



T.C

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGN POTANSİYELİNİ SAPTAMADA  
ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM), RMI (RISK  
OF MALIGNANCY INDEX) VE OTI (OVARIAN TUMOR INDEX)  
İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan İKİZ

Danışman

Prof. Dr. Tefik GÜVENAL

MANİSA – 2013



T.C

CELAL BAYAR ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGN POTANSİYELİNİ SAPTAMADA  
ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM), RMI (RISK  
OF MALIGNANCY INDEX) VE OTI (OVARIAN TUMOR INDEX)  
İNDEKSLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Nagehan İKİZ

Danışman

Prof. Dr. Tefik GÜVENAL

MANİSA – 2013

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	I
KISALTMALAR	II
TABLO VE ŞEKİLLER	III
ÖZET	IV
ABSTRACT	VI
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
1. BENİGN ADNEKSİYEL KİTLELER	4
2. MALİGN ADNEKSİYEL KİTLELER	9
3. ADNEKSİYEL KİTLELERİN TANISI	16
3.1. PELVİK MUAYENE	16
3.2. USG	16
3.3. TÜMÖR BELİRTEÇLERİ	17
3.4. İNDEKSLER	20
3.4.1 ROMA	20
3.4.2. RMI	21
3.4.3 OTI	22
GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
BULGULAR	28
TARTIŞMA	39
SONUÇLAR	45
KAYNAKLAR	46

## ÖNSÖZ

Meslek hayatımızın en önemli dönüm noktalarından biri olan uzmanlık eğitimimiz süresince desteğini bizden hiçbir zaman esirgemeyen eski anabilim dalı başkanı hocamız sayın Prof. Dr. Faik Mümtaz KOYUNCU'ya, kliniğimize kattığı yenilikleri, hoşgörölü ve özverili tavırlarıyla yeni anabilim dalı başkanımız sayın Prof. Dr. Naci Kemal KUŞÇU'ya emekleri için teşekkür ederim.

Çalışmamın her aşamasıyla sabırla ilgilenen, beni yönlendirip destekleyen sayın danışman hocam Prof. Dr. Tevfik GÜVENAL'a, asistanlık süresi boyunca tecrübe ve bilgilerini bizlere aktaran sayın hocalarım Prof. Dr. Semra Oruç KOLTAN, Prof. Dr. Hasan Tayfun ÖZÇAKIR, Prof. Dr. Yeşim BAYTUR, Prof. Dr. Yıldız UYAR'a ve eğitimimde emeği geçen tüm diğer değerli hocalarıma ve tezimin laboratuvar aşamasındaki destekleri için Tıbbi Biyokimya'dan sayın Prof. Dr. Fatma TANELİ'ye şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimine başladığım ilk günden itibaren beraber gülüp beraber ağladığım, en yakın dayanağım canım dostum Dr. Şerife DİKAYAK'a teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan en büyük destekçim sevgili eşim Burak İKİZ'e, emeklerini asla ödeyemeyeceğim güzel aileme ve de hayatıma katılmasıyla yepyeni bir anlam katan bana dünyanın en güzel duygusunu tattıran kızım Zeynep'e sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

## **KISALTMALAR**

<b>CA 125</b>	Cancer Antigen 125
<b>HE4</b>	Human Epididymal Protein 4
<b>ROMA</b>	Risk of Ovarian Malignancy Algorithm
<b>RMI</b>	Risk of Malignity Index
<b>OTI</b>	Ovarian Tumor Index
<b>PID</b>	Pelvic Inflammatory Disease
<b>USG</b>	Ultrasonography
<b>TAUSG</b>	Transabdominal Ultrasonography
<b>TVUSG</b>	Transvaginal Ultrasonography
<b>BRCA-1,2</b>	Breast Cancer -1,2
<b>WHO</b>	World Health Organization
<b>FIGO</b>	International Federation of Gynecology and Obstetrics

## TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

<b>Tablo 1</b>	Adneksiyal Kitlelerin Sınıflandırılması
<b>Tablo 2</b>	Sassone Ovaryan Morfoloji Skalası
<b>Tablo 3</b>	CA125 Düzeyini Yükselten Durumlar
<b>Tablo 4</b>	OTI ye Bağlı Malignite Olasılık Değerleri
<b>Tablo 5</b>	Çalışmamızdaki Olguların Demografik, Klinik Ve Cerrahi Özellikleri
<b>Tablo 6</b>	Çalışma Grubundaki Adneksiyal Kitlelerin Histopatolojik Tanılarına Göre Dağılımı
<b>Tablo 7</b>	Adneksiyal Kitleli Hastaların Özellikleri
<b>Tablo 8</b>	Tümör Belirteçleri ve Malignite İndekslerinin Sonuçları
<b>Tablo 9.</b>	Adneksiyal Kitlelerin Benign Ve Malign Ayrımında Kullanılan Testlerin Duyarlılık, Özgüllük, Pozitif Ve Negatif Kestirim Değerleri
<b>Tablo 10.</b>	Çalışmamızda Kullanılan ROMA, RMI ve OTI İndekslerinin, Adneksiyal Kitlelerin Kesin Patoloji Sonuçları İle İlişkisi
<b>Şekil 1</b>	Adneksiyel kitlelerde HE4 değerinin >58.5 olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar
<b>Şekil 2</b>	Adneksiyel kitlelerde ROMA indeksinin >10 cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar
<b>Şekil 3</b>	Adneksiyel kitlelerde RMI değerinin >170.3 olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar
<b>Şekil 4</b>	Adneksiyel kitlelerde OTI değerinin >35 olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranları

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN MALİGN POTANSİYELİNİ SAPTAMADA ROMA  
(RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM), RMI (RISK OF MALIGNANCY  
INDEX) VE OTI (OVARIAN TUMOR INDEX) İNDEKSLERİNİN  
KARŞILAŞTIRILMASI**

**ÖZET**

**Amaç:** Adneksiyal kitle tanısıyla opere edilen hastalarda ROMA, RMI, OTI, indekslerinin değerlendirilmesi, postoperatif patolojik bulgularla karşılaştırılması ve bu üç indeksin adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemede etkinliğinin araştırılması

**Gereç ve Yöntem:** Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine başvurup şüpheli adneksiyel kitle nedeniyle operasyona karar verilen 51 hasta çalışmaya alındı. Olguların demografik ve klinik özellikleri belirlendi. Tüm olgular ultrasonografik (abdominal ve vajinal) olarak değerlendirildi. Ultrasonografik morfolojik özellikler saptandı. Sassone morfolojik indeks skorları belirlendi. Tüm kitlelere Doppler ölçümleri yapılarak malignite skorlaması yapıldı. Preop CA125 ve HE4 için serum örnekleri alındı. Serumlar laboratuara transfer edildi ve -20 derecede saklandı. Tüm olguların ROMA, RMI ve OTI skorları belirlendi. Operasyon sırasında benign olduğu düşünülen olgular hariç diğerlerine frozen/section analizi yapıldı. Kitlenin benign ya da malign olmasına göre operasyon konservatif ya da radikal olarak yapıldı. Kesin patolojik tanıları belirlendi. Çalışmadaki değerlendirdiğimiz ROMA, RMI ve OTI indeksleri operasyon kararı için kullanılmadı. Daha sonra bu indeksler hesaplanarak her üç indeks için de duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değeri açısından karşılaştırılıp, maligniteyi öngörmedeki en yararlı test bulunmaya çalışılmıştır.

**Bulgular:** Histopatolojik değerlendirmeye göre 43 olgu benign, 2 olgu borderline, 6 olgu malign olarak sonuçlanmıştır. Benign hastaların yaş ortalaması  $44.27 \pm 14.9$  iken malign hastaların yaş ortalaması  $55.25 \pm 17.16$  olarak bulunmuştur ( $p = 0.029$ ).

