi esas alındığında olguların % 81 'inde serum CA-125 düzeyi 35 U/ ml'den yüksek bulunmuş olup pozitif prediktif değeri %88, spesifiteyi %86 olarak bulunmuştur(91).

Milojkovic M ve ark. 121 malign ve 91 benign olan adneksial kitlede preoperatif serum CA-125 düzeyinin benign- malign ayırımındaki etkinliğini değerlendirmek için retrospektif olarak yaptıkları çalışmada malign kitleli hastaların; CA-125 cut-off değeri 35 U/ml alındığında sensitivite %80.2, spesifite %76.1, pozitif prediktif değeri %81.5, negatif prediktif değeri %74.5 bulunmuştur. Bu çalışmada adneksial kitlelerin malign-benign ayırımında preoperatif CA-125 ölçümünün faydalı olduğu sonucuna vardılar(92).

Moore ve ark.,yaptığı çalışmada,352'si benign olan 531 pelvik kitleli hastayı değerlendirilmişlerdir. CA-125 cut-off değeri 35 U/ml alındığında sensitivite %78,3 ve spesifite % 82 olmuştur.65 U/ml olarak alındığında ise sensitivite %71,72e gerilemiş ancak spesifite %92,5'e yükselmiştir(93).

Bizim çalışmamızda, CA-125 sırasıyla sağlıklı, benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında median değeri 13,82, 30,72 ve 335 IU/ml çıkmıştır. CA-125 değerleri sağlıklı gruba göre diğer iki grupta anlamlı yüksekti. Yine CA-125 değeri malign grupta benign gruba oranla istatistiksel olarak yüksekti (p=0,001).

Çalışmamızda, sağlıklı gruba benign grup karşılaştırıldığında CA-125 için alınan cut-off değeri 35 iken sensitivitesi %43 spesifitesi % 90 PPD %76,9 NPD ise %68,3 olarak bulundu. Cut-off olarak spesifite değeri %95 olarak seçildiğinde CA-125 değerinin cut-off değeri 55'e ve sensitivitesi % 26'ya düştü.

Diğer taraftan CA-125 değeri sağlıklı-malign ayırımında beklenildiği gibi daha duyarlı ve özgül olarak bulundu (CA-125: 35 cut-off, sensitivite % 81,82 spesifite % 90,32 PPD % 85,7 NPD %87,5).CA-125 değeri 55'e çekildiğinde sensitivitede ciddi bir değişme olmazken spesifite %96'ya çıktı. Bu sonuçlar CA-125'in sağlıklı-malign ayırımında daha değerli olduğunu gösterdi.

Pratikte CA-125 gibi tümör belirteçlerini kullanacağımız en önemli alan, ovarian kitle tanısı konulmuş hastalarda benign-malign ayırımındaki yeridir. Yaptığımız çalışmada CA-125 için cut-off değerini 35 kabul ettiğimizde sensitivite %81,82 çıkarken spesivitesi oldukça düşüktü (%56,52).

Yine bu ayırımıda PPD %64,3, NPD % 76,5 olarak bulundu. CA-125 cutt-off değeri sağlıklı-benign ve sağlıklı-malign ayırımıda bulunan ideal değer olan 55 IU/ml'e çekildiğinde sensitivite %81,82, spesivite % 73,91, PPD % 75, NPD % 81'e çıkmıştır. Benign-malign karşılaştırmasında spesivite % 95'e çekildiğinde sensitivite değeri %13,64'e düşmüş CA-125 cut-off değeri ise 1000'lere çıkmıştır ki bu pratikte kullanılamaz.

Bu bilgiler doğrultusunda, ROC eğrisi incelemesinde CA-125'nin sağlıklı-benign, sağlıklı-malign ve benign-malign ayırımıda AUC değerleri sırasıyla 0,757, 0,877, 0,779 olarak bulundu. Bu da CA-125'in sağlıklı-malign ayırımıda beklendiği üzere diğer karşılaştırmalara nazaran daha anlamlı olduğunun göstergesidir.

