



T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ADNEKSİYAL KİTLE SAPTANAN HASTALARDA MALİGNİTE
RİSKİNİN PREOPERATİF ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Çağatay GÜNEY
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

HATAY – 2011

T.C.
MUSTAFA KEMAL ÜNİVERSİTESİ
TAYFUR ATA SÖKMEN TIP FAKÜLTESİ

**ADNEKSİYAL KİTLE SAPTANAN HASTALARDA MALİGNİTE
RİSKİNİN PREOPERATİF ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Mehmet Çağatay GÜNEY
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Ali Ulvi HAKVERDİ

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden yaralandığım ve eğitimime yaptıkları katkılardan dolayı; sayın bölüm başkanımız Prof. Dr. Ali Baloğlu, sayın hocalarım Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi, Yrd. Doç. Dr. Arif Güngören, Yrd. Doç. Dr. Kenan Dolapçioğlu ve Yrd. Doç. Dr. Dilek Benk Şilfeler' e teşekkürlerimi sunarım.

Tez çalışmalarım ve asistanlığım süresince ilgi ve yardımlarını esirgemeyen ve destekleyen, bilgi ve deneyimlerini cömertçe paylaşan tez danışmanım sayın hocam Prof. Dr. Ali Ulvi Hakverdi' ye, içtenlikle teşekkürlerimi sunarım.

Eğitimim boyunca verdiğimiz önemli kararlarda tecrübesi ve ilgisiyle desteğini esirgemeyen ve yol gösteren sayın hocam Yrd. Doç. Dr Kenan Dolapçioğlu' na ayrıca teşekkür ederim.

Tez çalışmam ve asistanlığım süresince yardımları geçen birlikte çalıştığımız asistan arkadaşlarım ve tüm sağlık personeline teşekkür ederim.

Hayatım boyunca desteklerini üzerimden eksik etmeyen, sevgi ve minnet borçlu olduğum aileme emekleri için teşekkür ederim.

Her anımda yanımda olan ve her konuda desteğini yanımda hissettiğim hayat arkadaşım ve doğacak bebeğimin annesi Dr. Sezin T. Güney' e sorgusuz yardımı ve sonsuz sabrı için şükranlarımı sunarım.

Dr. M. Çağatay Güney

ÖZET

Amaç: Adneksiyal kitle saptanan hastalarda malignite riskinin preoperatif araştırılması ve yöntemlerin etkinliklerinin karşılaştırılması

Materyal ve metod: MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniginde adneksiyal kitle nedeni ile opere edilen 135 olgu çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmada kullanılan parametreler; bimanuel pelvik muayene, tümör belirteçleri, ultrasonografi, renkli doppler ultrasonografi, trombosit sayısı idi. Preoperatif dönemde değerlendirmeye alınan bu parametreler histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya alınan olguların parametreleri değerlendirildiğinde; Pelvik muayenenin sensitivitesi % 52,9, spesifisitesi % 78, PPV % 25,7 ve NPV: % 92 bulundu. CA 125'in sensitivitesi % 88,2, spesifisitesi % 72,9, PPV % 31,9, NPV % 97,7 bulundu. Ultrasonografinin sensitivitesi % 70,6, spesifisitesi % 97,5, PPV % 80, NPV % 95,8 bulundu. Renkli doppler ultrasonografinin sensitivitesi % 70,6, spesifisitesi % 88,1, PPV % 46,1, NPV % 95,4 bulundu. Trombosit sayımının sensitivitesi % 76,5, spesifisitesi % 61,9, PPV % 22,4, NPV % 94,8 bulundu.

Sonuç: Kullandığımız parametrelerin hiçbiri adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında tek başlarına kullanılabilir etkinliğe sahip değildir.

Anahtar sözcükler: Adneksiyal kitle, Benign malign ayrımı, Preoperatif Tanı

ABSTRACT

Objective: To evaluate the malignity risk of adnexal masses preoperatively and to compare effectiveness of diagnostic methods

Material and method: 135 cases operated for adnexal mass in Obstetrics and Gynecology Clinic of MKU Medicine Faculty Education and Research Hospital, Hatay, Turkey. Bimanual pelvic examination, tumour markers, ultrasonography, color doppler ultrasonography, and platelet count were evaluated parameters in the study. These parameters evaluated in preoperative period and then compared with postoperative histopathology results.

Findings: When parameters of cases included in the study were evaluated, for pelvic examination, sensitivity was 52,9 %, spesificity was 78 %, positive predictive value was 25,7 %, negative predictive value was 92%. For CA-125, sensitivity was 88,2 %, specificity was 72,9 %, positive predictive value was 31,9 %, negative predictive value was 97,7%. For ultrasonography, sensitivity was 70,6 %, specificity was 97,5 %, positive predictive value was 80 %, negative predictive value was 95,8 % . For color doppler ultrasonography, sensitivity was 70,6 %, specificity was 88,1 %, positive predictive value was 46,1 %, negative predictive value was 95,4 %. For platelet counts, sensitivity was 76,5%, specificity was 61,9 %, positive predictive value was 22,4 %, negative predictive value was 94,8 %.

Conclusion: None of the parameters we used, have enough effectivity alone for differentiating malign-benign adnexal mass.

Key words: Adnexial mass, Malign benign discrimination, Preoperative diagnosis

İÇİNDEKİLER

ÖZET	II
ABSTRACT.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
KISALTMALAR.....	VI
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	IX
RESİM LİSTESİ.....	X
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	4
2.1 Adneksiyal Kitleler.....	4
2.2 Adneksiyal Kitlelerin Sınıflanması.....	6
2.2.1 Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler.....	7
2.2.2 Reprodüktif Döneminde Adneksiyal Kitleler.....	8
2.2.3 Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler.....	10
2.3 Benign Ovaryan Kitleler.....	11
2.4 Malign Ovaryan Kitleler.....	16
2.5 Prognostik Faktörler.....	25
2.6 Adneksiyal Kitlelerde Tanı.....	26
2.6.1 Öykü ve Pelvik Muayene.....	26
2.6.2 Tümör Belirteçleri.....	26
2.6.3 Ultrasonografi (USG).....	37
2.6.4 Renkli Akım Doppler Ultrasonografi (RDUSG).....	38
2.6.5 Malignansi Riski Endeksi (RMI).....	41
2.6.6 BT, MRI ve PET.....	42
2.7 Adneksiyal Kitlelerde Tarama.....	43
3.MATERYAL VE METOD.....	44
3.1 Yöntem.....	44
3.2 İstatistiksel Değerlendirme.....	45

4.BULGULAR.....	46
5.TARTIŞMA.....	59
6.SONUÇ.....	65
7.KAYNAKLAR.....	68

KISALTMALAR

AFP: Alfa-Feto Protein.

β -HCG: İnsan Koryonik Gonadotropini Subunit β .

BT: Bilgisayarlı Tomografi.

CEA: Karsino Embriyonik Antijen.

CI: Confidential İnterval (Güvenlik aralığı).

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Genital Tbc: Genital Tuberkuloz.

GİS: Gastrointestinal Sistem.

LDH: Laktat Dehidrogenaz.

Max: Maksimal.

Min: Minimal.

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

n: Olgu Sayısı.

NPV: Negatif Prediktif Değer.

Ort: Ortalama.

PET: Pozitron Emisyon Tomografi.

PID: Pelvik Enflamatuar Hastalık.

PI: Pulsatilite İndeksi

PKOS: Polikistik Over Sendromu.

PPV: Pozitif Prediktif Değer.

RDUSG: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi.

RI: Resistans İndeksi

RMI: Malignansi Riski Endeksi

SD: Standart Sapma.

TAUSG: Transabdominal Ultrasonografi.

TVUSG: Transvaginal Ultrasonografi.

USG: Ultrasonografi.

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması.....	6
Tablo 2. Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflanması.....	7
Tablo 3. Reprodüktif dönemde adneksiyal kitleler.....	9
Tablo 4. Benign ovaryan kitlelerin sınıflanması.....	12
Tablo 5. Over kanserlerinin histopatolojik sınıflanması.....	18
Tablo 6. Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması.....	21
Tablo 7. Seks Kord Stromal Tümörlerin Histolojik Sınıflanması.....	24
Tablo 8. Over kanserlerinde prognostik faktörler.....	26
Tablo 9. Over kanseri evrelendirme sistemi (FIGO 1988).....	27
Tablo 10. CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar.....	31
Tablo 11. Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri.....	36
Tablo 12. Sassone ve ark. önerdiği skorlama sistemi.....	37
Tablo 13. Gruplarda yaş, gravida, parite, abortus, menarş ve BMI ortalamaları.....	47
Tablo14. Olgularda HRT , infertilite tedavisi, OKS, histerektomi ve tubal ligasyon öyküsünün histopatolojik sonuçlara göre dağılımı.....	48
Tablo 15. Olguların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.....	49
Tablo 16. Menopoz durumunun histopatolojik sonuçlara göre dağılımı.....	50
Tablo 17. Pelvik muayene bulgularının histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı.....	51
Tablo 18. USG verilerinin histopatolojiye göre dağılımı.....	52
Tablo 19. Histopatoloji sonuçları ile USG skoru,USG ile ölçülen kitle boyutu ve duvar kalınlığının karşılaştırılması.....	53

Tablo 20. Histopatolojik sonuçlara göre grupların RI ve PI ortalamaları.....	54
Tablo 21. Histopatoloji sonuçlar ile tümör belirteçlerinin karşılaştırılması.....	55
Tablo 22. Histopatolojik sonuçların pelvik muayene, USG skoru, CA-125, RI, PI, platelet sayısı ile karşılaştırılması ve sensitivite, spesifite, PPV, NPV değerleri.....	57

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Yaş aralıklarına göre over kanserinin insidansı.....	17
Şekil 2. Malign over tümörlerinin dağılımı.....	17
Şekil 3. Malign epitelyal over tümörlerinin dağılımı.....	19
Şekil 4. Adneksiyal kitlelerin histopatoloji sonucuna göre dağılımı.....	46
Şekil 5. Histopatoloji sonucuna göre grupların yaş ortalaması.....	46
Şekil 6. RDUSG de vaskularitenin dağılımı.....	54
Şekil 7. USG skoru ve RI ilişkisi.....	54
Şekil 8. Operasyon tekniğinin sayısal dağılımı.....	56

RESİM LİSTESİ

Resim 1. Seröz kistadenoma preoperatif RDUSG görüntüsü.....	38
Resim 2. Evre IIIC Granulosa hücreli tumor preoperatif RDUSG görüntüsü.....	40
Resim 3. Evre IIIC Seröz kistadenokarsinoma preoperatif RDUSG görüntüsü.....	41

1.GİRİŞ VE AMAÇ

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

Adneksiyal kitlelerin %90'ı benign karakterlidir.⁽²⁾ İlerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyal kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmakta idi. Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır. Tanıda asıl amaç erken evre ovaryan kanserlerin benign kitlelerden ayırımıdır.⁽³⁾

Son yıllarda tıp alanında yaşanan bir çok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi % 47 düzeylerinde kalmıştır.⁽⁴⁾ Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta % 93, uzak metastazların varlığında ise % 28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır.⁽⁵⁾ Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır.

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

Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyal kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her

jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bu testlerden bazıları ultrasonografi (USG), renkli akım Doppler USG (RDUSG) ve serum tümör markerlarıdır.⁽⁶⁾

USG, morfolojik indeks kullanıldığında duyarlılığı %89 ve özgüllüğü %73 olarak iyi tanımlanmıştır. Serum CA-125 ise over kanserlerinin %80'inde yükselmektedir ve cut-off değer olarak 35 IU/ml kullanıldığında duyarlılığı %81 ve özgüllüğü %75 olarak bilinmektedir.⁽⁷⁾ Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) tercih edilmelidir.⁽⁸⁾ Büyük kitlelerin TAUSG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Sassone ve ark'ı, 1991 yılında, geleneksel “gray scale transvajinal ultrasonografi” ile overin malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile skorlama sistemini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, septanın özellikleri ve lezyonun ekojenitesi temeline dayanmaktadır. Elde edilen puanlar ile tümörün özellikleri ortaya konmakta ve kabul edilebilir bir doğrulukta malign tümörler benign tümörlerden ayırt edilebilmektedir.⁽⁹⁾

Son yıllarda pelvik kitlelerin doppler ile incelenmesi over kanserinin erken tanısında yeni bir ufuk açmıştır. Bazı çalışmalarda, renkli akım Doppler USG (RDUSG)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir. Tümör nedeniyle oluşan yeni damarların tunica mediası yoktur. Yeni oluşan damarlar tümörün merkezindedir. Ancak tümörün periferinde mikroskopik arteriovenöz şantlar vardır. Tüm bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar. Tümör damarlarındaki akım yüksektir. Resistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nin 1 den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir.⁽¹⁰⁾ Transvajinal renkli Doppler USG ile malign over lezyonlarını saptayabilmenin duyarlılığı % 80-94 arasında değişmektedir.⁽¹¹⁾

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından 1981 yılında bulunmuş ve bu tarihten itibaren over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.⁽¹²⁾

Primer sitoredüktif cerrahi öncesi ve sonrasında alınan seri CA-125 değerleri %80-93 olguda klinik takipte, hastalığın progresyon, stabilizasyon ve regresyonda olması

ile korelasyon göstermektedir. CA-125, diğer noninvazif tekniklerle kıyaslandığında hastalık nüksünü ortalama üç ay kadar önce saptayabilmektedir.⁽¹³⁾

Adneksiyal kitlesi olan postmenapozal 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. CA-125 ultrason ile kombine edildiğinde veya seri olarak takip edildiğinde daha yüksek özgüllük elde edilebilir.⁽¹⁴⁾

Rutin pelvik muayenede overlerin değerlendirilmesi zor olabilir. Evre III ve IV over kanserli hastaların %17'sinin tanıdan 6 ay önce jinekolojik muayene oldukları ve bir özellik saptanmadığı bildirilmektedir.⁽¹¹⁾ Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000' dir.⁽¹⁵⁾ Over kanserinin ilk aşamada bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenopozal dönemde palpable over, kanserin belirtisi olabilir.⁽¹⁶⁾

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir. Fakat adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir.⁽¹⁷⁾ Ancak sağladıkları faydalar ve getirdikleri maliyet göz önüne alındığında bu yöntemlerin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında rutin olarak kullanımı kanıta dayalı tıp açısından önerilmemektedir.

Adneksiyal kitlelerin çok büyük bir çoğunluğu benignidir, bu nedenle preoperatif olarak hastanın ovaryan bir malignensi açısından yüksek riskli olup olmadığının belirlenmesi uygulanacak operatif prosedürün sınırlarının belirlenmesi için önemlidir. Benign ve malign tümörlerin ayırımı olguların tedavileri açısından önemlidir.

Bu gerçeklerin ışığında çalışmamızdaki amaç non-invazif ve rutin jinekoloji pratiğinde kullandığımız yöntemler olan USG, renkli akım doppler USG ve tümör markerları gibi biokimyasal parametreleri sistematik bir biçimde kullanarak maligniteye sahip hastaların ayırımını operasyon öncesi ve erken safhada saptayabilmektir. Bu sayede preoperatif hasta hazırlığı sırasında bölümler arası koordinasyon sağlanabilecek, uygulanacak insizyon şekli ve peroperatif frozen incelemesi önceden planlanabilecek ve uygulanan cerrahiden hastanın optimum fayda görmesi sağlanabilecektir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1 Adneksiyal Kitleler

Uterin adneksler overler, tuba uterinalar, ligamentum latum ve içerisindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilir. Ancak en sık ovaryan kökenli olmaktadır.⁽¹⁾

Jinekolojik malignitelerde en yüksek mortalite malign over tümörlerinde olmakla birlikte; bu tümörlerin de en sık formu olan kanserlerinde görülmektedir. Bu sebeple over kanserinin jinekolojik onkolojide özel bir yeri vardır.

Over kanseri meme, kolorektal, akciğer, uterus ve lösemi-lenfomadan sonra en sık görülen 6. malignite tipidir.⁽¹⁸⁾ Jinekolojik malignitelere bağlı ölümler arasında birinci sıradadır. Endometrium ve serviks kanserlerinin toplamından daha fazla ölüme neden olur.⁽¹⁹⁾

Over kanserinde, yaş histolojik tipe göre değişmektedir. Overin en sık görülen kanseri olan epitelyal kanserleri % 81 oranında postmenopozal dönemde görülür.⁽²⁰⁾ 40-44 yaş arasında 15,7/100000 sıklıkla görülürken, yaşla beraber insidans dramatik olarak artar. 50 yaşından sonra bu oran 35/100000 olur. En yüksek insidans, 65-85 yaşları arasındadır.⁽¹⁶⁾

Bir kadının yaşamı boyunca over kanserine yakalanma riski yaklaşık % 1.4'dür.⁽¹⁵⁾ Premenopozal dönemde epitelyal over tümörlerinin sadece %7'si malign iken postmenopozal dönemde malignite oranı %30'a çıkmaktadır.⁽²¹⁾

İnsidans açısından ülkeler arasında heterojen bir dağılım söz konusudur. Over kanseri; Japonya hariç gelişmiş Kuzey Avrupa ve Amerika ülkelerinde daha sık görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde over kanseri insidansı gelişmemiş ülkelere göre çok daha yüksektir.⁽²²⁾

Over kanserinin gerçek nedeni tam olarak bilinmemekle beraber; epidemiyolojik çalışmalar sonucunda risk faktörleri belirlenmiştir. Bu faktörler başlıca çevresel, endokrin, genetik ve diğer faktörler olarak sınıflanabilir. Bu faktörlerin çoğunluğu over kanseri gelişimini arttırıcı olmasına karşılık, bazıları önleyici niteliğe sahiptir. Bazı faktörlerin ise henüz sonuçları netleşmemiştir.⁽¹⁾

Yaş, ırk, nulliparite, infertilite, geçirilmiş endometrium veya meme kanseri ve over kanseri aile anamnezi bulunmasının invazif epitelyal over kanseri riskini artırdığı;

parite, oral kontraseptif kullanımı, laktasyon, tubal ligasyon ve histerektominin ise riski azalttığı anlaşılmıştır. Bazı faktörlerin risk üzerine etkisi ise tartışmalıdır. Menarş ve menopoz yaşı, infertilite tedavisinde kullanılan ilaçlar, östrojen replasman tedavisi, pudra kullanımı, diyetle ilgili özellikler, laktoz intoleransı, geçirilmiş kızamık ve diğer infeksiyöz hastalıklar tartışmalı risk faktörleri arasında yer almaktadır.⁽²³⁾

Over kanserinde %10 hastada genetik yatkınlıktan söz edilebilir. Bir kadının ömrü boyunca over kanser riski 1/70 iken, bir akraba etkilenmişse 1/20, iki akraba etkilenmişse bu risk 1/14'e çıkar.⁽²⁴⁾ Bu grup hastalarda kanser 10-15 yıl daha erken teşhis edilmektedir.^(24, 25)

Over kanseri multifaktöriyeldir. Bugüne kadar patogenezi aydınlatmaya çalışan üç hipotez ileri sürülmüştür.