Benign over kitlesi olanların %67.4'ü premenapozal dönemde iken %25'i postmenapozal dönemde, buna karşılık malign over kitlesi grubundaki olguların %75'i postmenopozal, %32.6'sı ise premenapozal dönemdedi (p = 0.011). ROMA hesaplaması sonucunda premenapozal ve postmenapozal hastalarda sırasıyla duyarlılık %50, %100, özgüllük %96.5, %92.8, pozitif kestirim değeri %50, %85.7, negatif kestirim değeri %96.5, %100, doğruluk değeri ise %93.5, %95 bulunmuştur. RMI hesaplanması sonrası duyarlılık %87.5, özgüllük %100 , pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %97.6, doğruluk, %98, OTI değerlendirilmesi sonrası duyarlılık %100, özgüllük %79, pozitif kestirim değeri %57.1, negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

**Sonuç:** ROMA değerinin postmenapozal hasta grubunda duyarlılık ve özgüllüğünün diğer testlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. OTI nin duyarlılığı da yüksek olup özgüllüğü istenen düzeyde değildir. Olgu sayısının düşük olmasına karşın adneksiyel kitlelerde her üç testten birinin kullanılabileceği, ancak ROMA indeksinin postmenapozal kadınlarda malign kitleleri saptamada, premenapozal kadınlarda ise benign kitleyi saptamada daha etkili olduğu görülmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Adneksiyel kitle, ROMA, RMI, OTI, HE4



# COMPARISON OF ROMA (RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM), RMI (RISK OF MALIGNANCY INDEX) AND OTI (OVARIAN TUMOR INDEX) FOR THE PREDICTION OF MALIGNANCY IN PATIENTS WITH AN ADNEXAL MASS

## ABSTRACT

**Objective:** Evaluation of ROMA, RMI, OTI indexes on patients operated due to adnexial mass, comparison of postoperative pathological findings and the evaluation of the efficiency of these three indexes on detecting the malignancy potential of adnexial mass

**Material and Methods:** 51 patients whom resorted Celal Bayar University Hospital, Department of Gynecology clinic with suspicious adnexial mass and operated due to it were drawn into this study. Demographic and clinical characteristics of the patients were identified. All of the patients were examined ultrasonographically (transabdominal and transvaginal ways). Ultrasonographic morphological features of the samples were identified. Sassone morphological index scores were counted. Malignancy scores calculated via doppler USG measurements to all of the masses. Pre-operatively blood samples were taken to assess CA 125 and HE4 levels which were transferred to laboratory and kept in -20 centigrade degrees. Scores of ROMA, RMI and OTI were calculated of all the cases. Frozen/section analysis were carried out to all of the cases except from the ones which seemed benign natured per-operatively. According to the mass identification as malign or benign, the operation was applied radically or conservatively. Absolute pathological diagnoses were determined. The ROMA, RMI and OTI indexes calculated in the study were not used in decision of the operation. After that all these indexes calculated and compared each other to sensivity values, specificity values, positive and negative predictive values to find out the most beneficial one to detect the malignancy.

**Results:** According to histopathological assessment 43 of the samples were benign, 2 of them were borderline and 6 of the remaining were reported as malignant. The

mean of age is 44.27±14,9 at patients with benign natured mass while 55.25±17,16 at patients with malign mass (p=0,029). 67,4% of the patients with benign ovarian mass were premenopausal while 25% were postmenopausal correspondingly 75% of the patients with malign ovarian mass were postmenopausal, 32,6% were premenopausal (p=0,0011). On using ROMA calculation system at premenopausal and postmenopausal patients the values were found respectively; sensitivity, 50%,100%; specificity, 96.5%, 92,8%; positive predictive value, 50%, 85,7%; negative predictive value, 96,5%, 100%, accuracy value 93,5%, 95%. On using RMI calculation system, sensitivity 87,5%, specificity 100%; positive predictive value 100%; negative predictive value 97,6%, accuracy value:98%. On using OTI calculation system, sensitivity:100%,specificity:79%; positive predictive value:57.1%; negative predictive value:100%.

**Conclusions:** ROMA value is detected more sensitive and specific in postmenopausal patient group rather than other tests in this study comparing the indexes of detecting the malignancy risks of adnexial mass. Ovarian tumor index is also has a remarkable sensitivity though the specificity is not enough at all. Despite the low count of cases,it seems that any of these three tests can be used on adnexial masses but ROMA index is better on detecting malignant masses at postmenopausal patients and benign masses on premenopausal patients.