#### **HE-4**

Serum CA-125 düzeyi ile yapılan çalışmalarda bu belirtecin over malignite tarama ve ayırıcı tanısında tek başına yetersiz kalabildiğini saptamışlardır (94,95,96,97).

Bunun için pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında CA-125'le birlikte bazı ultrasonografik özellikler ve bazı belirteç(ler) beraber kullanılarak tarama ve ayırıcı tanının kolaylaştırılması, dolayısıyla morbidite ve mortalitenin azaltılması hedeflenmiştir.

HE 4 over kanserinin erken tanısında yeni bir serolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği son dekatta yapılan çalışmalarla gösterilmiştir(55).

Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayrımı için yapılmış çalışmada serumda HE-4 ve CA-125 birlikte bakılmış olup tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33,1 oranında artırdığı (% 43,3 den %76,4' e) (spesifite her ikisinde de % 95 idi) gösterilmiştir(56).

Andersen ve ark.,137 sağlıklı kadın ile 74 ovarian kanserli grubu karşılaştırmış olup HE'ün sensitivite ve spesifitesi sırayla %71,4, % 94,6 olarak bulmuşlardır (58).

Wang S ve ark.,yaptığı çalışmada, 56 benign pelvik kitlesi olan hasta, 30 malign pelvik kitlesi hasta ve 46 sağlıklı grupta karşılaştırıldığında, serum HE-4 ortalama değerleri sağlıklı kontrol grupta 34.1 pM , benign pelvik kitlesi olan grupta 39.1 pM, malign kitlesi olan grupta 248.7 pM olarak bulmuşlardır. Cut-off değeri bu hasta popülasyonunda 51.6 pM olup HE-4 için sensitivite ve spesifite sırasıyla %86.7 ve % 98.0 bulmuşlardır(98).

Huhtinen K, ve ark. ,yaptıkları çalışmada 12 kontrol,21 benign kitlesi,45 malign kitlesi olan bir popülasyonda,ovarian kanserli grupta,kontrol grubu karşılaştırıldığında % 95 spesifitede sensitiviteyi CA-125 için % 78.6 ,HE-4 için % 78.6 ,CA-125+HE 4 için % 92.9 bulmuşlardır. HE-4'ün,CA-125 ile kıyaslandığında benign jinekolojik durumlarda daha az sıklıkta yükseldiğini göstermişlerdir(99).

Jiheum Paek ve ark., 78 olgu içeren analizlerinde; 45 malign, 21 benign ovarian kitle ve 12 normal ovarian yapı vardı.Median değerleri serum HE-4 155 pM malign grupta, 12 pM benign grupta, ve 7.5 pM normal grupta olarak bulmuşlardır vede istatistiki olarak anlamlı farklılık göstermektedir( $p < 0.001$ ) (100)



Çalışmamızda, HE-4 sırasıyla sağlıklı, benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında median değeri 27,62, 109,41 ve 188,87 pM çıkmıştır. Sağlıklı, benign, malign gruplarda HE-4 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmiştir( $p=0,001$ ).HE-4 değeri malign grupta,hem benign hemde sağlıklı gruba oranla istatistiksel olarak yüksektir ( $p=0,001$ ).benign grupta ise sağlıklı gruba oranla istatistiki anlamlı yüksek bulunmuştur( $p=0,023$ ).