A. Devamlı ovulasyon hipotezi

B. Gonadotropin hipotezi

C. Pelvik kontaminasyon hipotezi

A. Devamlı ovulasyon hipotezi: İlk kez 1971 yılında Fathalla ve arkadaşları tarafından ileri sürülmüştür. Bu teoriye göre sürekli ovulasyon, over epitelinde ovulasyon olan noktalarda rejenerasyon sırasında inklüzyon cisimlerine ve proliferasyona yol açarak mitotik aktivitede artışa neden olur. Değişik faktörlerin etkisiyle over kanseri gelişimine yol açabilir. Oral kontraseptif kullanımı ve paritenin riski azaltması bu teoriyi desteklemektedir.⁽²³⁾

B. Gonadotropin yüksekliği hipotezi: Overin sürekli yüksek düzeyde gonadotropinlere maruz kalması over kanseri riskini arttırmaktadır.^(26, 27) Eksojen gonadotropinler ile over kanseri arasında bir ilişkinin ortaya çıkması bu hipotezi desteklemektedir.⁽¹⁵⁾

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

Bu üç hipotez bilinen çoğu risk faktörünü açıklayabilme konusunda oldukça değerli olmakla birlikte, kalıtsal faktör gibi diğer bazı faktörlerin etki mekanizmaları tam olarak izah edilememiştir.

2.2 Adneksiyal Kitlelerin Sınıflanması

Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflanması **tablo1**'de izlenmektedir.

Tablo 1: Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması (28)

Adneksiyal Kitle	Jinekolojik Organ Kaynaklı	Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan
Neoplastik Olmayan	<u>Ovaryan</u> Fizyolojik kist Folikül kisti Korpus Luteum Teka-Lutein kisti Gebelik Luteomasi Polikistik over Enflamatuar kist <u>Ovaryan kaynaklı olmayan</u> Ektopik gebelik Konjenital anomali Embriyolojik kalıntı Tubal kaynaklı Pyosalpenks Hidrosalpenks	Apendiks absesi Divertiküloz Barsak-Omentum adezyonları Peritoneal kist Rektosigmoidde feçes Dolu mesane Pelvik böbrek Urakal kist Anterior sakral meningesel
Neoplastik	<u>Ovaryan</u> <u>Ovaryan kaynaklı olmayan</u> Leiomyoma Paraovaryan kist Endometriyal karsinom Tubal karsinom	<u>Karsinom</u> Sigmoid kolon kaynaklı Çekum kaynaklı Apendiks kaynaklı Mesane kaynaklı <u>Retroperitoneal neoplazm</u> <u>Presakral teratom</u>

Adneksiyal kitleler, kadın hayatının değişik dönemlerinde farklı sıklıkta gözlenmektedir. (Tablo 2)

Tablo 2: Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflanması ⁽²⁹⁾

Dönem	Adneksiyal Kitle (Sıklık sırasına göre)
Çocuk (0-10 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tümör
Pubertal (11-15 y)	1. Germ Hücreli Tümör
Adölesan (16-20 y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Matur Kistik teratom 4. Obstruktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 5. Epiteliyal Over Tümörleri
Reprodüktif	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 4. Epiteliyal Over Tümörleri
Premenopozal	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Epiteliyal Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal	1. Ovaryan Tümörler (Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümörü veya Enflamatuvar Hastalıkları 3. Metastazlar

2.2.1 Çocukluk ve Adölesan Dönemde Adneksiyal Kitleler

Adölesanlarda, çocuklara oranla malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matur kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda görülen ovaryan neoplazilerin %50'den fazlasını oluşturmaktadır. ⁽³⁰⁾

Bu dönemde gözlenen neoplazilerin %35'i maligndir. ⁽³⁰⁾ Dokuz yaştan küçük kızlarda görülen ovaryan neoplazmların yaklaşık %80'i malign olarak saptanmıştır. ^(31, 32) Malign tümörlerden ise en sık disgerminom görülmektedir. ⁽³³⁾

2.2.2 Reprodüktif Dönemde Adneksiyal Kitleler

A. Jinekolojik Organ Kaynaklı Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğu bu yaş grubunda görülmekle birlikte, çok büyük kısmı benignidir. Sıklıkla over kaynaklıdır. Bu dönemde adneksiyal kitle sıklığını saptamak, primer tedavi şeklinin cerrahi olmaması sebebiyle zordur. Kitleler uterus, over, tuba, barsak, mezenter, çekum ya da üriner sisteme ait olabilir.⁽²⁹⁾ Ayırıcı tanıda en önemli nokta kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayırıcı TVUSG çok önemli yer tutar. TVUSG, laparoskopi veya laparotomi öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir.

Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür. Hernandez ve ark'ı 30 yaş altı kadınlarda malignite görülme oranını %10 olarak bulmuşlar ve bunların düşük malignite potansiyelli olduklarını bildirmişlerdir.⁽³⁴⁾

Uterin Kitleler: Gebelik, uterusu büyüten sebepler arasında daima ilk olarak düşünülmelidir. Üreme çağında pelvik kitle ile gelen bir kadında gebelik tanısı kesinlikle ekarte edilmelidir. Uterusun en sık neoplazmi olan leiomyomlar sıklıkla submukozal, intramural veya subserozal yerleşimlidir. Ligamentum latum içinde, ince bir pedinkül ile uterusu tutunmuş olanlar, adneksiyal kitle olarak yanılıya yol açabilir.

Ovaryan Kitleler: Ovaryan kitlelerin 2/3'ü reprodüktif dönemde (20-44yaş) görülür.⁽³⁵⁾ Bunların %80-85'i benign olup 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir.⁽²⁹⁾ Koonings ve ark.'na göre reprodüktif dönemde, neoplastik ovaryan kitlelerden en sık matür kistik teratom görülmektedir. (50 yaş altı kadınlarda tüm benign tümörlerin %66'sı).⁽³⁶⁾ Epitelyal tümörler bu grubun %20'sini oluşturmaktadır. Matur kistik teratomların (dermoid kist) %80'den fazlası reprodüktif dönemde görülür ve ortalama yaş 30'dur.⁽³⁷⁾

Epitelyal tümörler yaşla birlikte artar ve en sık seröz kistadenom gözlenir. Seröz kistadenomlar %20-25 malign olurken genelde benignidir. Müsinöz kistadenomların %5-10'u maligndir. Malign kistik neoplazmlar sıklıkla seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

Overin benign solid tümörleri genellikle bağ dokusu kaynaklıdır (fibroma, tekoma veya Brenner tm. gibi) ve çeşitli boyutlarda olabilirler. Malign solid neoplazmlar

çoğunlukla ovaryan kistadenokarsinomlardır veya diğer bölgelerden olan metastatik tümörlerdir.⁽¹⁾

Overin gerçek bir neoplazmi takipte spontan olarak gerilemez. Bu benign lezyonların malign neoplazmların öncüsü olup olmadığı sorusu henüz tam olarak cevaplanmamıştır. Son 20 yılda ovaryan kistlere uygulanan cerrahi girişim insidansının artmasına rağmen ovaryan kanser insidansının azalmaması bu konuda daha çok çalışmanın gerekli olduğunu düşündürmektedir.

Tablo 3: Reprodüktif dönemde adneksiyal kitleler ⁽³⁸⁾

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

Tubal Kitleler: Genellikle enflamatuvar hastalıklara veya ektopik gebeliğe sekonder gelişir. Salpenjitin ilerlemesi ile birlikte overler de olaya dahil olur ve tuboovaryan abseler meydana gelir. Adneksiyal bölgede kistik bir kitle, ovaryan ya da tubal kaynaklı olmayabilir, bunun embriyolojik artıklardan da oluşabileceği unutulmamalıdır.

Paraovaryan kistler genellikle unilokulerdir ve aynı taraf over de çoğu olguda net olarak izlenmektedir.

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

B-Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan Adneksiyal Kitleler

GİS Kaynaklı Kitleler: Adneksiyal kitle ile en sık karışan GİS kaynaklı kitle, sigmoid kolon veya çekumda bulunan ve pelvik muayenede yumuşak, hareketli, tübüler kitle olarak palpe edilen fekal materyaldir. Divertikülit, apandisit ve periapendikuler abse, rejyonel enterit (Crohn hastalığı) gibi hastalıklar ayırıcı tanıda zorluklar yaratabilir. Kolorektal kanserler %60-70 solda, çekum kanseri sağda adneksiyal kitle olarak ortaya çıkabilir ve uygun radyolojik ve endoskopik incelemelerle tanıya gidilebilir.

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

2.2.3 Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler

Bu dönemdeki tüm adneksiyal kitleler dikkatle değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda overler küçülür ve sessiz hale gelir. Geç postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrayarak yaklaşık 1,5x1x0,5 cm boyutlarına gelir. Bu nedenle postmenopozal palpabl over varlığı altta yatan malign neoplaziyi düşündürmelidir. Sıklıkla benign bir ovaryan neoplazi görülmektedir; bu lezyonlar arasında da en sık fibrom veya Brenner tümörü görülür. (39)

Nardo ve ark'ı; 226 postmenopozal olguda 5 cm'den küçük persistan uniloküler over kistlerini 5 yıl boyunca izlemiş ve bunların değişmeden kaldıklarını, serum CA-125 seviyelerinde bir değişme olmadığı sürece takip edilebileceğini bildirmişlerdir.⁽⁴⁰⁾ Shalev ve ark'ı, kompleks kisti olmayan ve CA-125 seviyeleri normal 55 hastayı operatif laparoskopi ile tedavi etmişler ve hepsini benign bulmuşlardır. Aynı süre içinde kompleks kisti olan ve CA-125 seviyesi yükselmiş 75 hastaya laparotomi uygulanmış, bunların 23'ünde malign lezyon bulunmuştur.⁽⁴¹⁾ Bu çalışmalar sonucunda postmenopozal kist büyüklüğü malignite potansiyelinin belirlenmesinde önemli bir belirteç olarak bulunmuştur. Postmenopozal kadınlarda 5 cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5 cm çapın üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali yüksektir.⁽³⁹⁾ Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında asit izlenmesi halinde malignite düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125, postmenopozal hastalarda USG ve klinikle birlikte değerlendirilince sensitif bir test olarak kabul edilmelidir. BT ve MRI, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır.⁽³⁹⁾

2.3 Benign Ovaryan Kitleler

Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması **Tablo 4'**de izlenmektedir.

I. Nonneoplastik Ovaryan Kitleler

A. Fonksiyonel Over Kistleri: Overin benign nonneoplastik kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta folikül kisti, korpus luteum ve teka-lutein kistleri bulunmaktadır.

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

Korpus Luteum: Korpus luteum boyutunun 3 cm'yi geçmesiyle kist adını alır. Hassas gebelik testlerinden önce adet gecikmesi, adneksiyal kitle ve ağrı triadı ile tanımlanan, ayırıcı tanıda ektopik gebelikten ayırt edilmesi gereken Halban sendromu'na yol açmaktadır

Tablo 4: Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması (29)

Benign Ovaryan Kitleler		
<i>Neoplastik Olmayan Kitleler</i>	Fonksiyonel Kistler	*Folikül Kisti *Korpus Luteum *Teka Lutein Kisti
	Hiperplaziler	*Polikistik Over Sendromu (PKOS) *Hipertekozis *Gebelik Luteoması
	Diğer	*Endometriyozis *Tubo Ovaryan Abse veya Kompleksi *Germinal İnklüzyon Kistleri (Walthard) *Ektopik Gebelik *Paraovaryan Kistler *Peritoneal İnklüzyonlar
<i>Neoplastik Kitleler</i>		*Germ Hücreli Tümörler - Benign (Matür) Kistik Teratom - Diğer *Epitelyal Tümörler - Seröz Kistadenom - Müsinöz Kistadenom - Endometriyoid Tümör - Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör - Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör - Kistadenofibrom * Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler - Fibrom - Tekom - Hilus Hücreli Tümör

B. Hiperplaziler

Polikistik Over Sendromu (PKOS): İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve

obezitedir. Overler çift taraflı olarak normalin 2-5 katı kadar büyüktür ve yüzeylelerinde genellikle çapları 1 cm'yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur.

Hipertekozis: Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu gelişmektedir. Kitleler en fazla 7 cm çapına ulaşır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır ve bu nedenle solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır.⁽⁴²⁾

Gebelik Luteoması: Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır. Bazen 20 cm çapına kadar ulaşabilir, ancak gebeliğin sona ermesi ile gerilemektedir.⁽⁴³⁾

Endometriyozis: Endometriyal dokunun uterus dışındaki bir dokuda yer alması olarak tanımlanır. Endometriyal doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içleri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur.⁽⁴⁴⁾ En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak birkaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tubo-ovaryan anatomiye bozan endometriyotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır.

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

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

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

Paraovaryan Kistler: Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir.⁽⁴⁵⁾ Paraovaryan tümörlerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir.⁽⁴⁶⁾

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

II. Neoplastik Ovaryan Kitleler

1. Epitelyal Tümörler

Benign ovaryan neoplazilerin %60-80'ini oluşturmaktadırlar.

A. Kistadenomlar

Overin en sık görülen benign epitelyal tümörleridir. En sık postmenopozal dönemde görülmelerine karşın reproduktif dönemde de görülebilirler.⁽³⁸⁾

Seröz Kistadenom: Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar. %20-50 bilateraldir. Ortalama çapları 5-15 cm kadardır, ancak nadiren de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. %10-30 olguda kistin iç ya da dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde bilateral olup malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immunolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (Psammoma cisimcikleri) oluşur. Bazı araştırmacılar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu öne sürmektedir.⁽⁴³⁾

Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır. Tedavide konservatif yol tercih edilir, ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine hemoraji varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

Müsinöz Kistadenom: Benign ovaryan neoplazilerinin %20-30'unu oluştururlar. Seröz tümörlere göre daha az oranda bilateraldir (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlara ulaşırlar. İnsanda oluşabilen en büyük kistik yapıdır. Ortalama çapı 15-30 cm'dir, ancak 50 cm çapa kadar ulaşabilirler. Genellikle multilokuler, ince septalar içeren, içleri berrak ve visköz sıvı ile dolu kitlelerdir. Nadiren malign olurlar.⁽¹⁾

B. Endometriyoid Tümör

Endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometriyoid adenofibromadır. Tamamına yakını maligndir. Yaklaşık %25-30 oranında bilateraldir. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve hastaların %15-30'unda primer tümörden bağımsız olarak bir endometrium kanseri vardır. Sonografide, solid komponentleri belirgin kompleks bir kitle

veya papiller projeksiyonlu kistik bir lezyon şeklindedir. Kompleks görünüm, nekroz veya hemorajiye bağlıdır.

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

Benign formları oldukça nadirdir. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzer ve endometriyoid tümörler gibi patoloji spesmenlerinde tanımlanan bir tümördür. Sonografide, kistik ya da solid olabilen, nonspesifik kompleks bir kitle olarak görülür.

D. Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda bilateraldir. Nadiren maligndir. Boyutları genellikle küçüktür ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir. Genellikle solid yapıdadır. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir.⁽⁴³⁾

2. Seks Kord – Stroma Kaynaklı Tümörler

A. Fibroma

Overdeki stromal hücrenin farklılaşması kollajen üreten fibroblast yönünde olursa fibroma, steroid hormon üreten teka hücresi yönünde olursa tekoma adını alır. Tüm over tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır ve %2-10 oranında bilateral olur. Sert ve solid yapıda olan bu tümörlerin boyutları genellikle küçüktür, ancak 15-20 cm çaplarına da ulaşabilir.

B. Tekoma

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

C. Hilus Hücreli Tümörler

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

3. Germ Hücreli Tümörler

A. Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matur kistik teratom, tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır.⁽⁴⁷⁾ Matür kistik teratomların %80'den fazlası reproduktif dönemde, ortalama 30 yaşlarında görülür.⁽³⁷⁾ Koonings ve ark'ına göre bu dönemde en sık gözlenen neoplastik over tümörüdür.⁽³⁶⁾ Genellikle 10-15 cm

çaplarındadır ve %10-15 bilateraldir. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign ya da malign olarak sınıflanır. Malignite oranı %1-3 tür ve eğer malign ise bu tümör genelde epidermoid karsinom, nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur.⁽⁴³⁾

B. Monodermal Teratomlar

Bu tümörlerde tek bir doku dominant olarak bulunmaktadır.

Struma Ovarii: Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir (kistik teratomların %1'i). Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir.⁽⁴⁸⁾

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

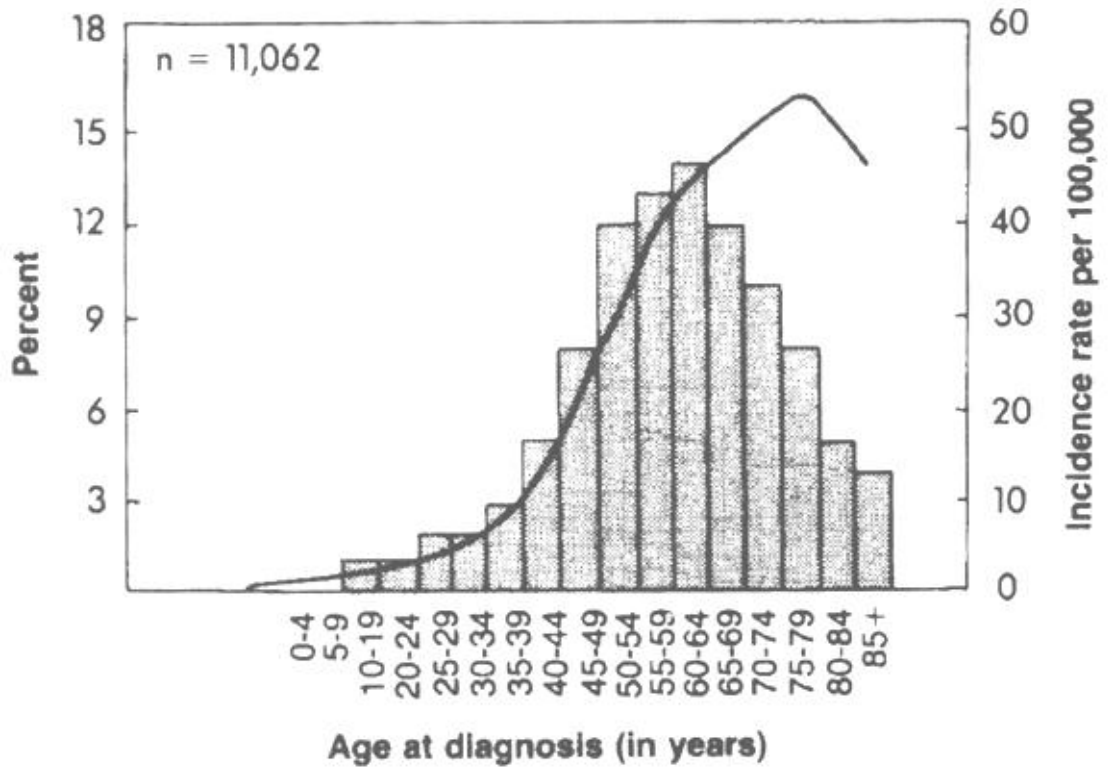
2.4 Malign Ovaryan Kitleler

Gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir.⁽⁴⁹⁾ Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir.⁽⁵⁰⁾

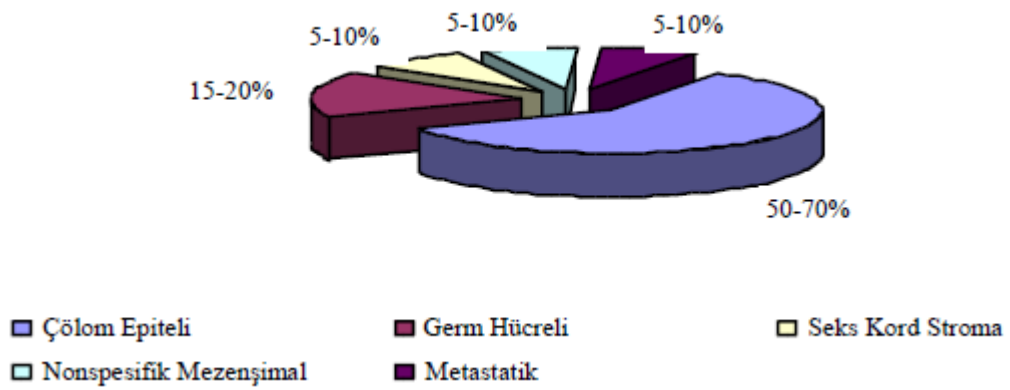
Yenidoğan bir kız çocuğunun yaşam boyu over kanserinden etkilenme riski 1/70'dir (%1,4) ve bu oran ilerleyen yaşla birlikte artmaktadır.⁽⁵¹⁾

Over kanserinin yaşa özgü insidans hızı şekil 1'de görüldüğü gibi yaşla birlikte artmaktadır. 20'li yaşlarda 2/100000; 40-44'lu yaşlarda 15,7/100000; en yüksek değere ise 75-79'lu yaşlarda ulaşmaktadır (54/100000 kadın).⁽⁵²⁾

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organdır. Bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır. (tablo 5 ve şekil 2)



Şekil 1. Yaş aralıklarına göre over kanserinin insidansı



Şekil 2. Malign over tumörlerinin dağılımı

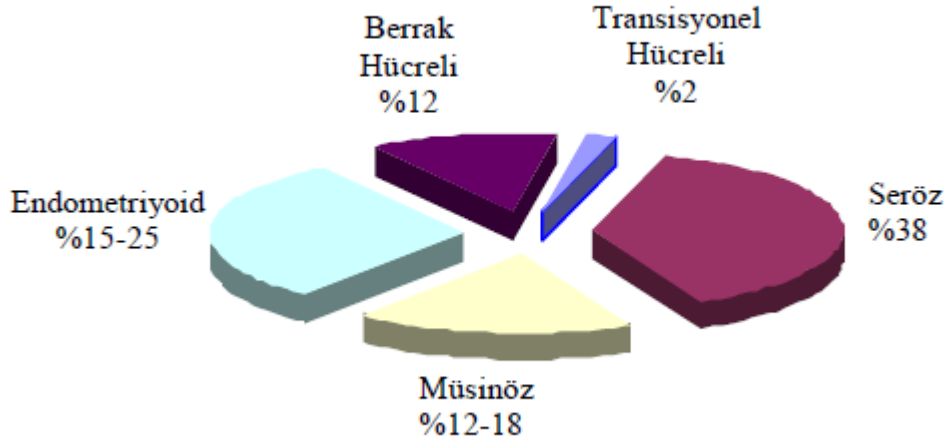
Tablo 5:Over kanserlerinin histopatolojik sınıflaması ⁽⁵³⁾

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

I. Malign Epitelyal Over Tümörleri

Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır. Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çöломik epitelyum kaynaklıdır. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu indiferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara farklılaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir.