**Key Words:** Adnexial mass, ROMA, RMI, OTI, HE4

## GİRİŞ ve AMAÇ

Adneksiyal kitlelerin çoğu overe ait olmakla birlikte uterusu, tüplere ve diğer pelvik yapılara ait de olabilmektedir. Kadınlarda %20 oranında adneksiyal kitleye rastlanmaktadır (1). Yaşam boyu kadınların %5-10 kadarı adneksiyal kitle tanısı ile cerrahiye uğramaktadır, ancak bu kadınların %13-21'de maligniteye rastlanmaktadır (2). Adneksiyal kitlelerin yönetiminde en önemli kriter, kitlelerin malign olup olmadığının belirlenmesidir. Bu kitlelerin birçoğu benign karakterdedir ve bunların da önemli bir kısmını fonksiyonel over kistleri oluşturmaktadır. Fonksiyonel over kistlerinin çoğu spontan olarak kaybolmaktadır.

Over kanserli olguların çoğu ileri evrede tanı almaktadır. Erken evre over kanserlerinde 5 yıllık sağkalım oranları %80-90'larda iken ileri evre over kanserlerinde bu oran %20-30'lara düşmektedir (3). Dolayısıyla overe ait bir kitle ile karşılaştığımızda bunun erken evre bir over kanseri mi, yoksa spontan gerileyecek veya medikal tedavi ile geçecek bir kitle olup olmadığının aydınlatılması gerekmektedir. Bir kitlenin malign potansiyelini saptamada çeşitli klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemler pelvik muayene, ultrasonografi, bazı tümör belirteçleri ya da bunların kombinasyonlarıdır. Ancak bu yöntemlerin kullanılması ile yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları yüksektir. Son yıllarda adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemede çeşitli indeksler geliştirilmiştir. Bu indeksler birden çok parametreyi kullanarak bir formülasyon ile kitlenin malignite riskini belirlemeye çalışmaktadır.

Overyan neoplazilerde düzeyi artan ve son yıllarda yapılan bir çok çalışmada malign benign ayırımında yüksek duyarlılık ve özgüllük gösterdiği belirtilen HE4 (Human Epididymal Protein 4) olarak adlandırılan bir tümör belirteci, ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) denen indekste CA125 ile beraber kullanılmaktadır. Diğer bir indeks RMI (Risk of Malignity Index) olup, ultrasonografi kriterleri, serum CA 125 ve kadının menapozal durumuna göre hesaplanmaktadır. OTI (Ovarian

Tumor Index) de yaş ve over hacmi yanında ultrasonografik morfoloji kriterleri ve Doppler değerleri kullanılmaktadır.

Çalışmamızda Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'na başvurup adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen hastalarda ROMA, RMI, OTI, indekslerinin değerlendirilmesi, postoperatif patolojik bulgularla karşılaştırılması ve bu üç indeksin adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemede etkinliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GENEL BİLGİLER

### ADNEKSİYAL KİTLELER

Adneksiyal kitleler fonksiyonel, konjenital, inflamatuvar ve neoplastik süreçlere bağlı olarak adnekslerde (tuba uterinalar, overler, broad ligament) ve bunlara komşu organlarda oluşan kitlelerdir. Bu kitlelerin yönetiminde ayırıcı tanı çok önemlidir. Çünkü yaşa ve orijinine göre patolojiler ve tedavileri büyük farklılıklar gösterir. Adneksiyel kitlelerin sınıflandırılması Tablo 1 de gösterilmektedir.

**Tablo 1.** Adneksiyal Kitlelerin Sınıflandırılması \*(8)

Adneksiyal Kitle	Neoplastik olmayan		Neoplastik	
	Over kökenli	Over kökenli olmayan	Over kökenli	Over kökenli olmayan
Jinekolojik	Folikül kisti	Ektopik	Epitelyal	
	Korpus Luteum	gebelik	tümörler	
	Teka-Lutein	Tubaovarian	Germ	Endometrium
	kisti	apse	hücreli tm	karsinomu
	Gebelik	Hidrosalpenks	Seks kord	Tubal
	Luteomasi	Leiomyoma	stromal tm	karsinom
	Endometriozis	Paraovaryan	Metastatik	
	kisti	kist	tümörler	
Jinekolojik olmayan	Neoplastik olmayan		Neoplastik	
	Apendiks apsesi		Sigmoid kolon kaynaklı	
	Divertiküloz		Çekum kaynaklı	
	Peritoneal kist		Apendiks kaynaklı	
	Rektosigmoidde feçes		Mesane kaynaklı	
	Glob vezikale		Retroperitoneal neoplazm	
	Pelvik böbrek		Presakral teratom	
	Urakal kist			
	Anterior sakral meningoel			