Dunns Çoklu Karşılaştırma Testi	Yaş
Sağlıklı / Benign	0,006
Sağlıklı / Malign	0,0001
Benign / Malign	0,0001

Çalışmamızda, sağlıklı grupla,benign grup karşılaştırıldığında HE-4 için alınan cut-off değeri 150 pM iken sensitivitesi % 30 spesifitesi % 100 PPD %100 NPD ise %66 olarak bulundu. Cut off olarak spesifite değeri %95 olarak seçildiğinde HE-4 değerinin cut-off değeri 56 pM olmakla beraber, sensitivitesi % 73,9 olarak bulundu

Diğer taraftan HE-4 değeri sağlıklı-malign ayırımında oldukça duyarlı olarak bulundu. (HE-4:150 cut-off, sensitivite %72,73 , spesifite % 100 ,PPD %100 ,NPD %83,8)

Yaptığımız çalışmada HE-4 için cut-off değerini 150 kabul ettiğimizde sensitivite %77,27 çıkarken spesivite % 73,91 olarak çıktı. Yine bu ayırımda PPD % 73,9, NPD % 77,3 olarak bulundu.

Bu sonuçlar ile bakıldığında, ROC eğrisi incelemesinde HE-4'ün sağlıklı-benign, sağlıklı-malign ve benign-malign ayırımda AUC değerleri sırasıyla 0,924, 0,977, 0,698 olarak bulundu. Bu da HE-4'ün sağlıklı- malign ayırımda beklendiği üzere diğer karşılaştırmalara nazaran oldukça anlamlı olduğunu gösterir.

## CA- 125 ve HE-4

	Normal	Benign	Malign	KW	p	
	Ort±SS	18,88±16,96	317,97±1068,41	692,08±1185,82		
CA-125	Medain (IQR)	13,82 (9,02-20,32)	30,72 (16,3- 87,8)	335,5 (64,25-744,8)	37,53	0,0001
	Ort±SS	32,45±20,81	137,74±104,83	198,08±93,94		
HE-4	Medain (IQR)	27,62 (22,16-36,53)	109,41 (56,47-172,19)	188,87 (142,59-269,26)	46,54	0,0001

CA-125, HE4, CA 72-4, Osteopontin, İnhibin, Aktivin, EGFR gibi ön plana çıkan dokuz ayrı belirtecin tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla bakıldığı çalışmada HE4 ve CA-125 ikili kombinasyonun diğer tüm belirteçler ve kombinasyonlar ile karşılaştırıldığında sensitivitesinin (%76,4) daha yüksek olduğu bulunmuştur(56).

Jiheum Paek ve ark. yaptığı çalışmada 45 malign, 21 benign ovarian kitleli ve 12 normal, toplam 78 kişilik popülasyonda serum HE-4 ve CA-125 düzeyleri malign ve benign olmayan gruplarda (Malign: n = 45, Benign: n = 21, Normal : n = 12) median değerleri HE-4 için sırasıyla: 155, 12 , 7.5 (pM), CA-125 için: 370.0 , 16.1, 11.6 (U/ml) bulmuş olup farklar istatistiki olarak anlamlıdır(100).

Andersen ve ark. 137 sağlıklı kadın ile 74 ovarian kanserli grupta CA-125 in sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %81,1, %94,9 ve HE'ün sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %77,0, %94,6 olarak bulmuşlardır(58).

Shah ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada, toplam 711 olgu değerlendirilmiş olup; 444 sağlıklı kontrol, 124 benign kisti olan ve 143 invazif ovarian kanseri olan hasta mevcut idi. Olgular yaş ve bazı diğer özelliklerine göre orta ve yüksek risk grubuna ayrılarak bakılan % 95 spesifite değerinde orta riskli olgularda CA-125 'in malign-sağlıklı ve malign-benign grubunda sensitivitesi sırasıyla %79.4,% 58,8 bulunmuştur. HE4 için,% 95 spesifite değerinde orta riskli olgularda malign-sağlıklı ve malign-benign grubunda sensitivitesi sırasıyla %80.4,% 61,8 bulunmuştur(101).

Çalışmamızda CA-125 için 55 , HE-4 için 150 cut-off değerlerinde, benign-malign ayrımında, Sensitivite % 59,09, spesifite %91,3, PPV %86,67 NPV %70 LR=+6,8 olarak bulundu.