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



Şekil 3. Malign epitelyal over tümörlerinin dağılımı

A . Seröz Epitelyal Over Kanseri:

En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptir. 50-60 yaşlarında sık görülür ve %40-60 bilateraldir. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovaryan yayılım mevcuttur.⁽⁵³⁾ Tümörlerin %50'sinden fazlası 15 cm çapı aşar.

Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer hemorajik, nekroze, kist cidarına invazyon ve çevre dokulara adezyonlar gösteren kistik yapılar şeklindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur.

Mikroskopik olarak hücreler endosalpingeal epitele benzemektedir. Olguların %80'i Psammoma cisimcikleri içermektedir ve bu cisimcikler iyi prognozla ilişkilidirler.

B. Müsinöz Epitelyal Over Kanseri

Epitelyal tümörlerin üçüncü sıklıkta görüleni olup over neoplazmalarının %12-18'ini oluştururlar. Mukus salgılayan hücrelerden ibaret epiteli ile içerik açısından seröz tümörlerden ayrılır. Seröz tümörlere benzer yaş dağılımı gösterirler. Seröz tümörlere göre daha az oranda bilateraldir (%5-10), ancak çok daha büyük boyutlara ulaşırlar.^(54, 55) Ortalama çapları 15-30 cm.dir, ancak çok daha büyük çaplara ulaşabilirler.

Müsinöz kistadenokarsinomlar, kistadenomların görünümünden daha komplike olup sonografide genellikle papiller projeksiyonlar ve ekojen materyal içeren, büyük, multiloküle, kistik kitleler şeklinedirler.

Bazen, müsinöz kistin rüptürü veya tümör parçalarının implantasyonu ya da bu iki faktörün kombinasyonu ile, müsinöz içerik batın içine yayılır. Buna psödomiksoma peritonei adı verilir. Sonografide, aside benzer şekilde görülebilir veya sıvı içinde septasyonlar içerebilir. (56, 57)

C . Endometriyoid Epitelyal Over Kanseri:

Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). Tümör %30-50 bilateraldir. Histolojik olarak endometriyal adenokarsinoma benzer ve olguların %20-30'unda primer endometriyal kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında büyük zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometriyal adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır.

Ayırıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometriyum endometriyoid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80 iken, ovaryan endometriyoid kanserlerin endometriyum metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur. (58) Seyrek olarak endometriyoid kanser endometriyozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir. (53)

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

Tüm over kanserlerinin %10'unu oluşturur, %40 oranında bilateraldir. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebilirler. Hiperkalsemi ve endometriyozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir. (59)

E . Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri:

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür.

Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez. Daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir. (59)

F . Mikst Tümörler:

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

G . Az Diferansiye Tümörler:

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

II. Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur. Primer over tümörleri içerisinde epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler (%15-20) . %3-5 oranında maligndir. Erken evrede yakalanmakta ve sıklıkla tanı anında tek overle sınırlı bulunmaktadır. Ortalama görülme yaşı 19 ve zirve insidansı 20'li yaşlardır.

Tablo 6: Ovaryan germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması (60)

I.Disgerminom
II.Teratoma
1.İmmatür
2.Matür
a.Solid
b.Kistik
-Dermoid Kist(Matür kistik teratom)
-Malign dönüşüm gösteren matür kistik teratom
III.Endodermal sinüs Tümörü
IV.Embriyonel Karsinom
V.Polioembriyom
VI.Koryokarsinom
VII.Mikst Formlar

A . Disgerminom:

Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilselerse de olguların %75'i erken reproduktif kadınlardır. 10-30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır.⁽⁶⁰⁾ Gebelikte, seröz borderline tümörler ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir.⁽⁶¹⁾

Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatur teratom veya endodermal sinus tümörleriyle birlikte olabilir ve bu olgularda prognozu daha malign olan diğer germ hücreli komponent belirler.

%10-20 oranında bilateral olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik olark karşı overde de tutulum vardır.⁽⁶¹⁾

Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum β -HCG ve LDH seviyeleri yükselebilir. Olguların çoğunluğu tanı anında evre Ia olup, %10-15'i evre Ib dir. Ancak %15-20'si ileri evre olarak saptanır.

B . Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü:

Germ hücreli tümörler içerisinde % 22'lik oranla 2. en sık tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Bilateral olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgu varlığında, olguların ileri evrede saptanır.

Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir. Saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümör, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. İstisnalar dışında tanıda ve daha sonra takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Olguların %71'i evre I, %6'sı evre II ve %23'u evre III'tedir.⁽⁶²⁾

C . Embriyonel Karsinom:

Overden kaynaklanan en malign tümör olup malign germ hücreli over tümörlerinin %4'ünü oluşturmaktadır. Ortalama görülme yaşı 15'tir. Tümörün primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı, gelişiminin muhtemelen embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce olduğu düşünülmektedir. Saf formları

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

D . Poliembriyom:

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

E . Koryokarsinom:

Nadir görülür ve oldukça maligndir. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır.

Primer ovaryan koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. β -HCG salgılar.

F . İmmatür Teratom:

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm ovaryan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar. (60)

Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden azı bilateraldir. Ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre grade 1'den 3'e kadar sınıflanırlar.

G . Mikst Germ Hücreli Tümörler:

Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminomdur. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinus tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler. (63)

H . Gonadoblastom:

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

III. Seks Kord – Stroma Kaynaklı Malign Tümörler

Tüm over malignitelerinin %5-8'ini oluştururlar. Seks kordlarından, over stroma ve mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler, female hücre (granüloza ve teka) ve male hücre (sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar. Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak östrojen, progesteron, kortizol gibi steroid hormon sentezleri ile karakterize, büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyelli veya benign olma oranı yüksek, prognozu iyi olan fonksiyonel ovaryan neoplazilerdir. (tablo 7)

Tablo 7:Seks Kord Stromal Tümörlerin Histolojik Sınıflaması (64)

<p>I. Granüloza Stromal Hücreli Tümörler</p> <p>A. Granüloza Hücreli Tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Erişkin tip - Juvenil tip <p>B. Tekoma - Fibroma grubu tümörler</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tekoma - Fibroma / Fibrosarkoma - Sınıflandırılmayan <p>II. Sertoli – Leydig hücreli Tümörler</p> <p>A. İyi Diferansiye</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sertoli Hücreli Tümörler - Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler - Leydig Hücreli Tümörler <p>B. Orta Derecede Diferansiye</p> <p>C. Az Diferansiye (Sarkomatoid)</p> <p>D. Heterolog eleman ile birlikte</p> <p>III. Gynandroblastom.</p>

A . Granüloza Hücreli Tümörler

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

A1. Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Granüloza hücreli tümörlerin %95'ini oluştururlar. Tümör çapı birkaç mm'den 20 cm'ye kadar değişebilir. Solid kıvamdadır ve %5-8 oranında bilateral olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır. (Call Exner cisimciği) Genellikle ilk tanı anında evre I tümörlerdir.

A2. Juvenil Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Genellikle premenarşal dönemde görülürler ve izoseksüel puberte prekoks ile birlikte dirler. Solid kıvamdadırlar ve genellikle boyutları 10 cm'den büyüktür. Olguların çoğu evre I'dedir.

B . Sertoli Hücreli Tümörler

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

C . Leydig Hücreli Tümörler

Oldukça nadirdir ve %80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya nonfonksiyoneldirler.⁽⁶⁴⁾ Her yaşta görülebilirler ancak postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanırlar. Genellikle unilateral ve 5cm'den küçük tümörlerdir.

D . Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler

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

IV. Metastatik Tümörler

Tüm over tümörleri içerisinde %5-30 oranında görülürler ve %75 oranında bilateraldir. Overe metastaz, genellikle komşu organlardan doğrudan, hematojen, lenfatik ve transperitoneal yayılım ile olur.

Primer tümör, genital kaynaklı (tuba uterina, endometriyum, serviks, vulva, vajen) olabileceği gibi ekstragenital kaynaklı da olabilir. Bunların başında kolon kanserleri, meme, mide ve apendiks tümörleri gelir.

Gastrointestinal (GİS) kaynaklı, nonneoplastik selluler stroma içerisinde yer alan taşlı yüzük görünümü içeren karsinomlar Krukenberg tümörü olarak isimlendirilir.

Metastatik over kanserlerinin %50'si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaştaki kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

2.5 Prognostik Faktörler

Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir.⁽⁶⁵⁾

Tablo 8: Over kanserlerinde prognostik faktörler ⁽⁵⁹⁾

-Evre ⁽⁶⁶⁾
-Grade ⁽⁶⁷⁾
-Tümör özellikleri
*Histolojik tip (Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler için) ⁽⁶⁶⁾
*DNA ploidi ^(68, 69)
*p53 over ekspresyonu ⁽⁷⁰⁾
*BRCA1 mutasyon taşıyıcıları
-Hasta özellikleri
*Yaş
*Reziduel hastalık volümü ^(65, 71, 72)
-Kemoterapiye verilen yanıt
- “Second look” laparotomi sonucu
-Preoperatif CA-125 seviyesi ⁽⁷³⁾

Over kanserinde “overall” sağkalım %40’dır. ⁽⁷⁴⁾ Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir. ⁽⁶⁶⁾ Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)’nun 1988’de önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. (tablo 9)

Tümör grade’i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir. ⁽⁶⁷⁾ Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir ve bu tiplerde ise prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür. ⁽⁶⁶⁾

Primer sitoredüktif cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılabilen olgularda (1-2 cm rezidüel tümör) prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir. Rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedefdir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir. ^(71, 72)

Tablo 9: Over kanseri evrelendirme sistemi (FIGO 1988) ⁽⁶⁵⁾

FIGO		TNM
Primer tümör varlığı değerlendirilemedi		TX
0	Primer tümör varlığına kanıt yok	T0
I	Primer tümör overe sınırlıdır.	T1
IA	Tümör bir overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt	T1a
IB	Tümör iki overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül (ler) intakt	T1b
IC*	Tümör Evre IA ya da IB, ancak bir / iki over yüzeyinde; ya da kapsül rüptüre; yada malign hücre içeren assit var; yada peritoneal lavaj pozitif.	T1c
II	Tümör bir ya da iki overi etkilemiş, pelvik yayılım var	T2
IIA	Uterus ve/ya da tubalar etkilenmiş ve/ya da bunlara metastaz var.	T2a
IIB	Diğer pelvik organlara yayılım var.	T2b
IIC*	* Tümör Evre IIA ya da IIB, ancak bir / iki over yüzeyinde; ya da kapsül(ler) rüptüre; ya da malign hücre içeren assit var; ya da peritoneal lavaj pozitif	T2c
III	Tümör bir ya da iki overi etkilemiş, pelvis dışında retroperitoneal implantlar var ve/ya da pozitif retroperitoneal ya da inguinal lenf nodu. Yüzeysel karaciğer metastazı Evre III kabul edilir. Tümör gerçek pelviste sınırlı, ancak histolojik olarak gösterilmiş ince barsak ya da omentuma malign yayılım	T3 ve/ya da N1
IIIA	Tümör gerçek pelviste sınırlı, negatif lenf nodu, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyine mikroskopik yayılım	T3a
IIIB	Tümör bir ya da iki overde, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyinde çapı 2 cm' yi geçmeyen implantlar var. Lenf nodu negatif	T3b
IIIC*	Abdominal implantların çapı > 2 cm ve/ya da pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nodu.	T3c ve/ya da N1
IV	Tümör bir ya da iki overde, uzak metastaz var. Sitolojik test pozitif bulunan plevral effüzyon Evre IV olarak sınıflandırılır. Parenkimal karaciğer metastazları Evre IV'dür	M1
*Evre Ic ya da Iic' de, değişik kriterlerin prognoz üzerine etkisinin araştırılabilmesi için, kapsülün rüptür şekli ve malign hücrelerin nasıl elde edildiğinin bilinmesinde yarar vardır: kapsül rüptüre; (1) kendiliğinden ya da (2) cerrah tarafından rüptüre ve malign hücrelerin elde edilişi: (1) peritoneal lavaj ya da (2) assit.		

2.6 Adneksiyal Kitlelerde Tanı

2.6.1 Öykü ve Pelvik Muayene

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

2.6.2 Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri tümör varlığında tespit edilebilen biyokimyasal maddelerdir. Genel olarak ya tümörün kendi tarafından ya da kanser hücrelerinin etkisi ile normal hücrelerden salınmaktadır.⁽⁷⁵⁾ Belirtecin kana verilebilmesi için hücre nekrozu ile parçalanmış hücreden damar sistemine sızması veya hücre membran geçirgenliğinin bozulmuş olması gerekmektedir.

İlk bulunan tümör belirteci 1847 yılında, bir immünoglobulin hafif zinciri olan Bence-Jones proteindir.⁽⁷⁶⁾

Genel olarak tümör belirteçleri tümöre özgü (tumor specific) veya tümör varlığında ortaya çıkan (tumor associated) olmak üzere iki tiptir. Ancak bugüne kadar sadece tek bir tümöre özgü olan bir tümör belirteci bulunamamıştır. Tümör belirteçlerinin büyük kısmı, tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilgilidir.⁽⁷⁷⁾

Tümör belirteçlerinin kandaki seviyeleri; mevcut tümör hücrelerinin sayısı, hücrenin tümör belirtecini sentezlediği yer, belirtecin sentez hızı, belirtecin metabolizması ve kan dolaşımına katılan belirtecin yarılanma ömrü, miktarı ve yapısı ile ilişkilidir.

İdeal bir tümör belirteci sadece tümör tarafından salgılanmalı ve vücut sıvılarında kolaylıkla saptanabilmelidir. Tümör büyümesini erken evrede saptayabilmeli ve benign patolojilerle karışmasını önleyecek sensitivite ve spesifiteye sahip olmalıdır. Tümör belirtecinin düzeyi radyoterapi, kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrasında hastalığın verdiği cevapla uyum göstermelidir. Erken evrede olup nüks açısından yüksek riskli

hastaları belirleyebilmelidir. Tümör belirteci ile taranan kanser için ideal bir tedavi yöntemi var olmalıdır. Maliyetin ve tekniğin ucuz ve kolay olması gereklidir.

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından suprafizyolojik düzeylerde üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut dokularında kantitatif ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin veya protein yapısındaki maddelerdir.

İdeal tümör belirteci o tümör için spesifik olmalı, minimum yalancı pozitif ve yalancı negatif değerlere sahip olmalı, hastalığın boyutunu yani yaygınlığını ve tedaviye cevabı gösterebilir olmalıdır. Bu kriterlere dayanarak β -HCG ve AFP'nin sırası ile trofoblastik tümörler ve endodermal sinüs tümörü için ideal tümör belirteçleri olduğunu belirtmek doğru olur. Bununla birlikte bu tümörlerin jinekolojik tümörlerin sadece az bir kısmını oluşturduğu bilinmektedir.⁽⁷⁸⁾

Bütün diagnostik testler gibi, tümör belirteçleri de klinik durumlarda klinisyene diğer bulgu ve test sonuçları ile birlikte yardımcı olan testlerdir.

Tümör belirteci sonuçları tanı, tedavi ve takip ile ilgili önemli klinik kararlar alınması gerekebilir. Risk belirlenmesi, erken kanser taraması, tanının kesinleştirilmesi, prognoz belirlenmesi, tedavi seçimi ve hastalık rekürrensi ya da progresyonu için takip aşamasında tümör belirteçleri kullanılır.

Tümör belirteçleri sonuçları değerlendirilirken uygun referans aralıkları bilinmelidir. Tedavi öncesi değeri bilinmelidir. Referans aralığı içerisindeki artışlar anlamlı olabilir. Ölçümler arasında ne kadar değişimin önemli olduğu bilinmelidir. Genellikle %25' i geçen değişiklikler önem taşımakta ise de bu konudaki çalışmalar sürmektedir. Tümör belirteçlerinin yarı ömürleri bilinmelidir ve eski sonuçlarla birlikte değerlendirme yapılması daha doğru olacaktır. Fizyopatolojik olaylara dikkat edilmelidir.

Örneğin; CA-125 menstruasyon sırasında ölçülmemelidir, 2 ile 3 kata varan artışlar görülebilir. Yine benign patolojik süreçlere örnek olarak kolestazın CA19-9 düzeylerini belirgin olarak yükseltebileceği verilebilir. Tümör belirteçleri sonuçlarının yanlış rapor edilmesi veya yanlış çalışılması, diğer pek çok laboratuvar testine göre hastalarda daha çok alarm etkisi yaratır. Akreditasyonu yapılmış, sürekli kendini kontrol eden ve yenileyen laboratuvarla çalışılmalıdır.

A. CA-125

CA-125 ilk olarak Bast tarafından gösterilmiş fare immunglobulin-1 monoklonal antikoru olup epitelyal over kanseri hücrelerine karşı gösterilmiştir. Çoklu CA-125 belirteçleri 200000 Dalton'dan büyük müssin benzeri glikoproteinlerdir. Bu antijenin ekspresyonu yetişkinlerde çöloomik epitelyumden köken alan dokularda görülmektedir. Bu dokular plevra, perikard ve peritonun mezotelyal epiteli, fallop tüpleri, endometrium ve endoserviksın epitelyal bileşenleri şeklindedir.