## **1. BENİGN ADNEKSİYEL KİTLELER**

### **1.1. JİNEKOLOJİK, OVER KÖKENLİ, NEOPLASTİK OLMAYAN KİTLELER**

#### **1.1.1. Follikül Kisti**

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

#### **1.1.2. Korpus Luteum kisti**

Ovulasyon sonrası follikül içine olan fazla kanamadan kaynaklanan kistlerdir. Kist içine kanamanın hemen sonrasında kist ekojenik görünümüyle solid bir kitleyi taklit edebilir. Kist içeriğindeki pıhtının rezorbe olmaya başlamasıyla USG de retiküler bir görünüm oluşur. Bu kistler spontan regrese olmaya eğilimlidir (4).

#### **1.1.3. Teka Lutein Kisti**

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

#### **1.1.4. Gebelik Luteoması**

Gebelikte teka hücrelerinin aşırı HCG uyarısına maruziyeti sonrası geliştiği düşünülür. Olguların 1/3 ü bilateraldir. En yaygın klinik bulgu maternal virilizasyon olmakla beraber kanama ve torsiyon sonucu akut batına da yol açabilir (5).

#### **1.1.5. Endometriozis kisti**

Endometriozis overlerde kistik endometrioma lezyonları oluşturabileceği gibi bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir (6).

## **1.2. JİNEKOLOJİK, OVER KÖKENLİ OLMAYAN VE NEOPLASTİK OLMAYAN KİTLELER**

### **1.2.1. Ektopik Gebelik**

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

### **1.2.2. Tubo-ovarian Apse**

Genellikle pelvik inflamatuvar hastalığın sonucu olan TOA genellikle karın alt kadranda ağrısı ve adneksiyel kitle ile seyrederek PID son basamağıdır. Tanısı, PID olan hastada pelvik kitlenin saptanması ile konur. TVUSG'de görünümü heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir.

### **1.2.3. Hidrosalpenks**

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

### **1.2.4. Leiomyoma**

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

### **1.2.5. Paraovaryan kist**

Paraovaryan kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Fallop tüpü ve overler arasında yerleşmiş olup malignite sıklığı oldukça düşüktür. Bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir (7).

### 1.3. JİNEKOLOJİK, OVER KÖKENLİ VE NEOPLASTİK OLAN KİTLELER

#### 1.3.1. Epitelyal Tümörler

Overin benign neoplazilerinin %60-80 i epitelyal tümörlerdir.

##### ***Seröz Kistadenom***

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluşturan ve % 20-50 oranında çift taraflı olarak görülen seröz kistadenomların çapları 5-15 cm kadardır. Müsinöz kistadenomlar kadar büyük boyutlara ulaşmasalar da nadiren 20-30 cm boyutlarında da görülebilirler. %10-30 olguda kistin iç yada dış yüzeyinde papiller yapılar izlenir ve bunlar genelde çift taraflı olup malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır. Bazen stromada, tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın sonucu olarak papiller yapılarda dejenerasyon ve sonrasında kalsifiye odaklar (Psammoma cisimcikleri) oluşur. Bazı yazarlar Psammoma cisimcikleri içeren tümörlerde malignite potansiyelinin daha az olduğunu öne sürmektedir (9). Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır. Ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

##### ***Müsinöz Kistadenom***

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

##### ***Endometrioid Tümör***

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



### ***Brenner Tümörleri (Transizyonel Hücreli)***

Brenner tümörü genellikle solid kıvamda olan gros olarak fibroma benzeyen nadir bir ovarian neoplazidir. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Mikroskopik incelemede belirgin olarak hiperplastik fibromatöz matriks arasına yayılmış epitelooid hücre adacıkları görülür. Epitelooid hücreler, büyük büyütme ile longitudinal yarıklanan nükleuslar nedeniyle kahve çekirdeği "coffee bean" yapısı gösterir (11).