CA-125 ve HE-4 ikili kombinasyonunda, CA-125 için cut off 35 olduğunda LR=+5,2 olmaktadır. Yani tanısı doğrulanmaların, doğrulanmayalara oranı 5,2 kat daha fazladır. Bu kombinasyon yüksek çıkan her 5 pozitif olguya karşı 1 tane yanlış pozitif sonuç vermektedir.

	Sensitivity		Specificity		LR(+)	LR(-)	PKD	NPV
<b>CA-125</b>	0,64	40,67-82,76	0,87	66,38-97,07	4,88	0,42	0,82	0,71
<b>HE4</b>	0,77	54,62-92,09	0,74	51,59-89,71	2,96	0,31	0,74	0,77
<b>CA-125+HE4</b>	0,45	24,42-67,77	0,91	71,92-98,68	5,23	0,6	0,83	0,63

Çalışmamızda CA-125 ve HE-4 kombinasyonunda, spesifite değeri artarken, sensitivite değeri beklendiği üzere düşük çıktı.

Tümör belirteçlerinin ikili veya daha fazla kombinasyonlarının her zaman malign-benign ayırımında tanısal doğruluğu artırmadığı literatürde de görülmüştür. Literatürde, birkaç ulusal geniş sayılı multisentrik çalışmanın dışında, geniş hasta popülasyonu içeren çalışmalar sınırlıdır. Bu durumda kesin yargıya varabilmek yeni bir çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## SONUÇLAR

1. Adneksial kitlelerin preoperatif benign-malign ayrımında yoğunlaşan çalışmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır.
2. En sık kullanılan preoperatif tanı yöntemleri; pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteci (CA 125) iken, yeni çalışmalarda HE-4 veya CA-125 ile kombinasyonu da özellikle epitelyal over kanserlerinde ümit vaat etmektedir.
3. Çalışmamızda yaş ile birlikte malignite olasılığının artış gösterdiğini saptadık.
4. Kitle boyutu ve ultrasonografi skoru ile malignite arasında anlamlı ilişki olduğunu saptadık.
5. Yaptığımız çalışmada CA-125 için cut-off değerini 35 kabul ettiğimizde sensitivite %81,82 çıkarken spesivitesi oldukça düşük çıktı (%56,52). Yine bu ayırimda PPD %64,3, NPD % 76,5 olarak bulundu. CA-125 cutt-off değeri sağlıklı-benign ve sağlıklı-malign ayırimda bulunan ideal değer olan 55 IU/ml'e çekildiğinde sensitivite %81,82, spesivite % 73,91, PPD % 75, NPD % 81'e çıkmıştır.
6. Çalışmamızda benign-malign karşılaştırmasında spesivite %95'e çekildiğinde sensitivite değeri %13,64'e düşmüş CA-125 cut-off değeri ise 1000'lere çıkmıştır ki bu pratikte kullanılamaz.
7. Çalışmamızda, sağlıklı grupla, benign grup karşılaştırıldığında HE-4 için alınan cut-off değeri 150 pM iken sensitivitesi % 30 spesifitesi % 100 PPD %100 NPD ise %66 olarak bulundu. Cut-off olarak spesifite değeri % 95 olarak seçildiğinde, HE-4 değerinin cut-off değeri 56 pM olmakla beraber, sensitivitesi % 73,9 olarak bulundu
8. Diğer taraftan HE-4 değeri sağlıklı-malign ayırimında oldukça duyarlı olarak bulundu. (HE-4:150 cut-off, sensitivite %72,73,spesifite % 100, PPD %100, NPD %83,8)
9. HE-4 gibi tümör belirteçlerini kullanacağımız en önemli alan, ovarian kitle tanısı konulmuş hastalarda benign-malign ayırimıdır. Yaptığımız çalışmada HE-4 için cut-off değerini 150 kabul ettiğimizde sensitivite %77,27 çıkarken spesivite % 73,91 olarak çıktı. Yine bu ayırimda PPD % 73,9, NPD % 77,3 olarak bulundu.
10. Benign-malign karşılaştırmasında spesivite % 90'a çekildiğinde sensitivite değeri %18,18'e düşmüş. HE-4 için cut-off değeri ise 300'lü değerlere çıkmıştır ki bu çalışma popülasyonu büyüklüğü ile farklılık arz edebilir.