CA-125 yetişkinlerde veya fetüde overlerde bulunmamaktadır. Markerlar ise müsınöz tipde daha az olarak epitelyal over kanserlerinin %80'inde eksprese edilmektedir. CA-125 monoklonal antikor OC-125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinantıdır. Tekrarlayan çabalara rağmen bu molekülü kodlayan gen klonlanamamıştır. En fazla konsantrasyonu tümör hücre yüzeyindedir. Her ne kadar bu belirteçlerin serum seviyeleri ileri derecede over kanseri hastalarının %80'nde yüksek (>35 U/ml) ise de, klinik olarak saptanmış evre 1 over kanseri hastalarının %25 ile %50'si arasında yüksek değerlere rastlanılır.

Çalışmalar CA-125 değerinin over kanserinin prediktivitesi açısından yükselen trendinin tek bir yüksek değerinden daha anlamlı olduğunu göstermiştir. Tarama metodu olarak değeri erken evrelerde over kanserini tespit edememesinden dolayı sınırlıdır.⁽⁷⁹⁾ Ek olarak serum CA-125 değerlerindeki yükselme endometriomalar, overin inflamatuvar hastalıkları ve seröz kistadenomlar gibi benign over tümörlerinde de görülmektedir. Bu belirteçler ayrıca pankreas, kolon, mide, meme, akciğer gibi jinekolojik kökenli olmayan kanserlerde de yükselmektedir.⁽⁸⁰⁾ Ayrıca CA-125 nin tarama testlerinde kullanımının giderek azalmasında CA-125 değerinin endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık ve gebelik gibi birçok benign durumda yükselmesi etkili olmuştur. (tablo 10)

Yapılan bir çalışmada cerrahi sonrası over karsinomu tanısı konulan 101 hastanın %82'sinde yükselmiş CA-125 serum düzeyleri tespit edildi. Aynı çalışmada sağlıklı kadınların %1 de CA-125 yüksekti.⁽⁹⁵⁾ Bu antijen over karsinomu için spesifik değildir. Akciğer, meme, pankreas ve kolorektal kanserlerin %29'unda yüksekti. Yüksek CA-125 seviyelerine endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, ovaryan kistler, akut pankreatit, siroz gibi peritoneal inflamasyon yapan nedenler ve birinci trimester gebelik gibi benign nedenlerle rastlanmaktadır.^(80, 96, 97)

Epitelyal over kanseri olan hastalarda artan veya azalan CA-125 seviyeleri hastaların %90'ndan fazla bir kısmında hastalık aktivitesi ile korelasyon göstermiştir.

Tablo 10: CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar ⁽⁸¹⁾

Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik Olmayan Nedenler
Malignite dışı durumlar	
Akut PID Adenomyozis Benign ovaryan neoplaziler Endometriozis(%54)* Fonksiyonel over kisti Meigs sendromu Ovaryan hiperstimulasyon Açıklanamayan infertilite Myoma uteri(%4)* Gebeliğin ilk 12 haftası(%16)*	Akut hepatit Akut pankreatit Kronik karaciğer hastalığı Siroz (%70)* Kolit Konjestif kalp yetmezliği Kontrolsüz diabet Divertikülit Mezotelyoma, Malignite dışı asit Perikardit(%70)* Pnömoni Poliarteritis nodoza(PAN) Postoperatif ödem Renal hastalık Sistemik lupus eritematozus(SLE)
Malign durumlar	
Endometrium kanseri	Akciğer, karaciğer, meme, kolorektal, pankreas kanserleri Plevra ve periton metastazları

*Parantez içerisinde CA-125'in >35 saptanma yüzdeleri verilmiştir.

Niloff ve ark. bir çalışmasında CA-125 seviyeleri 35 U/ml ve altına indiği takdirde ikinci bakış laparotomi sonuçlarının 36 hastanın 14'ünde negatif olduğunu göstermiştir ve hiçbir hastada 1 cm üzerinde kitle saptanmamıştır.⁽⁸²⁾ Müteakip ölçümlerde yüksek olarak saptanan CA 125 değerleri persistan hastalığı göstermektedir. Hastalık rekürrensi öncesinde %85 hastada CA-125 seviyesinde artış görülmektedir. Artmış CA-125 seviyelerinin ortalama 5 ay (1-14 ay) olmak üzere rekürrens tanısından önce yükselme gösterdiği literatürde bildirilmiştir. CA-125 seviyelerinin hepatosellüler hastalıkta ve kronik peritonitte de yükselmesi önemli olmakla birlikte bu durum CA-125' in over kanseri monitarizasyonundaki değerini etkilememektedir.⁽⁸³⁾

Over kanserinde preoperatif serum CA-125 değerinin prognostik değeri ve erken postoperatif dönemde CA-125 düzeyinde azalma ile rezidü tümör boyutu ilişkisi tartışmalıdır.⁽⁸⁴⁾ Cerrahi sitoredüksiyon ve asit drenajı CA-125 seviyesini azaltırken, peritoneal hasar ve cerrahi işlem CA-125 seviyesini artırmaktadır.

Makar ve arkadaşlarının 687 invaziv epitelyal over kanserli hastada yaptıkları bir çalışmada, preoperatif CA-125 seviyesinin bağımsız prognostik bir faktör olmadığı, ancak postoperatif CA-125 (sınır değer >65U/ml) seviyesinin bağımsız bir prognostik faktör olduğu öne sürülmüştür.⁽⁸⁵⁾ Geisler ve arkadaşları ise yüksek preoperatif CA-125 seviyesinin sağkalım süresini azalttığını belirtmişlerdir.⁽⁸⁶⁾

Nagele ve arkadaşları ise preoperatif CA-125 serum düzeyinin >65U/ml olmasının, preoperatif CA-125 serum düzeyini <65U/ml olmasına göre over kanserine bağlı ölüm riskini 6.37 kat artırdığını belirtmişlerdir.⁽⁸⁷⁾ Preoperatif CA-125 seviyelerinin optimal sitoredüksiyonu öngörebileceği öne sürülmüştür. Preoperatif CA-125 serum düzeyi <500 U/ml olan hastalarda optimal sitoredüksiyon oranları %73 iken, 500 U/ml'nin üstünde olan hastalarda %22'dir.^(88, 89)

Kemoterapi sırasında serum CA-125 değişimi prognoz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresi tek başına bir prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Kemoterapi sırasında düşüş hızı kemoterapiye yanıt ve sağkalım ile yakından ilişkilidir.⁽⁸⁴⁾ Kemoterapi öncesi CA-125 değeri ve kemoterapi sırasında CA-125'in yarılanma süresinin, prognostik değerinin araştırıldığı bir çalışmada, kemoterapi öncesi CA-125 seviyesinin prognostik değeri olmadığı ancak kemoterapi sırasında CA-125 yarılanma süresi >20gün olan hastaların, CA-125 yarılanma süresi < 20

gün olan hastalara oranla 3.2 kat artmış progresyon oranına sahip olduğu belirtilmiştir.⁽⁹⁰⁾ Üç kemoterapi kürü sonrası yükselen CA -125 seviyesi kötü prognozla ilişkilidir.⁽⁹¹⁾

Gadducci ve arkadaşları, 71 ileri evre epitelyal over kanseri hastası üzerinde yaptıkları retrospektif bir çalışmada, başlangıç sitoredüktif cerrahi sonrası paclitaxel/platinum bazlı kemoterapi alan hastalarda CA-125 yarı ömrünün, kemoterapiye yanıt, hastalıksız sağkalım ve tüm sağkalıma etkisini araştırmışlardır.⁽⁹²⁾ Kemoterapinin ilk siklusu öncesi CA-125 >35U/ml olan hastalarda, CA -125 yarılanma süresi <14 gün ise, daha uzun yarılanma süresi olan hastalara göre; 3,3 kat daha fazla tedaviye tam yanıt şansı ve 3,1 kat daha az ölme riski olduğunu bildirmişlerdir. İlk kür kemoterapiden sonra CA125 düzeyinde %30 azalma, üçüncü kürden sonra da negatifleşme ideal kemoterapi yanıtı olarak kabul edilmektedir.⁽⁹³⁾ Bu nedenle kemoterapiye başlamadan önce, periyodik olarak kemoterapiler sırasında ve ikinci bakış cerrahisinden hemen önce CA -125 düzeyi belirlenmelidir.

CA-125 düzeyindeki değişimler; olguların %87-94'ünde over kanserinin regresyon, stabilite ve progresyonuyla koreledir.⁽⁹³⁾ İkinci bakış cerrahisi sırasında yükselen CA-125 değerleri persiste eden hastalığı işaret etmekle birlikte, ikinci bakış sırasında saptanan normal bir CA-125 serum düzeyi negatif veya pozitif ikinci bakış bulguları ile ilişkili olabilir. Kanserli olguların % 56-94'ünde rekürensın klinik tanısından ortalama 3-5 ay önce CA-125 yükselmeye başlar.⁽⁹³⁾

B. CEA

CEA birçok hücrede bulunan proteindir; fakat yükselmiş değerleri tümörlerle ve gelişen fetüsle ilişkilidir. CEA kanda test edilir. Sigara içmeyen erişkinlerde <2.5ng/ml iken, sigara içenlerde <5 ng/ml olmalıdır. 20000 molekül ağırlığında glikoprotein yapıdadır; tümör hücre membranında yer alır ve buradan kana salınır. Onkofetal bir antijendir.

Başlangıçta gastrointestinal sistem malign tümörleri için muhtemel doğru tanı aracı olarak kullanıldı. İlk olarak kolon kanserinde tanımlandı. Daha sonra mide, akciğer, pankreas ve meme kanserinde yükselebileceği gösterildi. Fakat sonraki çalışmalar ile yükselmiş seviyeleri benign hastalıklarda (örneğin kolon polipleri, siroz, üremi ve inflamatuvar barsak hastalıkları, kronik akciğer hastalıkları, pankreatit) da bulundu.

CEA pek çok gastrointestinal sistem dışı kanserlerde, jinekolojik malign neoplazilerde bulunabilir fakat tümör belirteci olarak klinik kullanımını sınırlıdır. Tarama testi olarak yetersizdir. Sağlıklı populasyonda kanser prevalansının düşük olması, düşük pozitif prediktif değeri, ve yüksek pozitif false pozitifliği tarama değerini sınırlar. Ayrıca yükselmiş CEA değerlerine ileri evre yani tümörün kür sağlanamayacağı evrede rastlanırken, kürabl erken evrede bu oran düşüktür. Bu durum hasta sağ kalımını negatif etkileyen en önemli faktördür.

Preoperatif CEA' nin tümör evresi ile pozitif korelasyonu, postoperatif değerlerin hastalısız sağkalım ile negatif korelasyonu; bu belirtecin kolon kanseri için prognostik faktör olarak ileri sürülmesini sağlamıştır.

CEA rekürrensini monitorizasyonunda ve tedavi etkinliğinin değerlendirilmesinde kullanılmalıdır. Rekürrensten birkaç ay önce yükseldiği gösterilmiş ve yükselen postoperatif değerlerin hızlı bir şekilde değerlendirilmesi ve gerekiyorsa ikinci bakış yapılması önerilmiştir.⁽⁹⁴⁾

Over kanserinde de tarama değil postoperatif nüksü izlenmesinde ve tedavi yanıtının monitorizasyonunda kullanılmasının faydalı olacağı belirtilmiştir.

C. AFP

İnsan fetüslerinin serumlarında bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Erişkinde endodermal kökenli malign neoplazilerde, örneğin karaciğer tümörleri ve overin endodermal sinüs tümörü gibi gonadal tümörlerde bulunur. CEA ile olduğu gibi AFP seviyesi ile hastanın prognozu arasında bir korelasyon yok gibi görünmektedir ve CEA gibi AFP de hastalığa spesifik değildir.

Bir over neoplazisi ile AFP varlığı kuvvetle endodermal sinüs tümörünü düşündürür ve negatif titre döneminden sonra ölçülebilen serum seviyelerinin tekrarı rekürren hastalığı düşündürür. 500 µg/L nin üstündeki değerleri nadiren benign hastalıklar ile ilişkilidir.

Nadiren bazı gastrik, pankreatik, kolon ve bronş kanserlerinde AFP yükselmektedir. Bu tümörlerde tarama testi olarak kullanılması önerilmezken, hepatosellüler karsinomun tanısında ve taramasında yüksek riskli hastalarda kullanılmalıdır. Herediter tirozinosisde yükselebilir. Gebelik ve ataksi telenjektazide de yükselme görülür.⁽⁷⁸⁾ Sağlıklı erişkindeki AFP değeri <10 µg/L olmalıdır.⁽⁹⁴⁾

D. CA19-9

Over kanseri ile reaksiyon verecek bir başka monoklonal antikor olarak bulunmuştur. Malign hücrelerdeki monosialoganglioside karşı reaksiyon gösterir. CA-125 belirleyicisi ile beraber bulunabilir. CA-19-9 over kanser hastalarının serumlarında %25 oranında bulunur. Gastrointestinal adenokarsinomların %21-42' nde, kolon karsinomlarının %20 ile 40'nda ve pankreas karsinomlarının %71-93' ünde yükselmiş değerler tespit edilir. Pankreasın benign ve malign lezyonlarının ayırımında kullanılabileceği ileri sürülse de bu konu tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.⁽⁹⁴⁾

E. CA15-3

Meme hücrelerinin normal bir ürünüdür. Aşırı ekspresyonu malign durumlarda ortaya çıkabilir. MUC1 geni tarafından kodlanan serum tümör belirteçidir. CA15-3; 300-400 kDa ağırlığında glikoprotein yapıda polimorf epitelyum müsinidir. Meme kanserinde tedaviye cevap ve rekürrensiz izlenmesinde kullanılır. Yükselmiş CA15-3 seviyelerine lokal meme kanserlerinin %30' unda, invaziv meme kanserlerinin (metastatik) %75' inde rastlanır. Kemik ve karaciğer metastazlarında oldukça yüksek değerler bulunur. Buna ek olarak ileri evre hastaların %25-30' unda yükselmez.

Pankreas, kolon, akciğer kanserlerinde, sirozda ve benign meme hastalarında yükselbileceği gibi erişkinlerde herhangi bir patolojik durum olmadan da yüksek değerler bulunabilir.

Özellikle CA-125 ile kombine edildiğinde over kanserinin erken tespitinde ve relapsın izlenmesinde faydalıdır.

F. β -HCG

Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır.

G. LDH-1

LDH, beş izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar içinde LDH-1 tümör belirteçliği açısından önemli gözükmektedir. Overin germ hücreli tümörlerinde %88 oranında yüksek bulunmaktadır. Disgerminomlu hastalarda bu oran %95'e çıkmaktadır.⁽⁸¹⁾

Tablo 11: Ovaryan germ hücreli tümörlerde tümör belirteçleri ⁽⁹⁸⁾

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

H. Trombositoz

Trombositozun, daha önce adneksiyal kitlelerin malign - benign ayrımı için belirleyici olarak kullanıldığı bazı çalışmalarda sonuçlar anlamlı bulunmuş ve malignite ile anlamlı bir birliktelik gösterdiği saptanmıştır.

Kerpsack ve Finan'ın yaptığı bir çalışmada, trombosit sayısı alt sınırı, 350000 alınmış ve çalışmaya 323 hasta dahil edilip sonuçlar şu şekilde bildirilmiştir; histopatoloji sonucu malign olan 87 hastanın 42'sinde (%48,3) trombositoz saptanmış olup benign histopatoloji sonucu olan hastalarda bu oran %13,8'dir. ⁽⁹⁹⁾

Levin ve Conley trombosit alt sınırını 400000 aldıkları çalışmalarında malign olgularda %38 trombositoz tespit etmişlerdir. ⁽¹⁰⁰⁾

Bese ve arkadaşları, preoperatif trombosit ve CA-125 düzeyinin birlikte yüksek olduğu olgularda habis ovaryum tümörü saptama olasılığının yüksek olduğunu bildirmişlerdir. ⁽¹⁰¹⁾

Malign adneksiyal kitleleri olan hastalardaki trombositozun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber bunun nedeninin eritropoetin ve tümör hücrelerinden salınan bazı faktörler olduğu düşünülmektedir. Trombositoz akut faz reaktanı olduğundan enfeksiyon, travma, cerrahi gibi streslerle, birçok malignite olgusunda ve vaskülitlerde de trombosit yüksekliği saptanabilir.

2.6.3 Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir.⁽⁸⁾

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, lezyonun ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvar yapıları ve septanın özellikleri temeline dayanmaktadır. (tablo 12) 9 ve üzerinde skor malignite lehine değerlendirilmiştir. Skorlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer (NPD) %100 olarak bulunmuştur.⁽⁹⁾

Tablo 12. Sassone ve ark. önerdiği skorlama sistemi

Skor	Duvar yapısı	Duvar kalınlığı	Septa	Ekojenisite
1	Düzgün	İnce, ≤ 3 mm	Yok	Sonolusen
2	Düzensiz	Kalın, > 3 mm	İnce, ≤ 3 mm	Hipoekoik
3	Papillarite	Çoğunluğu solid	Kalın, > 3 mm	Hipoekoik, ekojen
4	Çoğunluğu solid			Mikst ekojenisite
5				Hiperekoik

DePriest ve ark'ı tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte değerlendiren modifiye bir morfolojik skorlama sistemi önermişlerdir. Sassone ve ark'ından farklı olarak burada septanın özellikleri major komponent değildir. Bu yeni skorlama sisteminin duyarlılığı %89, PPD ise %46 bulunmuştur.⁽¹⁰²⁾

Ueland ve ark'ı, DePriest ve ark'nın geliştirdiği morfolojik skorlama sistemine septa kalınlığı, diffuz ekojenite ve tümör dışı serbest sıvı kriterlerini ekleyerek 442 adneksiyel kitleyi değerlendirmiş ve daha sonra bunların 371'ini renkli doppler USG (RDUSG) ile incelemişlerdir. Morfolojik skorlama sisteminin duyarlılığı %98, özgüllüğü %80, PPD %40, NPD %99 ve doğru tanı koyma oranı %82 bulunmuştur. RDUSG çalışmalarının eklenmesi, bu yeni geliştirilen morfolojik indeksin tanısal doğruluğunu arttırmadığı gözlenmiştir.^(103, 104)

2.6.4 Renkli Doppler USG

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

Siklusun geç luteal fazında korpus luteum rezorbe olduğundan (26-28 gün) impedans tekrar yükselir. Dirençteki bu düşüşün geç foliküler ve erken luteal fazlar arasında overe giden kan akımını artırmak için, damar esnekliğinde hormonlara bağlı olarak meydana gelen değişikliklerden kaynaklandığı kabul edilmektedir.⁽¹⁰⁵⁾

Benzer şekilde akut inflamasyonda neovaskülarite söz konusudur ve vazodilatasyona bağlı düşük impedanslı akım paternleri gözlenir. Over lezyonlarının RDUSG ile optimal değerlendirilebilmesi için, periovulatar periyoda ve persiste eden korpus luteum kistine bağlı hormonal aktiviteyle giden luteal fazda, vasküler yapılar düşük impedans özellikleri taşıyacağından, yanılığa izin vermemek için reproduktif dönemde menstrual siklusun 3. ve 11. günleri arasında değerlendirilmelidir.^(106, 107)



Resim 1. Seröz kistadenoma preoperatif RDUSG görüntüsü

Over karsinomları kural olarak vaskülerdir. Mevcut damarlardan, neovaskülarize yapılar gelişir. RDUSG inceleme ile de ovaryan tümör tanısı, yeni oluşan damarlara ve bu damarlardan alınan spektral analizdeki düşük impedanslı akım değerlerinin saptanmasına dayanır. Malign kitlelerde neovaskülarizasyon solid komponent, papiller projeksiyon ve septal yapılarda yoğunlaşır. Tümöral dokuda oluşan yeni damarlar anormal özelliklere sahiptir. Normal arteriollerde muskuler bir tabaka mevcut iken tümör angiogenezinde bu tabakada defekt söz konusudur. Ayrıca yaygın arteriovenöz anastomozlar mevcuttur. 3-5 mm nin üzerinde devam eden tümöral büyümeler için neovaskülarizasyon bir gereksinimdir. (108)

Malignitelerin çoğunda defektif neovasküler yapılarda stenoz bölgeleri bulunur ve buna bağlı olarak sistolik hızlar yüksek olmaya (>20-25 cm/sn) eğilimlidir. Ayrıca yine musküler elemanların eksikliğine bağlı defektif neovasküler yapıların vazomotor tonusun düşük olması ve arteriovenöz anastomozların varlığı kan akımının yüksek diastol sonu değerler göstermesine ve ayrıca akımın diastol boyunca devam etmesine yol açar.