### ***Berrak Hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) Tümör***

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

## **1.3.2. Seks Kord Stromal Tümörler**

### ***Fibroma***

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

### ***Tekoma***

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

### ***Hilus Hücreli Tümörler***

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

## **1.3.3. Germ Hücreli Tümörler**

Embriyonik gonadın primitif germ hücrelerinden köken alan neoplazilerdir. Görülme bölgeleri embriyonik germ hücrelerinin kaudal yolk sacdan dorsal

mezenterlere migrasyonu sırasındaki uyumsuzluklarla açıklanır. Bu tümörlerin sadece %3'ü maligndir İlk 2 dekatta over tümörlerinin %70'i germ cell tümörlerdir ve bunların 1/3'ü maligndir. Tümör ne kadar erken yaşta görülürse malignite riski o kadar yüksektir. 95%'i matür teratomdur

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

Tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturan matür kistik teratom, en sık gözlenen germ hücreli tümördür (12). Matür kistik teratomların %80'den fazlası reproduktif çağda görülür. %10-15 çift taraflı olarak görülürler. (13). Tipik olarak matür kistik teratom, embriyonal her üç germ tabakasını da içerir (endoderm, mezoderm, ektoderm). Her üç germ tabakasından da eleman içermesi (sebase sıvı, kıl,diş) kolay tanınmasını sağlar. Neoplastik transformasyonu %1-3 olguda gerçekleşir. Bu olgular tipik olarak 40 yaşın üzerindedir ve bu malign transformasyon içerdiği epitelyal elementlerden başlar. Malign transformasyonu en sık olarak skuamoz hücreli karsinoma olarak görülür. Adenokarsinoma ve karsinoid formu da nadir olarak ortaya çıkabilir. Dermoid kist genellikle asemptomatik olarak seyredildiği gibi, torsiyon ve ovaryan infarkt veya spontan rüptür (hastaların %3-7'de gözüktür ve bunların da % 15'inde akut kimyasal peritonit oluşur.), enfeksiyon, çevre abdominal organlara fistül sonucu oluşan semptomlar veya irregular mens ve pelvik ağrı şikayetleri ile karşımıza çıkabilir (14).

### ***Monodermal Teratomlar***

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

**Struma Ovari:** Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir. Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign dönüşüm olasılığı %5'tir (15).

**Karsinoid Tümör:** Oldukça nadir görülür ve tüm over tümörlerinin %00.1'den azını oluşturur (16). Primer over karsinoidi genellikle tek taraflıdır ve metastaz yapmaz ve üçte birinde karsinoid sendrom görülür. Bu durum serotonin gibi maddelerin dolaşımında direkt olarak bulunmasına bağlanmaktadır. Metastatik olanlar ise hemen her zaman çift taraflıdır ve nüks riski fazladır.

## 2. MALİGN ADNEKSİYEL KİTLELER

### 2.1. JİNEKOLOJİK, OVER KÖKENLİ, NEOPLASTİK KİTLELER

Over kanseri yaşam boyu her 70 kadında 1 oranında karşımıza çıkan, mortalitesi yüksek bir kanserdir. Malign adneksiyel kitlelerin önemli bir kısmını over kanserleri oluşturmaktadır. Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63 tür. Yaşla beraber görülme sıklığı artan over kanseri kadınlarda en sık görülen 5. kanserdir. Over kanseri kadınlarda görülen kanserlerin %4 ünü, kadın genital kanserlerinin ise %25 ini oluşturur. Gelişmiş batı ülkelerinde daha sık rastlanan over kanserindeki en belirgin risk faktörü ailede over kanseri öyküsüdür. Tüm over kanserlerinin ancak %10 kadarı herediter geçiş gösterir, diğerleri ise sporadik olarak görülürler (17,18).

Herediter over kanseri otozomal dominant kalıtım gösteren iki alt grup olarak görülür. Bunlar BRCA 1 ve 2 gen mutasyon taşıyıcıları ve Herediter Nonpolipozis Kolorektal Kanser (HNPCC) veya Lynch 2 sendromudur. BRCA1 gen mutasyonu olanlarda yaşam boyu over kanseri olma riski %39-46 iken, BRCA2 gen mutasyonu olan kadınlarda risk %12-20'dir. HNPCC sendromlu kadınların yaşam boyu over kanserine yakalanma riski ise %12 dir (19).