11. Sonuçlara bakıldığında, ROC eğrisi incelemesinde HE-4'ün sağlıklı-benign, sağlıklı-malign ve benign-malign ayırımıda AUC değerleri sırasıyla 0,924, 0,977, 0,698 olarak bulundu.Bu da HE-4'ün sağlıklı-malign ayırımıda beklendiği üzere diğer karşılaştırmalara nazaran oldukça anlamlı olduğunu gösterir.
12. CA-125 ve HE-4 ikili kombinasyonunda  $LR = +5,2$  olmaktadır. Yani tanısı doğrulanların, doğrulanmayalara oranı 5,2 kat daha fazladır.Bu kombinasyon iki değer de yüksek çıkan her 5 pozitif olguya karşı, 1 tane yanlış pozitif sonuç vermektedir.
13. Kendine özgü hiçbir semptomu olmayan bu patolojide, klinik Şüphe hala önemli bir yer tutmaktadır.

## ÖZET

**AMAÇ:** Adneksial kitlelerin preoperatif dönemde malign-benign ayırımında yarar sağlayabilecek iki tümör belirtecinin(CA- 125,HE-4) etkinliklerini değerlendirmektir.

**MATERYAL ve METOD:** Maltepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesinde,adneksial kitle endikasyonu ile laparotomi veya laparoskopi yöntemi ile opere edilen 76 olgu dahil edildi(22 epitelyal over malignitesi,23 benign adneksial kitle ve 31 sağlıklı kontrol grubu).CA-125 ve HE-4 düzeyleri preoperatif tespit edilerek,postoperatif histopatolojik sonuçlara göre değerlendirildi.

**BULGULAR:** Yaptığımız çalışmada, CA-125 için cut-off değerini 35 kabul ettiğimizde sensitivite %81,82 çıkarken spesivitesi oldukça düşük çıktı (%56,52). Yine bu ayırmda PPD %64,3, NPD % 76,5 olarak bulundu. CA-125 cutt-off değeri sağlıklı-benign ve sağlıklı-malign ayırmda bulunan ideal değer olan 55 IU/ml'e çekildiğinde sensitivite %81,82, spesivite % 73,91, PPD % 75, NPD % 81'e çıkmıştır. Benign-malign karşılaştırmasında spesivite % 95'e çekildiğinde sensitivite değeri %13,64'e düşmüş CA-125 cut-off eğeri ise 1000'lere çıkmıştır ki bu pratikte kullanılamaz. Çalışmamızda, HE-4 için malign-benign ayırmda sensitivite %77,27,spesivite % 73,91,PPD % 73,9, NPD % 77,3 olarak bulundu. CA-125 için 55 ,HE-4 için 150 cut-off değerlerinde,benign-malign ayırmda, sensitivite % 59,09, spesifite %91,3, PPV %86,67 NPV %70 LR=+6,8 olarak bulundu.

**SONUÇ:** Çalışmamızda incelediğimiz bu parametreler, adneksial kitlelerin malign-benign ayırmda tek başlarına kullanılabilir etkinliğe sahip değildir.