Bunların sonucunda malign ovaryan kitlelerde, düşük sistol ve yüksek diastol sonu akımların izlendiği neovasküler arteriyel yapılarda rezistif ve pulsatilite indeks değerleri düşük olarak elde edilir.(108) Yani mevcut ve oluşan damarlarda ne anlamlı bir vasodilatasyon ne de vasokonstrüksiyon söz konusudur.

Yüksek diastolik akımı olabilen diğer lezyonlar, korpus luteum formasyonu, endometrioma, inflamatuvar tuba uterina veya barsak kitleleri ile uterus leiomyomalarıdır.

Diğer önemli bir kriter ise, birçok malign lezyonda diastolik fazda dikrotik çentik izlenmemesidir. Defektif neovasküler yapıda direnç etkisi azaldığından malign kitlelerde saptanmamakla birlikte benign kitlelerde değişkenlik gösterir. Bu yüzden dikrotik çentik varlığı benignite kriteridir.

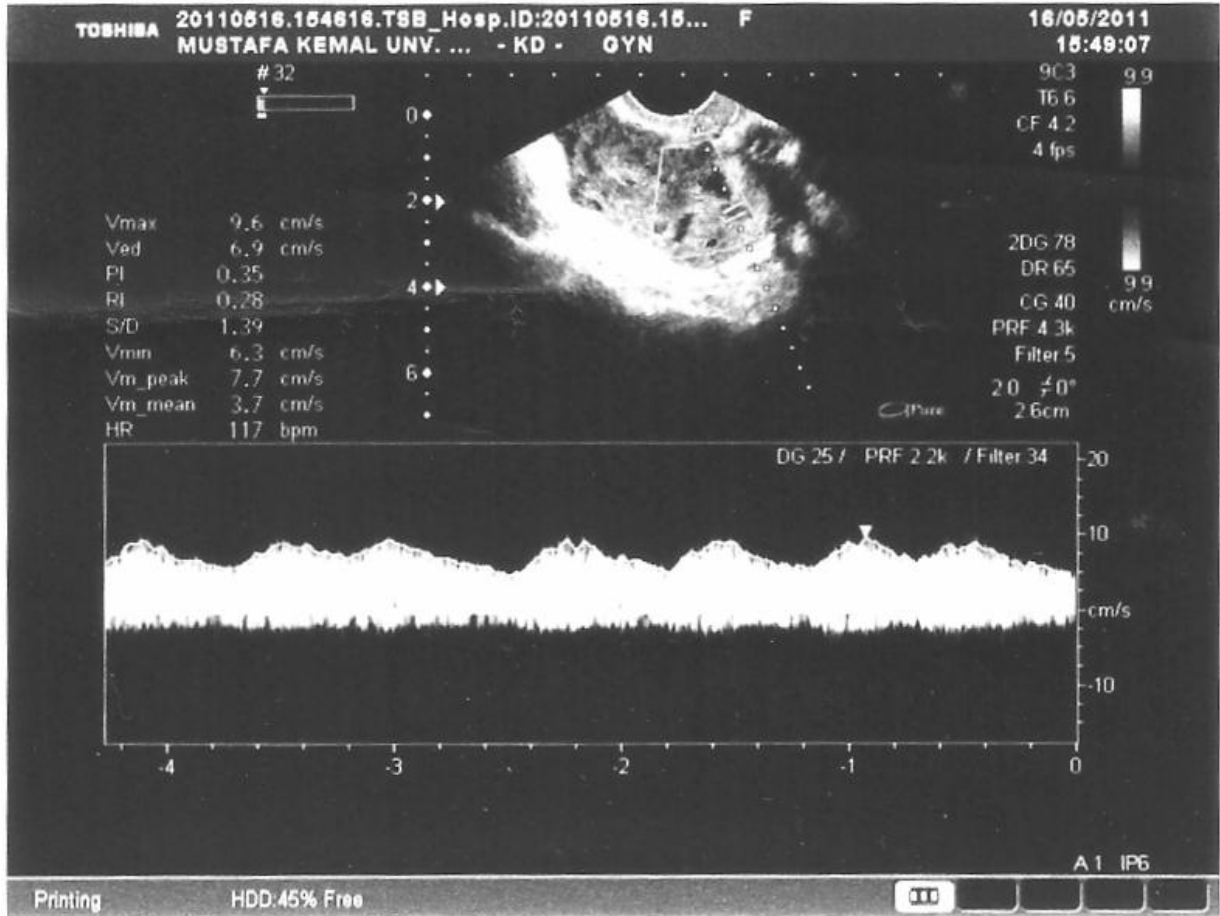
Yapılan çalışmalarda, RDUSG' nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir.(109) Malign lezyonlarda izlenen diffüz randomize vasküler dağılımda birden çok alanda spot kanlanmalar olduğunda spektral değerlerde kural olarak en düşük dirençli akımı bulmak önemlidir. Ortalama almak yanlışlık olup, en düşük dirençli akım bulunduğu diğerleri unutulabilir.

Patolojik spesmenlerde adneksiyal malign tümörlerin yarısında birden fazla alanda neovaskülarizasyon izlenir. Belli alanlarda konak beslenme varlığını sürdürürken belli alanlarda neovaskülarizasyon başlamıştır. Dolayısıyla spektral inceleme aldığımız

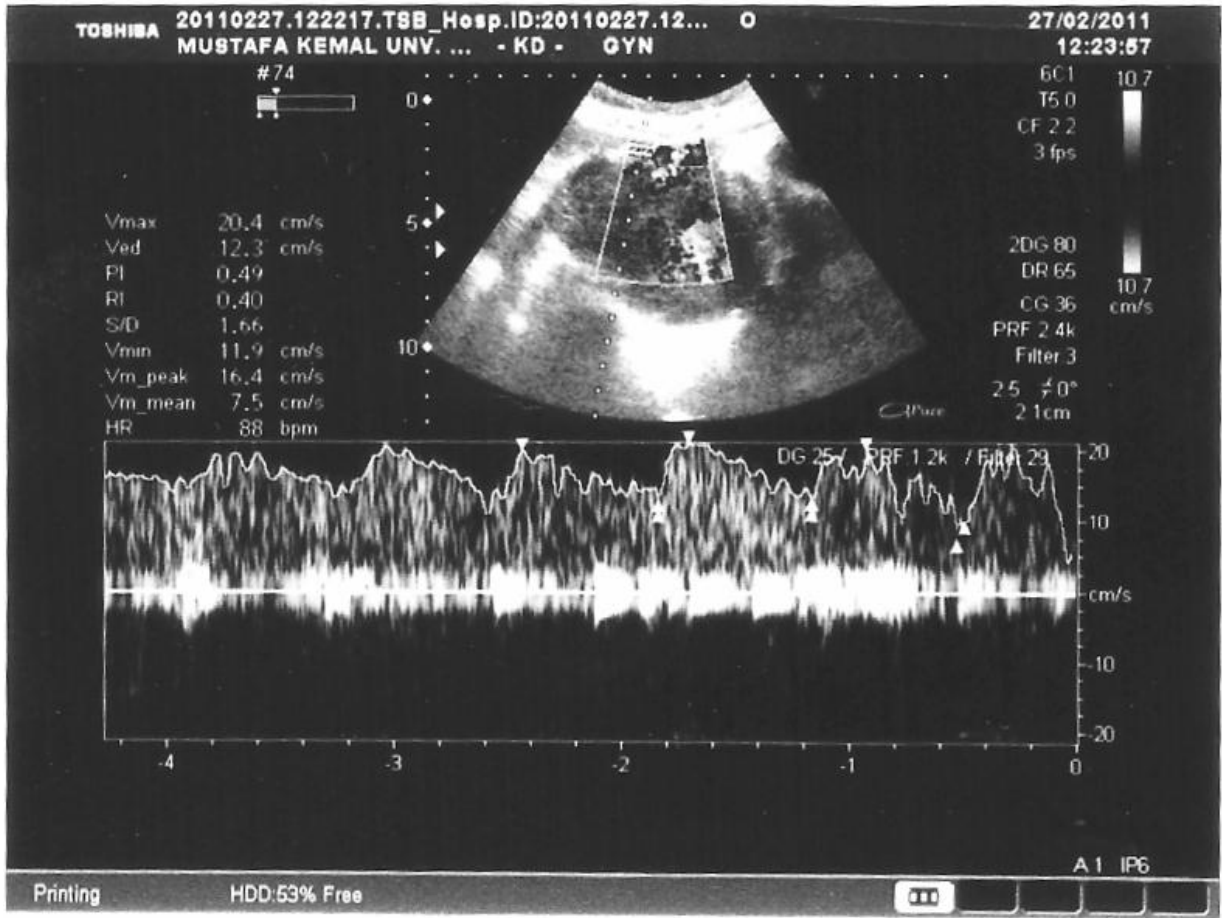
alan neovaskularizasyonun olduğu alan olmayabilir. O yüzden anarşik kanlanma gösteren tüm bölgelerden inceleme alınmalıdır.

Genel olarak, benign pelvik kitlelerde anormal vasküler yapılar gelişmediğinden orta yüksek impedanslı akım paternleri gösterirler.

Bu bulgulardan yararlanarak USG pelvik kitlelerin morfolojisinin detaylı değerlendirilmesine izin vermesi; RDUSG, lezyonların benign ya da malign olup olmadığının vasküler parametrelere dayanarak saptanabilmesinde ve ayrıca tarama programındaki yanlış pozitif oranını düşürerek kitlesi olan hastalarda uygun cerrahi yöntemin seçilmesinde faydalı olduğu tespit edilmiştir. (108, 110)



Resim 2. Evre IIIc Granulosa hücreli tumor preoperatif RDUSG görüntüsü



Resim 3. Evre III C Seröz kistadenokarsinoma preoperatif RDUSG görüntüsü

2.6.5 Malignansi Riski Endeksi (RMI)

Jacobs ve ark'ı 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılacak ve ultrason skoru, serum CA-125 ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignansi riski endeksini (RMI) geliştirmişlerdir. Bu araştırmacılara göre menopoz durumu, ultrason skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignansi olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde bulunmaktadır. Yaş için aynı anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirilen RMI'nin, bu üç ayrı parametre ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu hesaplamışlardır.⁽⁷⁾

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

BT, MRI ve PET adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde değerlidir. Ancak USG'ye göre pahalıdır ve kolay uygulanabilen yöntemler değildir.

Over tümöründen kuşkulanan bir olguda tanı için ilk olarak USG kullanılmaktadır. BT, halen over kanserinin evrenmesi, ilerlemiş endometriyal adenokarsinom, patolojik lenf bezi taraması, abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir.⁽¹¹²⁾

MRI'nin pelviste kullanılan diğer görüntüleme yöntemlerine üstünlükleri arasında direkt multiplanar inceleme yeteneği, yüksek yumuşak doku kontrastı, damarların kontrast madde kullanılmaksızın ayırt edilebilmesi ve hamilelerdeki güvenli kullanımı sayılabilir.

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

PET, reküran hastalığı tespit etmede BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir.⁽¹¹³⁾

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 adneksiyal kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır.⁽¹⁷⁾

Grab ve ark'ının çalışmasında ise, USG'nin MRI ve PET'e göre malign-benign ayrımında aynı özgüllüğe sahip daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade edilmektedir ve yöntemlerin aralarında kombine edilmesi halinde duyarlılık, özgüllük ve doğru tanı koyma oranının artabileceğini, negatif MRI veya PET sonuçları elde edilen hastalarda ise erken evre veya borderline over kanseri tanısından tamamen uzaklaşılması gerektiği belirtilmektedir.⁽¹¹⁴⁾

Fenchel ve ark'ı PET, TVUSG, RDUSG ve MRI yöntemlerini karşılaştırdıkları çalışmalarında TVUSG'yi diğer yöntemlere göre daha duyarlı, ancak özgüllüğü düşük bir yöntem olarak bulmuşlardır. Yöntemlerin kombine edilmesi halinde hem duyarlılığın,

hem özgüllüğün hem de doğru tanı koyma oranının arttığını ifade etmişlerdir. Bu yöntemlerin seçilmiş olgularda kullanılabileceğini, ancak rutin kullanım için uygun olmadıklarını ve sonografik olarak şüpheli kitlelerin histopatolojik incelenmeleri gerektiğini savunmaktadırlar.⁽¹¹⁵⁾

2.7 Adneksiyal Kitlelerde Tarama

Over kanserli olgularda 5 yıllık sağkalımın lokalize hastalıkta %93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişiyor olması hastalığın erken evrede saptanması halinde mortalitede anlamlı bir azalmanın olacağını düşündürmektedir.⁽⁴⁾ Erken tanı için güvenilir tarama yöntemi gereklidir. Optimal tarama testi yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalı, ayrıca hastalar tarafından iyi kabul edilebilir ve kolay uygulanabilir olmalıdır.

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

Over kanserinin genel popülasyondaki prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, 45-75 yaş arası kadınlarda uygulanacak tarama testinin özgüllüğü %99 olduğunda pozitif prediktif değer yaklaşık %4 olmaktadır. Bu sonuç her tespit edilen over kanseri olgusu için 24 negatif laparotomi gerektirdiği anlamına gelmektedir. Kaldı ki hiç bir tarama yöntemi bu özgüllüğe sahip değildir.⁽¹¹⁶⁾

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

Ailede over kanseri hikayesi olan, BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcıları ve ailede herediter nonpolipozis kolorektal kanser sendromu bulunan yüksek riskli olgular, tahmini over kanseri riski hesaplanması için genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir.⁽⁶⁵⁾ Epitelyal olmayan over kanserleri için günümüzde halen kullanılmakta olan tarama programı bulunmamaktadır.⁽⁶⁵⁾

3. MATERYAL VE METOD

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

01.03.2010 – 01.09.2011 tarihleri arasında MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine başvuran, adneksiyal kitle tanısı alan 135 hasta çalışmaya dahil edildi. Özgeçmişlerinde over kaynaklı malign hastalığı olanlar ve gebeliği olanlar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalara gerekli bilgiler verilerek yazılı izinleri alındı.

3.1 Yöntem

Tüm olguların pelvik ve fizik muayeneleri yapılarak yaş, obstetrik öykü, özgeçmiş, soygeçmiş ve risk faktörleri kayıt edildi.

Ultrasonografik ve doppler ultrasonografik incelemede Toshiba Xario ultrasonografi cihazı ile 3,6 Mhz PVT-375BT konveks abdominal ve 6 Mhz PVT-661VT vajinal probları kullanıldı. Bütün olgular jinekolojik polikliniğinde çalışan aynı hekim tarafından değerlendirildi. Ultrasonografik incelemede Sassone ve arkadaşlarının önerdiği skorum sistemi kullanıldı. Kitlenin boyutu, bilateralitesi, nodularitesi, solid komponent varlığı, asit varlığı, duvar yapısı ve kalınlığı, septasyon varlığı ve kalınlığı, papiler yapı içerme durumu, metastaz düşündürecek bulgu varlığı, batında asit varlığı ve ekojenisitesi kaydedildi. Her hastanın skoru hesaplandı.

Doppler ölçümlerinde RI (Rezistans indeksi; ourcelat indeks= $\frac{\text{Sistolik pik akım} - \text{Diastol sonu akım}}{\text{Sistolik pik akım}}$) ve PI (Pulsatilite indeksi = $\frac{\text{Sistolik pik akım} - \text{ortalama akım}}{\text{ortalama akım}}$) hesaplaması kullanıldı. RI için $<0,4$ ve PI için eşik değer <1 malignite kriteri kabul edildi.

Tüm olguların serum CA-125, CA19-9, AFP, β -HCG, CEA seviyeleri ve platelet sayıları preoperatif olarak kaydedildi. CA-125, CA19-9, AFP, β -HCG, CEA seviyeleri 5 ml venöz kan örneğinin 5 dakika süre ile 3500 devir/dk'da santrifuje edilmesi ile elde edilen serumda, CA 125-II, CA19-9, AFP, β -HCG ve CEA Architect System Abbott Labs, USA kitleri kullanılarak saptandı. Platelet sayıları 2 ml venöz kan örneğinin Cell

Dyne 3700 cihazı ile incelenmesi sonucu saptandı. Bütün laboratuvar testleri MKÜ Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı laboratuvarlarında yapıldı. Serum örnekleri çalışması süresince - 70 ° C ‘ de saklandı.

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

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

3.2 İstatistiksel Değerlendirme

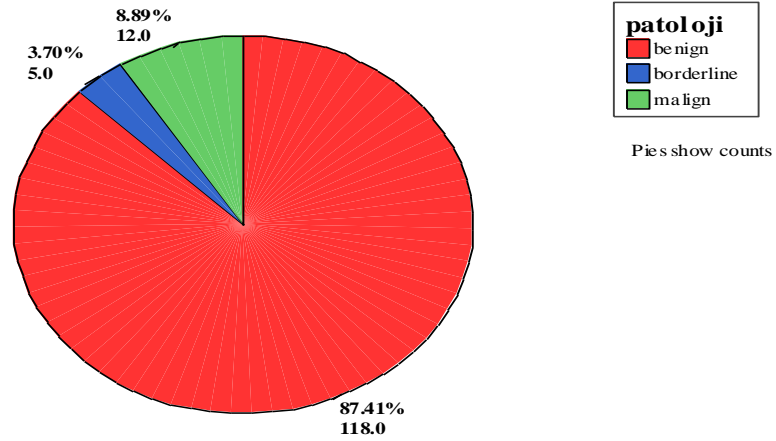
İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) version 13.0 for Windows kullanıldı.

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

Sonuçlar %95’lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi. Verilerin değerlendirilmesi; tanımlayıcı istatistiksel metodların yanı sıra grupların karşılaştırılmasında bağımsız t testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki – kare testi kullanılmıştır (ortalama , standart sapma).