Yaş, aile hikayesi, diet, oral kontraseptif kullanımı, geçirilmiş histerektomi, infertilitede kullanılan ilaçlar, parite durumu, tüp ligasyon öyküsü, hormon replasman tedavisi, non-steroidal antiinflamatuvar ilaç kullanımı over kanseri riskini etkileyen faktörlerdir (20). Kırk yaş öncesi nadir görülen over kanserinin insidansı 65-70 yaşlarda pik yapar. Menarş yaşı 12 yaşından önce olan kadınlarda over kanseri riskinin arttığını gösteren çalışmalar vardır (21). Geç menapoz ile over kanserindeki artış ilişkilendirilmiştir (22). Genetik olmayan en önemli risk faktörü paritedir. Her term gebeliğin over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir. Artan gebelik sayıları ile birlikte over kanseri riski belirgin olarak düşer (23). İnfertil kadınlarda nullipariteden bağımsız olarak artmış over kanseri riski vardır. İnfertilitede kullanılan ilaçlar suçlanmışsa da ilaçların kanserle olan ilişkisi, nulliparite ve infertilitenin kendisinin kanser üzerine olan ilişkisinden net olarak ayrılamaz (24). Oral kontraseptiflerin ise over kanseri gelişimini %30-60 oranında azalttığı, 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif

kullanımının süresi ile risk azalması arasında yakın bir ilişki olduğu ve yaklaşık %50 over kanseri gelişme riskini azalttığı gösterilmiştir (25). Pudra ve asbestos maruziyetine bağlı kronik inflamasyonun over kanseri riskini arttırdığı düşünülmektedir (26) Over kanserli hastalarda pelvik inflamatuvar hastalık ve endometriozis insidansı daha yüksek bulunmuştur (23). Tüp ligasyonu ve histerektomi yapılan hastalarda over kanseri riskinin azalmasının gözlenmesi sonucu asendan olarak overe ulaşabilecek kimyasal ve viral ajanların olduğu düşünülmüştür. Yapılan kapsamlı bir çalışmada histerektominin over kanseri riskini %36, tubal ligasyonun %39 azalttığı gösterilmiştir (27).

Over kanseri hastalarının 2/3 ünün tanısı ancak ileri evrede mümkündür. Geç tanı konmasındaki en önemli faktör ileri evrelere kadar hastaların nonspesifik şikayetler dışında asemptomatik olmasıdır. En sık şikayetler karın ağrısı, karın şişliği, hazımsızlık, idrar sıklığı, konstipasyon, yorgunluk, iştahsızlık ve bulantıdır (28). Anormal vajinal kanama az sıklıkla görülür.

Over kanserinde FIGO cerrahi evreleme sistemi kullanılmaktadır. Tam bir cerrahi evreleme için asit ya da batın yıkama sıvısı örneklemesi, total histerektomi, bilateral salpingooferektomi, pelvik ve paraaortik lenfadenektomi, infrakolik omentektomi ve kuşkulu lezyonlardan biyopsi yapılmalıdır. Evreleme, hastaların risk gruplarına göre dağılımını sağlayarak ek tedavi kararı verilmesinde belirleyici olmaktadır. Pelvise sınırlı gibi görünen tümörlerin üçte birinde cerrahi sonrası mikroskopik metastazların saptanmasıyla evre artmaktadır ve adjuvan kemoterapi gerekmektedir (29,30). İleri evrelerde ise sitoreduktif cerrahi, tümör yükünü azaltarak fizyolojik fonksiyonların düzelmesini sağlar, asit azalır, barsak fonksiyonları ve beslenme durumu iyileşir, tümör perfüzyonun artmasıyla kemoterapi ve radyoterapiye duyarlı hale gelir ve hastanın immunolojik yanıtı artar.

### **2.1.1. Epiteyal Over Kanseri**

#### ***Seröz Epiteyal Over Karsinomu***

Tüm epiteyal over kanserlerin yarısı seröz histolojidedir. En sık 45-65 yaş arası görülürler. %70-84'ü ileri evrededir. %60-70 oranında bilateraldir. Çapları

mikroskopik boyutla 10- 20 cm arasında değişebilir (31). Sonografide genellikle, multipl papillomatöz projeksiyonlar, septasyonlar ve solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze odaklar içeren multilokule kistik kitleler şeklindedirler. Kist, cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösterebilir ve sıklıkla asit bulunur. Olguların %80' inde psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler (32).