## KAYNAKLAR

- 1-Disaia J.P, Creasman W.T.Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş yayınları. Çev. Edt. Ali Ayhan.2003.Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanser.289-92
- 2-Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996. Stockholm: Swedish Cancer Registry, Centre for Epidemiology National Board of Health and Welfare; 1996.
- 3-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.
- 4-Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000;70:207-312.
- 5-Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1498-1501.
- 6-Karen J, Carlson KJ, Steven J. Skates T, Singer D . Screening for ovarian cancer. Annals of internal medicine 1994;121(2):124-32
- 7-Kenneth J, Taylor W, Schwartz PE et al . Screening for early ovarian cancer,Radiology 1994;192:1-10.
- 8- Sankaranarayanan R, Ferlay J: Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol 20:207, 2006
- 9- Jemal A, Siegel R, Ward E, et al: Cancer statistics, 2007. CA Cancer J Clin 57(1):43, 2007
- 10 -Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds).Novak Jinekoloji, 12. Baskı. Çev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
- 11-Breen JL, Maxson WS. Ovarian Tumors in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol 1977;20:607-23.
- 12-Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al.Solid malignancies in children and adolescents. Surg Clin North Am 1985;65:1351-86.53. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. Cancer 1972;30:713-9.
- 13-Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence.Am J Obstet Gynecol 1994;170:1780-9.
- 14-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: Yuksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.

15-Paik CK, Waetjen LE, Xing G, Dai J, Sweet RL. Hospitalizations for pelvic inflammatory disease and tubaovarian abscess. *Obstet Gynecol.* 2006 Mar;107(3):611-6.

16-Schwartz RO, DiPietro DL. Beta-HCG as a diagnostic aid for suspected ectopic pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:197-203.

17-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.

18-Mooney NA, Townsend PA, Wlirshaw E, Ewans DO, Shan H, Raju R . An assessment of sequential measurements of immune complex levels in ovarian cancer patients with respect to clinical progress. *Gynecol Oncol* 1983; 15: 207-13

19-Russel D. The pathological assesment of ovarian neoplasm Introduction to the common epithelial Tumors and analysis of benign epithelial Tumors. *Pathol* 1979;11:251-63

20-Kurman SN.Malignant germ cell Tumors of the ovary.*Human Pathology* 1977;8: 551-64.

21-Gustauson KH, Rune C. Familial ovarian dermoid cysts.Uppsalaj of Medical Sciences 1988; 93: 53-6.

22-Berek JS. Over kanseri.In : Berek JS (ed). Novak Jinekoloji. 13. baskı. Los Angeles: Nobel Tıp Kitabevleri; 2004. 1245-321.

23-Heller A. Neoplasms arising in ectopic ovaries. A case of Brenner Tumors in an accessory ovary. *J of Gynecol Pathology* 1990;9:185-9.

24-Atasü T, Şahmay S (ed).Overin Selim Tümörleri. In: Jinekoloji,İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-84.

25 -Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.

26-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.

27-Disaia PJ, Creasman W (ed) Ovarian cancer In: *Clinical Gynecologic Oncology*; 4thedition. St.louis: Mosby Yearbook; 1993. 82-7.

28-Berek JS: Epithelial ovarian cancer. In: Berek JS. Hacker NF (eds). *Practical Gynecologic Oncology*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1994; 327-75



- 29-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.
- 30-Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. Am J Clin Oncol 2000;23:521-5.
- 31-Novak-Jinekoloji, Nobel Yayınevi (2004) (Tercüme:Novak's Gynecology-13. edition.Berek JS, Adashi EY, Hillard PA).
- 32-Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
- 33-Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tumorleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
- 34-Dilek S, Dede M. Overin germ hücreli Tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
- 35-Abu-rusTüm NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel Tumors of the ovary. Semin Oncol 1998;25(2):235-42.
- 36-Young RH. Sex cord-stromal Tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems.Mod Pathol. 2005 Feb;18 Suppl 2:S81-98
- 37-Güner H. Overin seks kord stromal Tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti.2004;85:953-7.
- 38-Emerson RE, Wang M, Roth LM, Zheng W, Abdul-Karim FW, Liu F, Ulbright TM, et al. Molecular Genetic Evidence Supporting the Neoplastic Nature of the Leydig Cell Component of Ovarian Sertoli-Leydig Cell Tumors. Int J Gynecol Pathol. 2007 Oct;26(4):368-374.
- 39-Van Nagel JR:Tumor markers in ovarian cancer.Clinics in Obst.Gynecol 1983;10:197-200.
- 40-Waldman TA. Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. Waldman TA,Herberman RB (eds). Cancer Medicine . Philadelphia:Lea and Febirger;1990. 1068-82.
- 41-Bast RC, Klug TL, Schaetzl E, Levin P, Niloff JM, Graber TF:Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA125,CA 19.9, and CEA. Am J. Obstet Gynecol 1984;149: 47-52.
- 42-Bast RC, Feenay N, Lazarus H: Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. J Clin Invest 1981;68(5): 1331-1337