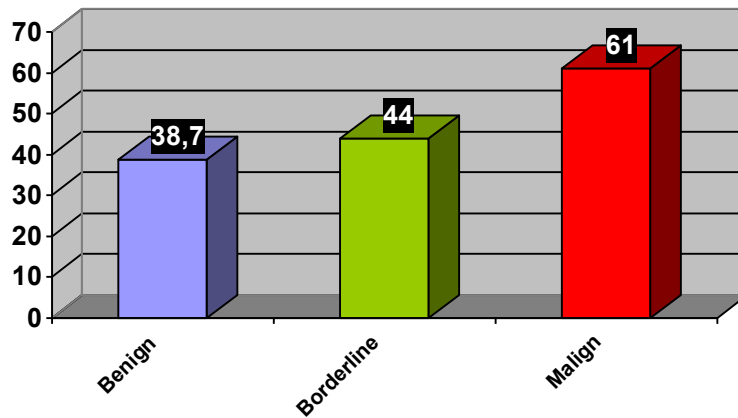
4. BULGULAR

Histopatolojik sonuçlara göre toplam 135 olgunun 118'i (%87,4) benign, 5'i (%3,7) borderline ve 12'si (%8,9) malign kitle olarak saptandı.(şekil 4)



Şekil 4. Adneksiyal kitlelerin histopatoloji sonucuna göre dağılımı

Benign adneksiyal kitleli olguların yaş ortalaması $38,7 \pm 11,9$; borderline olguların yaş ortalaması $44,0 \pm 19,5$ ve malign olguların yaş ortalamaları $61,0 \pm 11,9$ idi.(şekil 5) Malign grup ile benign ve borderline gruplar arasında yaşları bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0,05$) (Tablo 13)



Şekil 5. Histopatoloji sonucuna göre grupların yaş ortalaması

Her grubun ortalama gravida ve parite sayıları sırasıyla; benign grupta $2,49 \pm 2,68$ ve $2,05 \pm 2,33$ (ort \pm SD), borderline grupta $3,80 \pm 4,49$ ve $3,60 \pm 4,33$ (ort \pm SD), malign grupta $6,16 \pm 2,97$ ve $5,00 \pm 3,19$ (ort \pm SD) idi. Gravida ve parite sayıları bakımından malign ve begin grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,05$).

Gruplar arasında abortus sayısı, menarş yaşı ve BMI değerleri açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı. (Tablo 13)

Tablo 13 . Gruplarda yaş, gravida, parite, abortus, menarş ve BMI ortalamaları

	Patoloji			P
	Benign (n:118)	Borderline (n:5)	Malign (n :12)	
Yaş	$38,7 \pm 11,9$	$44,0 \pm 19,5$	$61,0 \pm 11,9$	0,001
Gravida	$2,49 \pm 2,68$	$3,80 \pm 4,49$	$6,16 \pm 2,97$	0,001
Parite	$2,05 \pm 2,33$	$3,60 \pm 4,33$	$5,00 \pm 3,19$	0,001
Abortus	$1,50 \pm 1,82$	$0,50 \pm 1,06$	$0,34 \pm 0,57$	0,145
Menarş	$12,75 \pm 1,03$	$13,20 \pm 1,09$	$12,83 \pm 1,02$	0,616
BMI	$26,90 \pm 5,56$ kg/m ²	$30,38 \pm 8,15$ kg/m ²	$27,30 \pm 5,54$ kg/m ²	0,350

135 olgunun 5'inde (%3,7) hormon replasman tedavisi kullanım öyküsü mevcuttu. 10 (%7,4) olguda infertilite tedavisi kullanım öyküsü, 8 (%5,9) olguda oral kontraseptif ilaç kullanım öyküsü mevcuttu. 6 (%4,4) olguda premenopozal histerektomi öyküsü ve 5(%3,7) olguda tubal ligasyon öyküsü mevcuttu. 12 (%8,9) olguda sigara kullanım öyküsü mevcutken hiçbir vakada alkol kullanım öyküsü ve pudra kullanım öyküsü mevcut değildi. Bu etkenlerden hiç birinin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturmadığı saptandı.

Tablo 14. Olgularda HRT, infertilite tedavisi, OKS, histerektomi ve tubal ligasyon öyküsünün histopatolojik sonuçlara göre dağılımı

		Histopatoloji						Toplam	
		Benign		Borderline		Malign			
		N	%	N	%	N	%	N	%
HRT öyküsü	Yok	114	97,0	5	100	11	99,3	130	96,3
	Var	4	3,0	0	0	1	0,7	5	3,7
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,623									
İnfertilite tedavisi	Yok	109	92,4	5	100	11	99,3	125	92,6
	Var	9	7,6	0	0	1	0,7	10	7,4
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
P=0,809									
OKS öyküsü	Yok	112	94,9	5	100	10	98,5	127	94,1
	Var	6	5,1	0	0	2	1,5	8	5,9
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,229									
Histerektomi	Yok	112	94,9	5	100	12	100	129	95,6
	Var	6	5,1	0	0	0	0	6	4,4
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,636									
Tubal ligasyon	Yok	113	95,8	5	100	12	100	130	96,3
	Var	5	4,2	0	0	0	0	5	3,7
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,688									

Olguların 3'ünde (%2,2) hemoglobino-pati, 9'unda (%6,7) tiroit patolojisi ve 7'sinde (%5,2) tip II diabetes mellitus mevcuttu. 2 olguda (%1,5) ailede over kanseri mevcutken aile öyküsünde diğer jinekolojik ve gastrointestinal ca öyküsü yoktu. Gruplar arasında istatistiksel farklılık saptanmadı.

Benign ve malign adneksiyal kitlelerin sıklıklarını histopatolojik tanılarına göre tablo 15 'de verilmektedir.

Tablo 15. Olguların histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı

Histolojik Tip	Sayı	%
Benign Nonneoplastik Tümörler		
<i>Fonksiyonel Over Kistleri</i>		
Folikul Kisti	9	6,7
Korpus Hemorajikum	5	3,7
<i>Diğer</i>		
Endometriyoma	18	13,3
Tubeovaryan Abse	2	1,5
Hidrosalpenks	2	1,5
Paraovaryan Kist	6	4,5
Benign Neoplastik Tümörler		
<i>Germ Hücreli Tümörler</i>		
Teratom		
Matur Kistik Teratom	16	11,9
<i>Epitelyal Tümörler</i>		
Musinoz Kistadenom	13	9,6
Seroz Kistadenom	33	24,4
Seröz Kistadenofibrom	4	3,0
<i>Seks Kord – Stromal Tümörler</i>		
Tekoma	1	0,7
Diğer		
<i>Leiomyom (İntraligamenter, paraziter, subseröz)</i>	7	5,2
<i>Leiomyomatozis Peritonealis Disseminata</i>	1	0,7
<i>Mezenter Kisti</i>	1	0,7
Borderline Ovaryan Tümörler		
<i>Borderline Müsinöz Tümör</i>	1	0,7
<i>Borderline Seröz Tümör</i>	4	3,0
Malign Ovaryan Tümörler		
<i>Epitelyal</i>		
Seroz Kistadenokarsinom	8	5,9
Endometriyoid Kistadenokarsinom	1	0,7
<i>Seks Kord – Stromal Tümörler</i>		
Granuloza Hücreli Tumor	3	2,2
Toplam	135	100

Benign adneksiyal kitleli olgularda nonneoplastik tumorlerden 18 (%13,3) adet endometriyoma en sık gözlenirken, diğerleri sırasıyla 9 (%6,7) folikül kisti, 2'şer (%1,5) tuboovaryan abse ve hidrosalpenks kompleksi, 5 adet (%3,7) korpus hemorajikum ve 4 (%3,0) adet paraovaryan kisti olgularıdır.

Neoplastik tumorlerden en sık teratom toplam 16 (%11,9), epitelyal tumorlerden en sık 33 (%24,4) adet ile seröz kistadenom izlendi.

Adneksiyal kitle oluşturan diğer benign hadiselerin başında leiomyom 7 (%5,2) adet ile ilk sırayı almaktadır.

Borderline tumorlerden en sık 4 adet (%3,0) ile seröz borderline kistadenom izlendi. Malign over tumorlerden ise en sık seröz kistadenokarsinom 8 (%5,9) olguda izlendi. Seks kord stroma kaynaklı tumorler içerisinde granuloza hücreli tumor ise 3 (%2,2) olguda izlendi.

135 olgunun 93' ü (%68,9) menopozda değilken 37'si (%27,4) spontan ve 5'i (%3,7) cerrahi menopozda idi. Postmenopozal olguların 30'u (%71,4) benign, 11'i (%26,2) malign ve 1'i (%2,4) borderline bulundu. Postmenopozal olgularda malign kitle oranı anlamlı olarak daha fazla idi. ($p<0,05$) (Tablo 16)

Tablo 16. Menopoz durumunun histopatolojik sonuçlara göre dağılımı

		Histopatoloji						Toplam	
		Benign		Borderline		Malign			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Menopoz Durumu	Menopoz Spontan	25	21,2	1	20,0	11	91,7	37	27,4
	Menopoz Cerrahi	5	4,2	0	0	0	0	5	3,7
	Menopozda Değil	88	74,6	4	80,0	1	8,3	93	68,9
Toplam		118	100	5	100	12	100	135	100

Pelvik muayenede benign olguların 26'sında (%22,0) , borderline olguların 1'inde (%20) ve malign olguların 8'inde (%66,7) palpable kitle tespit edildi. Malign grup ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.(p=0,003) (tablo 17)

Tablo 17. Pelvik muayene bulgularının histopatoloji sonuçlarına göre dağılımı

		Histopatoloji						Toplam	
		Benign		Borderline		Malign			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Palpable kitle	Yok	92	78,0	4	80,0	4	33,3	100	74,1
	Var	26	22,0	1	20,0	8	66,7	35	25,9
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100

Ultrasonografik olarak izlenen morfolojik bulgulardan multilokularite benign kitlelerin 36'sı (%30,5) ve malign kitlelerin 10'sinde (%83,3) izlendi. İki grup arasında anlamlı fark bulundu. (p=0,001)

Solid alan varlığı benign kitlelerin 26'sı (%22,0) ve malign kitlelerin 12'sinde (%100) izlendi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu. (p<0,001)

Batında asit benign olguların 2'si (%1,7) ve malign olguların 10'unda (%83,3) izlendi. İki grup arasındaki fark anlamlı bulundu. (p<0,001)

Preoperatif değerlendirmede benign kitlelerin 19'u (%16,1) ve malign kitlelerin 1'i (%8,3) bilateral izlendi. İki grup arasındaki anlamlı fark bulunmadı. (p=0,491)

Septasyon varlığı değerlendirilmesinde 3,0 mm ve daha kalın septasyon varlığı borderline olgularda izlenmezken benign olguların 2 'sinde(%1,7) ve malign olguların 9'unda (%75,0) izlendi. Malign grup ile diğer gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,01)

Ekojenite değerlendirmesinde benign olgularda en sık hipoekoik ekojenisite 36 olguda (%30,5) izlenirken, bordeline olgularda en sık mikst ekojenisite 2 olguda(%40) malign olgularda ise en sık mikst ekojenisite 10 olguda(%83,3) tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,01) Papiller yapı varlığı benign olgularda 4 olguda (%3,4), borderline olguların 1'inde (%20) ve malign olguların 11 '

inde (%91,7) tespit edilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır. (p<0,01) (tablo 18)

Tablo 18. USG verilerinin histopatolojiye göre dağılımı

		Histopatoloji						Toplam	
		Benign		Borderline		Malign			
		N	%	N	%	N	%	N	%
Multi- lokularite	Yok	82	69,5	4	80,0	2	16,7	88	65,2
	Var	36	30,5	1	20,0	10	83,3	47	34,8
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,001									
Solid Yapı	Yok	92	78,0	2	40,0	0	0	94	69,6
	Var	26	22,0	3	60	12	100	41	30,4
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p<0,001									
Asit	Yok	116	98,3	5	100	2	16,7	123	91,1
	Var	2	1,7	0	0	10	83,3	12	8,9
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p<0,001									
Bilate- ralite	Yok	99	83,9	5	100	11	91,7	115	85,2
	Var	19	16,1	0	0	1	8,3	20	14,8
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p=0,491									
Septasyon	Yok	97	82,2	2	40	2	16,7	101	74,8
	≤ 3mm	19	16,1	3	60	1	8,3	23	17,0
	> 3mm	2	1,7	0	0	9	75,0	11	8,1
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p<0,001									
Papiller yapı	Yok	114	96,6	4	80,0	1	8,3	119	88,1
	Var	4	3,4	1	20,0	11	91,7	16	11,9
	Toplam	118	100	5	100	12	100	135	100
p<0,001									

Ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilen ultrason skorunun incelenmesinde olguların ultrasonografi skoru ortalaması benign olgularda $5,81 \pm 1,35$; borderline olgularda $7,80 \pm 0,83$ ve malign olgularda $12,2 \pm 2,00$ olarak bulundu. Gruplar arasında ki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$)

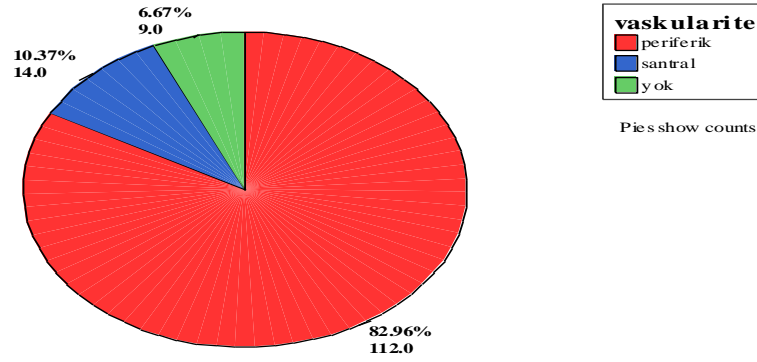
Ultrasonografik olarak ölçülen kitle boyutu ortalaması benign olgularda $71,99 \pm 34,51$ mm ; borderline olgularda $130,00 \pm 38,07$ mm ve malign olgularda $113,91 \pm 61,19$ mm olarak bulundu.Malign ve benign gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,001$)

Ultrasonografik olarak ölçülen kitle duvar kalınlığı ortalaması benign olgularda $2,53 \pm 0,81$ mm ; borderline olgularda $3,16 \pm 1,13$ mm ve malign olgularda $5,38 \pm 1,81$ mm olarak bulundu.Malign grup ile borderline ve benign gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$) (tablo 19)

Tablo 19. Histopatoloji sonuçları ile USG skoru,USG ile ölçülen kitle boyutu ve duvar kalınlığının karşılaştırılması

	Patoloji			P
	Benign (n:118)	Borderline (n:5)	Malign (n :12)	
Usg skoru	$5,81 \pm 1,35$	$7,80 \pm 0,83$	$12,2 \pm 2,00$	0,007
Kitle boyutu	$71,99 \pm 34,51$	$130,0 \pm 38,07$	$113,91 \pm 61,19$	0,001
Duvar kalınlığı	$2,53 \pm 0,81$	$3,16 \pm 1,13$	$5,38 \pm 1,81$	<0,001

Doppler ultrasonografik incelemede 126 (%93,3) olguda kanlanma izlenirken 9 (%6,7) olguda kanlanma izlenmedi.135 olgunun 112'sinde (%82,96) periferik ve 14'ünde (%10,37) santral kanlanma izlendi. (şekil 6) RI ortalaması benign 109 olguda $0,70 \pm 0,26$, borderline 5 olguda $0,57 \pm 0,13$ ve 12 olguda $0,35 \pm 0,10$ olarak tespit edildi. Benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) PI ortalaması benign 109 olguda $1,69 \pm 0,91$, borderline 5 olguda $1,62 \pm 0,41$ ve 12 olguda $0,69 \pm 0,22$ olarak tespit edildi. Benign ve malign gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı. ($p<0,001$) (tablo 20)

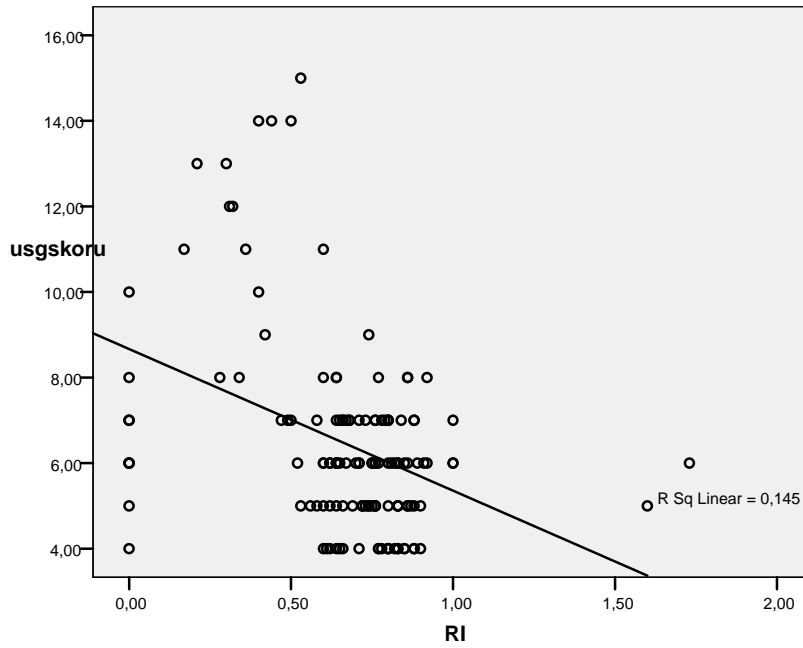


Şekil 6. RDUSG de vaskularitenin dağılımı

Tablo 20. Histopatolojik sonuçlara göre grupların RI ve PI ortalamaları

	Patoloji			P
	Benign(n:109)	Borderline(n:5)	Malign(n:12)	
RI	0,70 ± 0,26	0,57 ± 0,13	0,35 ± 0,10	<0,001
PI	1,69 ± 0,91	1,62 ± 0,41	0,69 ± 0,22	<0,001

Ultrasonografi skoru ile RI ve PI değerleri arasında negatif korelasyon tespit edilmiştir.(şekil 7)



Şekil 7. USG skoru ve RI ilişkisi

CA-125 ortalaması benign olgularda $51,37 \pm 113,04$; borderline olgularda $141,88 \pm 133,25$ ve malign olgularda $381,53 \pm 335,51$ olarak bulundu. Malign grup ile borderline ve benign gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,007$)

LDH ortalaması benign olgularda $184,95 \pm 59,27$; borderline olgularda $204,80 \pm 46,09$ ve malign olgularda $303,75 \pm 258,54$ olarak bulundu. Malign grup ile benign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0,001$)

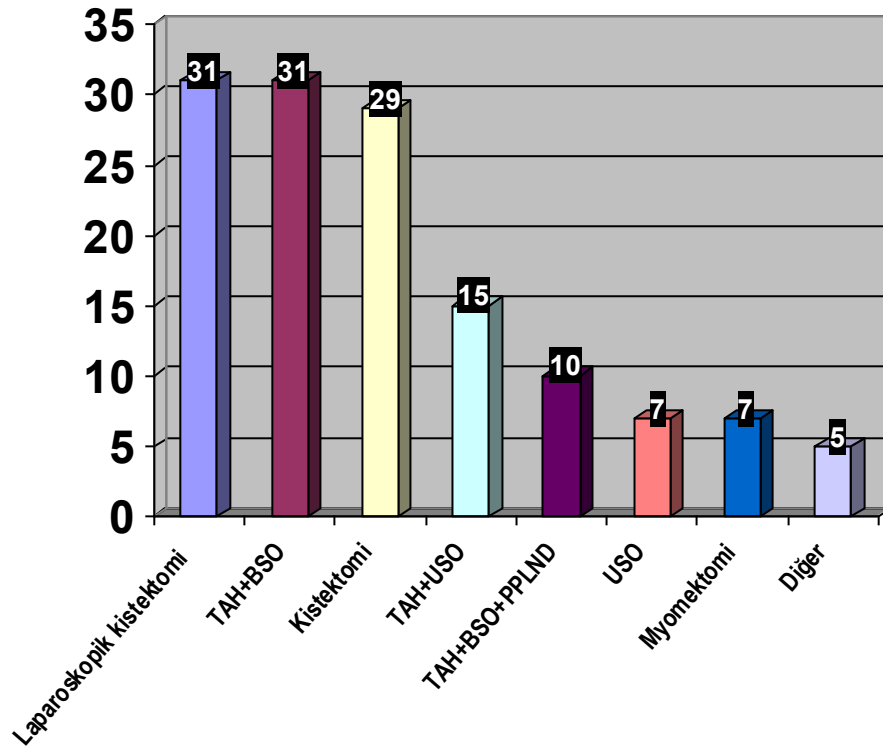
Platelet ortalaması benign olgularda $288,59 \pm 82,22$; borderline olgularda $301,40 \pm 58,79$ ve malign olgularda $379,41 \pm 95,73$ olarak bulundu. Malign grup ile benign grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p=0,001$)

Gruplar arasında CA-19.9, AFP, CEA ve β -HCG parametreleri açısından istatistiksel farklılık saptanmadı.

Tablo 21. Histopatoloji sonuçlar ile tümör belirteçlerinin karşılaştırılması

	Patoloji			p
	Benign (n:118)	Borderline (n:5)	Malign (n :12)	
CA-125	$51,37 \pm 113,04$	$141,88 \pm 133,25$	$381,53 \pm 335,51$	<0,001
LDH	$184,95 \pm 59,27$	$204,80 \pm 46,09$	$303,75 \pm 258,54$	<0,001
Platelet	$288,59 \pm 82,22$	$301,40 \pm 58,79$	$379,41 \pm 95,73$	0,001
CA-19,9	$15,60 \pm 22,40$	$23,16 \pm 37,07$	$24,35 \pm 45,36$	0,145
CEA	$1,32 \pm 0,89$	$2,23 \pm 1,41$	$2,25 \pm 1,58$	0,113
β-HCG	$1,12 \pm 0,96$	$1,04 \pm 0,35$	$1,89 \pm 1,39$	0,246
AFP	$3,01 \pm 2,48$	$3,13 \pm 1,07$	$2,86 \pm 2,18$	0,977

Operasyon tekniği olarak en sık 31'er (%23,0) olguda laparoskopik kistektomi ve TAH+BSO uygulanmıştır. Operasyon tekniğinin dağılımı şekil 8' de gösterilmiştir.



Şekil 8. Operasyon tekniğinin sayısal dağılımı

Peroperatif frozen incelemesi 59 olguda uygulanmıştır. Bu olguların 47'si (%79,6) benign, 3'ü (%5,1) borderline ve 9'u (%15,3) malign olarak bildirilmiştir. Frozen incelemesi histopatoloji sonuçları ile karşılaştırıldığında benign ve borderline olguları %100 ve malign olguları %90 doğrulukla tespit etmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p < 0,001$)

Histopatolojik sonuçlara göre olguları benign ve benign olmayanlar (borderline ve malign olanlar) olarak gruplandırdığımızda pelvik muayene, USG, RDUSG, tümör belirteçleri ve trombositozun sensitivite, spesifisite, NPV ve PPV değerleri tablo 23'te gösterilmektedir. Spesifitesi %97,5 ile en yüksek ve PPV'si %80 ile en yüksek USG skoru olarak saptanmıştır. Sensitivitesi %88,2 ile en yüksek ve NPV'si %97,7 ile en yüksek CA-125 olarak saptanmıştır.(tablo 22)

Tablo 22. Histopatolojik sonuçların pelvik muayene, USG skoru, CA-125, RI, PI, platelet sayısı ile karşılaştırılması ve sensitivite, spesifite, PPV, NPV değerleri

		Patoloji				Total		p=0,007
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
Palpable kitle	Yok	92	78	8	47,1	100	74,1	
	Var	26	22	9	52,9	35	25,9	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 52,9 Spesifisite:% 78 PPV: % 25,7 NPV: % 92

		Patoloji				Total		p<0,001
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
USG Skoru	<9	115	97,5	5	29,4	120	88,9	
	≥9	3	2,5	12	70,6	15	11,1	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 70,6 Spesifisite:% 97,5 PPV: % 80 NPV: % 95,8

		Patoloji				Total		p<0,001
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
CA-125	<35	86	72,9	2	11,8	88	65,2	
	≥35	32	27,1	15	88,2	47	34,8	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 88,2 Spesifisite:% 72,9 PPV: % 31,9 NPV: % 97,7

		Patoloji				Total		P=0,001
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
RI	≥0,4	108	91,5	10	58,8	118	87,4	
	<0,4	10	8,5	7	41,2	17	12,6	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 41,2 Spesifisite:% 91,5 PPV: % 41,2 NPV: % 91,5

		Patoloji				Total		p<0,001
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
PI	≥1	104	88,1	5	29,4	109	80,7	
	<1	14	11,9	12	70,6	26	19,3	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 70,6 Spesifisite:% 88,1 PPV: % 46,1 NPV: % 95,4

		Patoloji				Total		P=0,003
		Benign		Benign Olmayan				
		N	%	N	%	N	%	
Platelet	<300000	73	61,9	4	23,5	77	57	
	≥300000	45	38,1	13	76,5	58	43	
	Toplam	118	100	17	100	135	100	

Sensitivite: % 76,5 Spesifisite:% 61,9 PPV: % 22,4 NPV: % 94,8

5. TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler, hastaneye başvuru nedenleri arasında 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır. Bu kitlelerin %90'ı benign karakterlidir.(3) Tek başına kullanılan yöntemlerin hiç birinin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirlerinden ayırmada yeterli değildir. Malign ve benign kitlelerin ortak özellikler gösterdiği durumlarda bu yöntemlerin etkinliğini belirgin olarak azalmaktadır. Ayrıca bazı yöntemlerin değerlendiren kişilere göre farklılık gösterebilmesi ve klinikte kullanımının daha kolay ve uygulanabilen yöntemlerin araştırılmasına gerek duyulmuştur.

Over kanserinin erken dönemde tespit edilebilmesi için cerrahi girişimler artmaktadır. Diğer taraftan cerrahiye bağlı morbidite ve mortalitedeki artış da klinik ikilemi oluşturmaktadır. Bu hastaların daha iyi seçilebilmesi için yeni tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur. (117)

Ayırımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta preoperatif yetersiz değerlendirildiği için yetersiz cerahi ile karşı karşıya kalmaktadır.(111) Oysa reziduel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedefdir ve sağkalımda en önemli prognostik faktor olarak bilinmektedir.(71,72)

Over kanseri tüm jinekolojik malign tümörler arasında en yüksek mortaliteye sahip kanserdir.(118,25) Erken evrede semptomların nadir olması nedeniyle tanıda birçok biyokimyasal belirteç ve görüntüleme yöntemi araştırılmaktadır. Genel popülasyonda over kanserlerinin taranması şu an önerilmemektedir. (119)

Over tümörlerinin yaklaşık %90'ı benign niteliktedir ve bunların %90'ını da fonksiyonel over kistleri oluşturur. Malign olguların %90'a yakını epitelyal kökenlidir. Malign epitelyal over tümörlerinin yaklaşık %80'i kistiktir. Ovaryan patoloji nedeniyle opere edilen genç kadınların %65'inde postoperatif fonksiyonel over kisti saptanmıştır.(120)

Malign over tümörleri genellikle yaşlı hastalarda, benign over tümörleri ise genç hastalarda görülmektedir. Malign epitelyal over tümörleri 60-70 yaş arasında pik yapar; 40 yaşının altında görülmesi ise nadirdir.(123)

Çalışmamızda benign olgular için ortalama yaş $38,7 \pm 11,9$, malign olgular için ortalama yaş $61,0 \pm 11,9$ saptadık. Malign kitle saptanan olguların yaş ortalamasının benign kitle saptanan olguların yaş ortalamasına göre anlamlı olarak daha ileri olduğunu saptadık.

Tümör boyutları arttıkça malignite riski de artmaktadır. Fizyolojik kistlerin ortalama çapları nadiren 3-5 cm'den büyük olurken ovaryan malign tümörler genellikle semptomatik olmadan 10 cm'lik büyüklüğe ulaşabilirler. Paradoks olarak 10 cm'i aşan en sık benign over tümörleri müsinöz kist adenomlardır.⁽¹²⁴⁾

Osmers ve arkadaşları 1072 premenopoz olgusunda yaptıkları bir çalışmada monoloküler basit kistlerde tümör boyutu arttıkça malignite riskinin arttığını saptamışlardır.⁽¹²⁵⁾ Bu çalışmada uniloküler düzgün cidarlı kistlerin %8,4'ü 21 yaşının altında idi ve hiçbir olguda malignite saptamamıştır.

Ovaryan lezyonları patolojik olarak değerlendirilen 150 postmenopozal kadında Rulin ve Preston, lezyon ne kadar büyükse malignite riskinin o kadar fazla olduğunu bulmuşlardır.⁽¹²⁶⁾

Goldstein, postmenopozal grupta transabdominal ultrasonografi kullanarak yaptığı bir çalışmada 5 cm'in altındaki 28 basit kist olgusunun hiç birinde malignite saptanmadığını bildirmiştir. ⁽¹²⁷⁾

Sassone ve arkadaşları over kistlerini ultrasonografi kullanarak benign ve malign olmak üzere iki grupta değerlendirmiştir. Pelvik kitle nedeniyle opere edilen ve histopatolojik tanısı konan 143 hastada transvaginal sonografi yapmışlardır. Kist iç duvarı, duvar kalınlığı, septum ve ekojeniteyi kriter olarak bu kriterlerin değişikliklerini kullanarak her iki overde ayrı ayrı puanlamışlardır, tümör büyüklüğü değerlendirmeye alınmamıştır. 5'den 14'e kadar puan verilmiş,9'un altı benign, 9 ve üstü malign olarak kabul etmişlerdir. Duyarlılık %100, özgüllük %83, pozitif prediktif değeri %37, negatif prediktif değeri %100 bulunmuştur. ⁽¹²⁸⁾

Timmermen ve arkadaşları 22 farklı sonomorfolojik özellikleri kullanarak yaptıkları bir çalışmada %95,9 duyarlılık, %87,1 özgüllük bulmuşlardır. Bu kriterlere Sassone kriterlerine ek olarak, boyut, volüm, hemorajik kist, akustik gölgelenme gibi kriterler kullanmışlar; multikistik, unilokuler kistik, multiloküler, multilokuler solid olarak kitleleri ayırmışlardır. ⁽¹²⁹⁾

Hermann ve arkadaşları 241 olguda transabdominal ultrasonografi yaparak bulguları tümör büyüklüğü, asit, tümörün internal yapısı gibi kriterleri almışlardır. Olguları tamamen kistik 10 cm altı ve üstü, kompleks (septalı, kistik, solid ağırlıklı) tamamen solid olarak ayırmışlardır. Sonuçlar değerlendirildiğinde duyarlılık %82, özgüllük %83, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %95 bulunmuştur. (130)

Olgularımızı Sassone'nin skorlama sistemini kullanarak değerlendirdik. Pratik ve klinikte kolaylıkla kullanılabilceğini düşündüğümüzden çalışmamızda bu skorlama sistemini seçtik. 9 puan ve üzeri skor alan kitlelerde 'ultrasonografi maligniteyi destekliyor' olarak değerlendirdik.

Bizim çalışmamızda benign olgularda ortalama ultrasonografi skoru $5,81 \pm 1,35$; malign olgularda $12,2 \pm 2,0$ idi. Ultrasonografinin duyarlılığı %70,6; özgüllüğü %97,5 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri % 80 ve negatif prediktif değeri ise %95,8 olarak bulunmuştur. Toplam puan arttıkça malignite olasılığının arttığını gördük. Jinekolojik pratikte bu skorlama sisteminin kullanılabilir olduğuna inanıyoruz. Bulgularımız daha önceki çalışmalarla uyumlu bulunmuştur.

Bast ve arkadaşlarının CA-125'i buluşundan ve bu tümör belirtecinin epitelyal over kanserlerinin %82'sinde serumda yükseldiğini (35U/ml) göstermesinden sonra bu antijenle ilgili birçok çalışma yapılmıştır. (13) Serum CA-125 düzeyi ile yapılan çalışmalar bu tümör belirtecinin tek başına over malignensilerinin tarama ve ayırıcı tanısında yetersiz olacağı, ancak hastaların takibinde güvenilir bir metod olduğu ifade edilmiştir. (130-134) Bunun için pelvik kitlelerin ayırıcı tanısında CA-125'le birçok metod beraber kullanılarak kesin tanıya gidilmeye çalışılmıştır. (135,151)

S. Tingulstad ve arkadaşları 117 benign pelvik kitlesi 56 malign pelvik kitlesi olan toplam 173 hastada CA-125, ultrasonografi ve menopoz durumunu hesaplayarak RMI (malignite risk indeksi)'ni hesaplamışlardır. Bu indeksin duyarlılığını %80, özgüllüğünü %92, pozitif prediktif değerini %83 olarak bulmuşlardır. (136)

O'Connel ve arkadaşlarının 26'sı primer over kanseri olan 56 olguluk çalışmalarında serum CA 125 için eşik değer 35 U/ml alındığında primer over kanserini saptamada duyarlılık %100, özgüllük %43, pozitif prediktif değeri %60 negatif prediktif değeri %75 olarak bulunmuştur. (137)

Pastner ve arkadaşları preoperatif CA125 yüksekliğini adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısındaki duyarlılığını %72, özgüllüğünü %80, pozitif prediktif değerini %79 ve negatif prediktif değerini %73 olarak bulmuşlardır. (138)

Chalas ve arkadaşlarının 1992 yılındaki çalışmalarında: malign over tümörlerinin teşhisinde sadece serum CA125 düzeyi esas alındığında olguların %81 'inde serum CA-125 düzeyi 35U/ml'den yüksek bulunmuş olup, pozitif kestirim değeri %88, özgüllüğü %86 olarak bulunmuştur. (139)

Bizim çalışmamızda eşik değer 35 U/ml alınmıştır. Tümör belirtecinin (CA-125) duyarlılığı %88,2 olarak, özgüllüğü %72,9 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %31,9 ve negatif prediktif değeri ise %97,7 olarak bulunmuştur. Bulgularımız literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Padilla ve Radosevich 'in yaptığı çalışmada pelvik muayenenin pelvik organlardaki patolojiyi saptama sıklığı %70,2 olarak verilmiştir. (140) Pelvik muayenenin etkinliği ile ilgili olarak Grow, Wiczzyk ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada pelvik kitlelerin saptanmasında ve değerlendirilmesinde olgunun vücut ağırlığı, klinisyenin tecrübesi ve pelvik organların pozisyonunun önemine değinmiştir. (141)

Myers, Bastian ve arkadaşlarının adneksiyal kitlelerin yönetimi konulu yaptıkları çalışmada; bimanuel pelvik muayenenin, duyarlılığını %90, özgüllüğünü %45 bulmuşlardır.(142)

Yaptığımız çalışmada pelvik muayenenin duyarlılığı %52,9 olarak, özgüllüğü %78,0 olarak saptanmıştır. Pozitif prediktif değeri %25,7 ve negatif prediktif değeri ise %92,0 olarak bulunmuştur. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

Tümörlerdeki neovaskülarizasyonu saptayabilen invaziv olmayan, renkli akım doppler görüntüleme tekniği over tümörlerini inceleyebilmek için kullanılmaktadır. Birçok araştırmacı renkli doppler ultrasonografi yönteminin, malign ve benign tümörler arasında ayırıcı tanıda kullanılabileceğini ileri sürmüştür. (121,122) Malign tümörlerde azalmış vasküler direnç, tümör büyümesi ile ilişkili neovaskülarizasyon ve angiogenezise sekonder gelişir.(122)

Tümörlerin doppler incelemesinde RI değeri sadece dalga akımının maksimum ve minimum noktalarını değerlendirirken dalga şeklinden etkilenmemektedir. PI ise dalga formunu da yansıtmaktadır. Bu nedenle bazı durumlarda PI değeri RI'den daha fazla bilgi

verebilmektedir. Bu nokta göz önünde bulundurularak PI değerinin karşılaştırıldığı çalışmalarda benign adneksiyal kitlelerde malign kitlelere göre daha yüksek PI değeri bulunmuştur. (145,146)

Şu an için, malignite göstergesi olan literatürde kabul görmüş kesin bir PI veya RI değeri yoktur. Birçok araştırmacı PI $<1,0$ ve/veya RI $<0,4$ limitinde görüş bildirmişlerdir. (143,144) Mutlak bir değer oluşturulmasa da, bu indeksler morfolojik ultrason verileri ve klinik bulgular ışığında değerlendirilmelidir. Çalışmaların çoğu, kullanılan indekslerden bağımsız olarak benign ve malign lezyonların empedans paternleri arasında belirgin farklılıklar göstermiştir. Sınır değerlerin belirlenmesindeki tartışmalar renkli doppler sonografi tarayıcılarının duyarlılıklarındaki farklılıklara bağlanabilir.

Fleisher ve arkadaşları 25 tanesinin malignitesi patolojik olarak doğrulanmış 62 hastayı incelemiştir. Malignitelerin 20 tanesi düşük PI değeri ve diastolik çentik kaybı göstermiştir. Böylece %98 negatif prediktif değeri ve %83 pozitif prediktif değeri elde edilmiştir. (147)

Kurjak ve arkadaşları transvaginal renkli doppler ile 642 benign ve 56 malign ovaryan kitle üzerinde yaptıkları araştırmada, neovaskülarizasyon belirlenen olguların hepsinde RI için 0,4'ün önemli bir eşik değer olduğunu, bunun altındaki değerlerin malignite için anlamlı olduğunu bildirmişlerdir. Bu metodun duyarlılığını %96,4, özgüllüğünü %98,8, pozitif prediktif değerini %98,2, negatif prediktif değerini %99,7 olarak saptamışlar. (148)

B. Bromley bir çalışmasında RI için eşik değeri 0,60 olarak aldığı maligen tümörleri saptamada bu metodun duyarlılığını %66, özgüllüğünü %81 olarak saptamıştır. (149)

Chow ve Chen 'in yaptıkları çalışmada on üç borderline over tümörlü olgudan 10 hastada RI degerleri $>0,4$ bulunmuştur. (150)

Çalışmamızda RI değerini malignite kriteri olarak $<0,40$, PI değerini malignite kriteri olarak $<1,0$ olarak aldık. Çalışmamızda RI ve PI için sırası ile duyarlılık %41,2 ve %70,6; özgüllük %91,5 ve %88,1; pozitif prediktif değeri %41,2 ve %46,1; negatif prediktif değeri %91,5 ve %95,4 olarak bulundu. Çalışmamızda borderline tümörler, malign kategorisinde değerlendirildiğinden duyarlılıktaki literatüre göre düşük değere bu durumun katkısı olduğunu düşündük.

Kerpsack ve Finan'ın yaptığı çalışmada 323 olgu alınmış trombosit sınır değeri 350000 alınmış, 87 (%26,9) malign olgudan 42 (%48,3)'sinde trombosit sayısı 350000'in üzerinde tespit edilmiştir. 225 (%69,7) benign kitlenin ise sadece 31 (%13,8) tanesinde trombositoz görülmüştür. Bu çalışmada 11 borderline tümör olgusu bulunmaktadır ve hiçbirinde trombositoz saptanmamıştır. (99)

Levin ve Conley eşik değeri 400000 aldıkları çalışmada 82 malign tümör olgusundan 31(%38) olguda trombositoz saptamışlardır. (100)

Bizim çalışmamızda trombosit sayısının malign-benign ayırımında; duyarlılığı %52,9, özgüllüğü %79,7, pozitif prediktif değeri %39,1, negatif prediktif değeri %92,1 bulundu. Bulgularımızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Sonuç olarak adneksiyal kitlelerin malignite erken ve ayırıcı tanısı için kullanılan klinik ve laboratuvar incelemelerinin pozitif prediktif değerlerinin düşük çıkması genel bir sorundur. Ancak malign olmayan olguları saptamada oldukça başarılı oldukları görülmektedir. Halen tek bir klinik veya laboratuvar parametre ile malign-benign ayırımının etkinliği sınırlı görünmektedir. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde tüm bu klinik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerinin entegrasyonu yanında yüksek derecede klinik şüphenin yararlı olacağını düşünüyoruz.