- 43-Van der Burg NL, Lammes FB, van Putten WLJ: Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of the CA 125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30(3):307-12
- 44-Hekim N,Kaleli S. Jinekolojik Onkoloji,Jinekolojik onkolojide Tümör belirteçleri. In:Atasü T,Aydınlı K(eds).Jinekolojik Onkoloji. 2. ed. İstanbul:logos yayıncılık;1999.85-101.
- 45-Yüce K. Jinekolojik kanserlerde Tümör belirleyicileri (Tumor Marker). In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji*, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.
- 46-Van Nagell JR. Tumor markers in gynecologic malignancies. In: Griffiths CT, Fuller AF,eds. *Gynecologic Oncology*. Boston: Martinus Nijhoff Publishers. 1983:63- 79.
- 47-Aksu MF. Jinekolojik kanserlerin epidemiyolojisi. In:Atasü T, Aydınlı K (eds). *Jinekolojik Onkoloji*. 2 nd ed. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999. 28-34.
- 48-Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum Tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer *Biomedecine & Pharmacotherapy* 2004;58;24-38
- 49-Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer.*Cancer Treat Rev* 1995;21:215-45.
- 50-Squatrito RC,Buller RE:Use of serum CA-125 for monitoring and prognosticating outcome in patients with epithelial ovarian cancer.*The Female Patient* 1994;19:14
- 51-Wang K, Gan L, Jeffery E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene* 1999;229(1-2):101-8.
- 52-Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19(6):847-53.
- 53-Hough CD, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res* 2000;60(22):6281-7.
- 54-Hough CD, Cho KR, Zonderman AB, Schwartz DR, Morin PJ. Coordinately upregulated genes in ovarian cancer. *Cancer Res* 2001;61(10):3869-76.
- 55-Hellstorm I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2003;63(13):3695-700.
- 56-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. *Gynecol Oncol* 2007;108:402-8.
- 57- Richard G. Moore, Amy K. Brown , M.Craig Miller, et al .Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus *Gynecologic Oncology* 110 (2008) 196-201.

- 58-M. Robyn Andersen, Barbara A. Goff , et al. Use of a Symptom Index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 116 (2010) 378–383
- 59-Anastasi E, Giovanna Marchei G, Viggiani V, Gennarini G, et al. HE4:a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biol* 2010;31(2):113–9.
- 60-Scambia G,Benedetti P, Baiocchi G.CA15-3 serum levels in ovarian cancer.*Oncology* 1998;45:263-7.
- 61-Kaupilla A, Santala M . New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies.*Acta Obstet Gynecol Scand* 1999;78(10):833-7.
- 62-Rishi M, Howard LN, Brathauer GL, Tavassoli FA. Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker of sex cord-stromal tumors of the ovary. *Am J Surg Pathol* 1997;21:583-9.
- 63-Healy UL, Burger HC, Marnett L et al. Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *N Engl J Med* 1993;329(21):1539-42
- 64-Dembo A, Chang PL, Urbach GI: Clinical correlations of ovarian cancer antigen NB/70K:preliminary report. *Obstet Gynecol* 1985;65(5):710-4
- 65-Petru AF, Sevin BU, Avarete HE, Comparison three markers. CA125, lipid associated sialic acid and NB/70K in monitoring ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;38(2):181-6.
- 66-Sassone AM et al,Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy.*Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.
- 67-Aydınlı K, Kaleli S, Atasü T . Jinekolojik Kanserlerin Erken Tanısı .In: Atasü T,Aydınlı K (eds).Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed. İstanbul :Logos Yayıncılık; 1999.133-146.
- 68-Fleischer AC, Cullinan JA,Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In:Fleischer AC, Manning F, Jeanty P,Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange;791-813.
- 69-Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas.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.
- 70-Rufford BD, Jacobs IJ (eds). Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG Guideline No. 34, 2003.
- 71-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.

- 72-Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998.
- 73-Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.
- 74-Purdie DM, et al: Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 104:228, 2003
- 75-Rossing MA, Tang MT, Flagg EW, et al: A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *Am J Epidemiol* 160:1070, 2004
- 76-Hinkula M, Pukkala E, Kyyronen P, et al: Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women: A population-based study in Finland. *Gynecol Oncol* 103:207, 2006
- 77-Rostgaard K, Wohlfahrt J, Andersen PK, et al: Does pregnancy induce the shedding of premalignant ovarian cells? *Epidemiology* 14:168, 2003
- 78-Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al: Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: A case-control study in a low-incidence population. *Gynecol Oncol* 89:318, 2003
- 79-Riman T, Dickman PW, Nilsson S, et al: Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: Results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol* 156:363, 2002
- 80-Lacey JV Jr, Brinton LA, Leitzmann MF, et al: Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health–AARP Diet and Health Study cohort. *J Natl Cancer Inst* 98:1397, 2006
- 81-Quirk JT, Natarajan N: Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 97:519, 2005
- 82-Goodman MT, Howe HL, Tung KH, et al: Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer* 97:2676, 2003
- 83-Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, et al: Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: A prospective study. *JAMA* 270:2813, 1993
- 84-Ness RB, Grisso JA, Cottreau C, et al: Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology* 11:111, 2000
- 85-Kiani F, Knutsen S, Singh P, et al: Dietary risk factors for ovarian cancer: The Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes Control* 17:137, 2006
- 86-Zhang M, Lee AH, Binns CW: Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecol Oncol* 92:320, 2004
- 87-Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N, Branshtein M, Monor D, Brander JM. Classification of ovarian lesions by high-Frequency transvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990;18(4): 359-63

- 88-Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandecki AM . Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18: 177-85
- 89-O'Connell GJ, Ryan E, Murphy KJ, Prefontaine M: Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol.* 1987;70(6):930-2.
- 90-Patsner B, Mann WJ. The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159:873-6.
- 91-Chalas E, Weihinger M, Engellener W et al . The clinical significance of thromboctosis in women presenting with a pelvic mass. *Am J. Obstet Gynecol.* 1992;166(3):974-7.
- 92-Miljkovic M, Hrgovic Z, Hrgovic I, Jonat W, Maass N, Bukovic D. Significance of CA-125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269:176-80.
- 93-Moore RG, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE-4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6.
- 94-Brioschi PA, Irion O, Kraver F . Serum CA-125 in epithelial cancer. A longitudinal study. *British J Obstet Gynecol* 1987;94(3):196-201.
- 95-Jacobs I, Davies AP, Bridgers J et al . Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA-125 measurement and ultrasonography. *BMJ.* 1993;306(6884):1030-4.
- 96-Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC, Hall P, Scully E, et al . Prospective evaluation of serum CA-125 levels for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80(1):14-8.
- 97-Jacobs I, Stahile I, Bridges J et al. Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet* 1988;1(8580): 268-70.
- 98-Wang S, et al. The Application of HE-4 in Diagnosis of Gynecological Pelvic Malignant Tumor. *Clin Oncol Cancer Res.* 2009; 6: 72-74.
- 99-Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, et al. Serum HE-4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009;100(8):1315–9.
- 100-Jiheum Paek et al. Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* x (2011) x
- 101-Shah CA, et al. Influence of Ovarian Cancer Risk Status on the Diagnostic Performance of the Serum Biomarkers, Mesothelin, HE4 and CA125. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2009; 18(5): 1365-1372.