6.SONUÇ

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir.(49) Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir. (50)

Adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak benign ve malign olarak ayırımında yoğun çalışma ve araştırmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. Kesin tanı halen sadece histopatoloji ile mümkündür. En sık kullanılan preoperatif tanı yöntemleri; pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteçleri, doppler ultrasonografi, trombosit sayısıdır.

Çalışmamızda ilerleyen yaş ile birlikte ve menopoz sonrası adneksiyal kitlelerde malignite olasılığının arttığını saptadık. . Preoperatif tanı yöntemleri içinde spesifitesi % 97,5 ile en yüksek ve PPV'si %80 ile en yüksek USG skoru olarak saptanmıştır. Sensitivitesi % 88,2 ile en yüksek ve NPV'si %97,7 ile en yüksek CA-125 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızda, Sassone ve ark'ının kriterlerini kullanarak kendi hasta grubumuzda adneksiyal kitlelerin malign benign ayırımında USG'nin etkinliğini araştırdık. USG'nin, morfolojik skorlama sistemi kullanıldığında adneksiyal kitle tanısı konan hastaların preoperatif değerlendirilmesi ve yönetiminde yerinin olduğunu; hastaların, gerekli ileri merkezlere yönlendirilmesi konusunda yol gösterici olabileceğini saptadık.

Preoperatif dönemde hastaların tek bir tanı yöntemi ile malign benign ayırımının yapılması etkin görülmemektedir. Tanı yöntemleri kombine halde kullanılması ile malignite açısından riskli görülen olgularda hasta hazırlığı sırasında bölümler arası koordinasyon sağlanabilecek, uygulanacak insizyon şekli ve preoperatif frozen incelemesi önceden planlanabilecek ve uygulanan cerrahiden hastanın optimum fayda görmesi sağlanabilecektir.

7.KAYNAKLAR

1. Schorge ve ark., Çeviri Ed. Ceylan Y ve ark, Williams Jinekoloji, Nobel Tıp Kitabevleri İstanbul 1. Baskı 2011, 14:716-754
2. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-47
3. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the US. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42
4. Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995*. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998
5. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501
6. Rufford BD, Jacobs IJ (eds). Ovarian cysts in postmenopausal women. *RCOG Guideline No. 34*, 2003;16:42-52
7. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-9
8. Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. Transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. *Am J Roentgenol* 1988;151:89-92
9. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A, Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1991;78:70-6.

10. 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;2005;791-813
11. Aydınli K, Kaleli S, Atasü T. Jinekolojik Kanserlerin Erken Tanısı. In: Atasu T,Aydınli K(ed).Jinekolojik Onkoloji. 2nd ed.Istanbul :Logos Yayıncılık; 1999.133-146
12. 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
13. Bast RC, Klug TL,St. John ER:A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. N Eng J Med 1983; 309(15):883-7
14. Berek JS, Knapp RC, Malkasian 0: Ca 125 serum levels correlated with second look operations among ovarian cancer patients. Obstet Gynecol 1986; 67:685-9
15. Kısınışçi A, Göksin E . Malign Over Tümörleri: Kısınışçi A, Göksin E, Durukan T,Üstay K,Ayhan A,Gürgan T,Önderoglu LS (eds). Temel Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi.1.baskı.Ankara: Günes Kitabevi;1996 . 981-1008
16. Disaia PJ, Greasman WT: Epithelial Ovarian cancer. In: Disaia PJ, Greasman WT(eds). Clinical gynecology oncology. 5th edition . St Louis:Mosby;1997. 282-350
17. Kurtz AB,Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL. Diagnosis and staging of ovarian cancer:comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 1999;212:19–27
18. Piver MS . Ovarian epithelial cancer. In: Hand book of Gynecologic Oncology .Piver MS(ed). 2 th edition . Boston : little, Brown and Company;1996. 3-32

19. Aksu MF. Jinekolojik kanserlerin epidemiyolojisi, Atasü T, Aydınlı K (eds). Jinekolojik Onkoloji. 2 nd ed. Istanbul: Logos yayıncılık; 1999;4: 28-34
20. Morrow CP, Townsend DE. Neoplasm derived from coelomic epithelium. In: Morrow CP, Townsend DE (eds). Tumors of ovary Synopsis of Gynecologic Oncol.1th ed. New York: John Wiley;1987;12:257-303
21. Cramer DW, Welch WR, Cassells S, and Scully RE: Mumps, Menarche, Menopause and ovarian cancer. Am j Obstet Gynecol 1983;147:1-6
22. Ayhan A, Yapar EG. Malign Over Tümörleri: Atasü T, Aydınlı K (eds) jinekolojik Onkoloji.2 nd ed. İstanbul: Logos yayıncılık; 1999. 407-76
23. Gershenson DM, Guillermo T . Ovarian intraepithelial neoplasia and ovarian cancer. Obstet and Oynecol Clin of North America 1996; 23 (2): 475-545
24. Kerlikaska K, Brown JS, Grandy DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? . Obstet and Gynecol 1992;80: 700-7
25. Parazzini E, Franceschi B, La Vecchia C et al . The epidemiology of ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991;43: 9-23
26. Stadel BV. The etiyology and prevention of ovarian cancer. Am J Obstet Gynecol 1975;123:772-4
27. Heintz AP, Hacker NF, Lagasse LD . The epidemiology etiology of ovarian cancer. A Obstet Gynecol 1985;66:127-35
28. Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). Te Lindes's Operative Gynecology, Eighth Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56

29. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds).Novak Jinekoloji, 12. Baskı. Cev. Editoru: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97
30. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367-70.
31. Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al. Solid malignancies in children and adolescents. *Surg Clin North Am* 1985;65:1351-86
32. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. *Cancer* 1972;30:713-9
33. Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780-9
34. Hernandez E, Miyazawa K. The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. *J Reprod Med* 1988;33:361-40
35. Scully RE. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30
36. 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
37. Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. *Pediatric and Adolescent Gynecology*. New York: Raven Press, 1992:397-416
38. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Cev. Editoru: Yuksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767

39. Yüce K, Dursun P (çev.). Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). Klinik Jinekolojik Onkoloji, 6. Baskı, Cev. Editoru: Ayhan A. Ankara: Guneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88
40. Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? *Obstet Gynecol* 2003;102:589-93
41. Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic management of adnexal cystic masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1994;83:594-9
42. Sassone AM, et al. Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:311-20
43. Atasü T, Şahmay S (ed). Overin Selim Tumorleri. In: Jinekoloji., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47
44. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Cev. Editoru: Guner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767-89
45. Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *Am J Roentgenol* 1995;164:1441-4
46. 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
47. 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

48. Willemse PHB, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987;60:178-85
49. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36
50. Landis SH, Murray T, Bolden S. Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29
51. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1991. *CA Cancer J Clin* 1991;41:19-36
52. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian Cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result Program data. *Am J Obstet Gynecol* 1986;154:639-74
53. 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;49-64
54. Rumack C, Wilson S, Charboneau JW. *Diagnostic Ultrasound*; 1998;8: 546-7
55. Kumar V, Cotran R, Robbins S. *Temel Patoloji İstanbul* 2000;14:616-28
56. Diane M. Ultrasound and assesment of ovarian cancer risk, *AJR* 2010, 194:322-329
57. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700-7
58. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ. Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5

59. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43
60. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tumorleri. In: Guner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55
61. Dilek S, Dede M. Overin germ hücreli tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi, Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52
62. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. Semin Oncol 1998;25(2):235-42.ara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52
63. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analisys of 30 cases. Obstet Gynecol 1976;48:579
64. Güner H. Overin seks kord stromal tumorleri. In: Cicek MN, Akyurek C, Celik C, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7
65. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000;70:207-312
66. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. Semin Surg Oncol 2000;19:3-10
67. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. Curr Topics in Pathol 1989;78:85-109
68. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F. The clinical predictivity of biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in prospective randomized treatment protocol. Cancer 1998;82:159-67

69. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Trope CG. Analysis of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:40-52
70. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, Humphrey PA, Pence JC, Dodge RK, Clarke-Pearson DL, Iglehart JD, Bast RC Jr, Berchuk A. Over expression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. *Cancer Res* 1991;51:2979-84
71. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14
72. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34
73. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2002;100:59-64
74. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer* 1993;72:3007-11
75. Van Nagel JR: Tumor markers in ovarian cancer. *Clinics in Obst. Gynecol* 1983;10:197-200
76. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyiciler : Kısınışçi A (eds). *Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. 1nd ed. Ankara:Günes Kitabevi;1996;1036-45
77. Waldman TA. Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy. Waldman TA, Herberman RB (eds). *Cancer Medicine* . Philadelphia:Lea and Febirger;1990. 1068-82

78. Schneider DT, Calaminus G, Gobel U. Diagnostic value of alpha 1- fetoprotein and betahuman chorionic gonadotropin in infancy and childhood. *Pediatr Hematol Oncol.* 2001;18:11-26
79. Van Nagell JR. Tumor markers in gynecologic malignancies. In: Griffiths CT, Fuller AF, eds. *Gynecologic Oncology.* Boston: Martinus Nijhoff Publishers. 1983:63- 79
80. Norum LF, Erikstein B, Nustad K. Elevated CA-125 in breast cancer – A sign of advanced disease. *Tumour Biol* 2001,22(4),223-228
81. Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tumor belirteçleri. In: Cicek MN, Akyurek C (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36
82. Niloff D, Skates SJ, Menon U, MacDonald N, Rosenthal AN, Oram DH. Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in post menopausal women. *J Clin Oncol.* 2003 May 15;21(10):206-10
83. Einhorn N, Sjøvall K, Knapp RC, Hall P, Scully RE. Prospective evaluation of serum CA 125 levels for early detection of ovarian cancer. *ObstetGynecol.* 1992 Jul;80(1):14-8
84. Gadducci A, Cosio S, Carpi A ve ark. Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer, *Journal of Biomedecine & Pharmacotherapy* 2004;58;24-38
85. Makar AP, Kristensen GB, Kaern J ve ark. Prognostic value of pre- and postoperative serum CA–125 levels in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;79:1002-10
86. Geisler JP, Miller GA, Lee TH, Harwood RM ve ark. Relationship of preoperative serum CA-125 to survival in epithelial ovarian carcinoma. *J Reprod Med* 1996;41:140-2
87. Nagele F, Petru E, Medl M ve ark. Preoperative CA–125: an independent prognostic factor in patients with stage I epithelialovarian cancer. *Obstet Gynecol*1995;86:259-64

88. Chi DS, Venkatraman ES, Masson V ve ark. The ability of preoperative serum CA-125 to predict optimal primary tumor cyto-reduction in stage III epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2000;77:227-31
89. Gemer O, Segal S, Kopmar A. Preoperative CA-125 level as a predictor of non optimal cyto-reduction of advanced epithelial ovarian cancer. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:583-5
90. Van der Burg ME, Lammes FB, van Putten WL ve ark. Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA125 during induction chemotherapy. *Gynecol Oncol* 1988;30:307-12
91. Van Dalen A, Favier J, Burges A. Prognostic significance of CA-125 and TPS levels after 3 chemotherapy courses in ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol* 2000;79:444-50
92. Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A ve ark. The predictive and prognostic value of serum CA-125 half-life during paclitaxel/platinum based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2004;93:131-6
93. Fioretti P, Gadducci C, Ferdeghini M, Prontera C, Malagnino G, Facchini V. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer : relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-60
94. Nolen B, et al Serum Biomarker panel for discrimination of benign from malignant cases in patients with adnexal mass, *Gynecologic Oncology*,(117)2010:440-445
95. Te Linde's Operative gynecology: Books: Richard W Te Linde by Richard W Te Linde. 9 th Edition, 2003,1487-1523
96. Kerbrat P, Lhomme C, Fervers B, Guastalla JP, Thomas L, Tournemaine N, et al. Ovarian Cancer. *Br J Cancer* 2001,84(Suppl.2), 18-23

97. Sjøvall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002;85(1):175-178
98. Dini MM, Miller M. Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-71
99. Kerpsack JT, Finan MA . Thrombocytosis as a predictor of malignancy in women with a pelvic mass. *J Reprod Med* 2000; 45(11): 929-32
100. Levin J, Conley C. Thrombocytosis associated with malignant disease. *Arch Intern Med* 1964;114: 497-500
101. Bese T, Demirkıran F, Erel T, Cihani M., Isıloglu H., Kösebay D. Preoperatif trombosit ve serum CA 125 düzeyinin epitelyal ovaryum kanserinin ayırıcı tanısındaki değeri. *MN Klinik Bilimler* 1996;2:1-4
102. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174–8
103. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR Jr. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol* 2003;91(1):46-50
104. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367–70
105. Hata K, Hata T, Senoh D et al. Change in ovarian arterial compliance during the human menstrual cycle assessed by Doppler ultrasound. *Br J Gynecol* 1990; 97: 163
106. Givens, et al Diagnosis and management of adnexal masses *AFP* 2009 , october 15; 80(8):815-820

107. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirevic Z, Zalud I. Transvaginal color Doppler imaging. *Journal of Clinical Ultrasound* 1990; 227-234
108. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul:Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767-87
109. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367-70
110. Kurjak A, Zalud I. Transvaginal color Doppler imaging and ovarian cancer. 1990; 300:330
111. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et al. Ovarian cancer management, *JAMA* 1983;250:3072-6
112. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-30
113. Howard K, Simes J. Positron Emission Tomography [Part 2(i)] May 2001. *MSAC* 172-176
114. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454-9
115. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske SN. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002;223:780-88

116. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment. *CA Cancer J Clin* 1999;49:297-320
117. Rottem S, Levit N, Thaler I, Yoffe N, Branshtein M, Monor D, Brander JM. Clasification of ovarian lesions by high-Frequency tranvaginal sonography. *J Clin Ultrasound* 1990;18(4):359-63
118. Muire A, Waterhouse J, Mock T et al. Cancer incidence in five continents LARC Lyon, France. *LARC Sci Publication* 1987;88:892-3
119. Karlon BY, Plan LD. The current status of ultrasound and color doppler imaging in screening for ovarion cancer. *Gynaecol Oncol* 1994; 55: 28-33
120. Smith LH, Levit N: Detection of malignant ovarian neoplasm: A rewiew of litarature. *Obstet Gynaecol Surg.* 1984; 39: 329-345
121. Tekoy A, Jouppila P. Validity of pulsatility and resistance indices in classification of adnexal tumors with tranvaginal color doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gyneecol* 1993;2(5): 338-44
122. Fleischer AC, Rogess WH, Rao BK. Transvaginal color doppler sonography of ovarian masses with pathological correlation *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1991;1:275-8
123. Kurjak A, Shalon H, Kupesic S, et al. Tranvaginal color doppler sonography in the assesment of pelvik tumor vascularity. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 1993; 3: 137-54
124. Piver MS, Baker TR, Piedmonte M, Sandeck AM . Epidemiology and etiology of ovarian cancer. *Semin Oncol* 1991;18: 177-85
125. Osmers RG, Osmers M, von Maydell B, Wagner B., Kuhn W. Preoperavite evaluation of ovarian tumors in the premenopause by transvagosonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175(2): 428-34

126. Rulin MC, Preston AL. Adnexal masses in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1987;70(4): 578-81
127. Goldstein SR, Subramanyam B, Synder JR, Beller U, Ragavendra BN, Reckman EM. The postmenopausal cystic adnexal mass: the potential role of ultrasound in conservative management. *Obstet Gynecol*. 1989;73(1):8-10
128. Danjela Jelovac, et al Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer, *CA CANCER J CLIN* 2011, 61: 183–203
129. Timmerman D, Bourne TH, Taylor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberhe K . A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181(1): 57-65
130. Hermann U, Locher G, Goldhirsh A . Sonographic patterns of ovarian tumors: prediction of malignancy. *Obstet. Gynecol* 1987;69(5):777-81
131. Brioshi PA, Irion O, Kraver F . Serum CA125 in epithelial cancer. A longitudinal study. *British J Obstet Gynecol* 1987;94(3):196-201
132. Jacobs I, Davies AP, Bridgers J et al . Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA125 measurement and ultrasonography. *BMJ*. 1993;306(6884):1030-4
133. Einhorn N, Sjövall K, Knapp RC. Prospective evaluation of serum CA125 levels for the early detection of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992; 80(1): 14-8
134. Jacobs I, Stahile I, Bridges J et al . Multimodal approach to screening For ovarian cancer. *Lancet* 1988; 1(8580): 268-70

135. Finkler NJ, Bendcerrof D, Knopp RC . Compararison of serum CA125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol.* 1988; 72(4):659-64
136. Tingulstad S., Hagen B.,Skjeldestad F et al . Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA 125, ultrasound findibgs and monapausal in the preoperative diagnosis of pelvic masses, *British Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;103(8):826-31
137. O'Connell GJ, Ryan E, Murphy KJ. Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol.* 1987;70(6):930-2
138. 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
139. Chalas E, Weihinger M, Engellener W. The clinical significance of thromboycytosis in women presenting with a pelvic mass. *Am J. Obstet Gynecol.* 1992;166(3):974-7
140. Padilla LA, Radosevich DM and Milad MP . Limitations of the pelvic examination for evaluation of the female pelvic organs. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2005;88:84-8
141. Grow DR, Wiczuk HP, O'Shea DL, Costa R and Pekow P . The Bimanual Examination is Insensitive in the Detection of Utero-Ovarian Pathology; Preliminary Report *Fertility and Sterility* 1997; 68(1):94-94(1).
142. Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL et al. Managemant of adnexal mass . *Journal of Obstetric, Gynecologic* 2006;35(5):644-7
143. Hamper UM, Sheth S, Abbor FM et al. Transvaginal color Doppler sonography of adnexal masses: Diffrences in blood flow impedance in benign and malignant lesions. *AJR* 1993;160:1225-8

144. Bourne TH, Campbell S, Reynolds K et al: Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *Br Med J.* 1993;306(6884):1205-29
145. Brown DL, Frater MC, Loing FC, Waitakin ED, Muto MG. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed doppler USG. *Radiology* 1994;190: 333-6
146. Kawai M, Kano T, Kikkawa E, Maeda O, Oguchi H, Tomoda Y. Transvaginal doppler ultrasound with color 1kw in the diagnosis of ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1992;79(2):163-7
147. Fleischer AC, Rodgers WH, Rao BK, et al . Assesment of ovarian tumor vascularity with transvaginal color Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 1991;10: 563-8
148. Kurjak A, Zalud L, Alfirovic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal colour ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1991; 10: 295-7
149. Bromley B, Goodman H. Comparison Between sonographic morphology and dopler waveform for the diagnosis of ovarian malignancy. *Obstet Gynecol* 1994;83:434-7
150. Chow SN, Chen CD, Chen YP et al. Borderline malignant tumors of the ovary: study of prognostic factors. *Formos Med Assoc* 1996;95(11):851-6
151. Finkler NJ, Benacerraf B . Comparison of CA125 clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses, *Obstet Gynecol* 1988;72(4):659-64
152. Timmerman D,et all, Simple usg rules to distinguish between beneign and adnexal masses before surgery, *BMJ* 2010,341-49
153. Kobayashi H.,et al Serum Ca125 level before the development of ovarian cancer, *Int J Gyn and Obst* 2007, 94:1612–161