### ***Müsinöz Epitelyal Over Karsinomu***

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

*Psödomiksoma peritonei:* Müsinöz kistin rüptürü veya tümör parçalarının implantasyonu ya da bu iki faktörün kombinasyonu ile müsinöz içeriğin batına yayılması durumudur. Sonografide aside benzer şekilde görülebilir veya sıvı içinde septasyonlar içerebilir (33).

### ***Endometrioid Epitelyal Over Karsinomu***

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

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

### ***Berrak Hücreli Over Karsinomu***

Epitelyal over tümörlerinin %2.4'ü, over karsinomların %7.4'ünü oluştururlar. Tanı sırasında ortalama yaş 57 dir. Overde görülen berrak hücreli karsinom, histolojik olarak uterusu veya inutero dietilstilbestrol (DES) maruz kalan genç hastaların vajenindekine benzer. Hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir (8). Sonografide, kistik ya da solid olabilen, nonspesifik kompleks bir kitle olarak görülür.

### ***Malign Brenner Tümörü***

Tüm over tümörlerinin % 2'sini oluşturur. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir (32).

## **2.1.2. Malign Germ Hücreli Tümörler**

Malign germ hücreli tümörler malign over tümörlerinin %5-10 unu oluşturur. Tipik olarak epitelyal over tümörlerinden ayrılan 3 özellikleri vardır. (i) Hastalar genelde onlu yaşlar ve erken yirmili yaşlardadır. (ii) Çoğu tanı sırasında evre 1 hastalığa sahiptir, (iii) Kemoterapiye çok hassas oldukları için ilerlemiş hastalığı olanlar da bile prognoz oldukça iyidir (34).

### ***Disgerminom***

Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. Malign germ hücreli tümörlerin en sık görülenidir. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır (34). Gebelikte en sık rastlanan over malignitesidir. Sonografide, genellikle ekojenik solid veya semisolid kitleler olarak görülürler. Ancak, hemoraji ve nekroza bağlı küçük anekoik alanlar da

içerebilirler. Disgerminomlar %5 oranında karyotipik olarak anormal gonadlı fenotipik dişilerde bulunur (35). Bu grupta sıklıkla Turner sendromu mozaisizmi, (45X/46XY), Klinefelter sendromu (46XY erkek psödohermofroditizm) ve Swyer sendromu (46XY saf gonadal disgenezi) bulunur. Bu sebeple pelvik kitlesi olan premenarşal dönemdeki hastalarda karyotip belirlenmelidir. (34). Disgerminomlar malign germ hücreli tümörler arasında en sık bilateralite görülen tümördür (%15-20). Hastaların %5' inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara bağlı olarak hCG yükselebilir. LDH 1-2 nüks olguların izlenmesinde kullanılabilir.

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

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

### ***Embriyonel Karsinom***

Erken adolesan dönemde gözlenen tümörün primordiyal germ hücrelerinden kaynaklandığı, gelişimin muhtemelen embriyonik veya ekstraembriyonik yapılara farklılaşmadan önce olduğu düşünülmektedir. Overlerin koryokarsinomasından sinsityotrofoblast ve sitotrofoblastların yokluğu ile ayırt edilir. Östrojen sekrete edebilirler. Böylece psödopuberte prekoks veya irregüler kanama şeklinde semptom ve bulgulara sebep olabilirler. Serum hCG ve AFP genelde yüksek saptanır (36).

### ***Poliembriyoma***

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

### ***Koryokarsinom***

Salgılanan yüksek hCG nedeniyle puberte prekoks neden olabilen az görülen, yüksek derecede malign bir tümördür. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer ovaryan koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst

germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. Prepubertal çocuklarda meme gelişmesi, pubik ve aksiler kıllanma ve uterin kanama şeklinde izoseksüel puberte prekoks bulgularına, üreme çağındaki kadınlarda ise menometrorajiye neden olabilirler.

### ***İmmatür Teratom***

Tüm malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar (34). Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Genellikle kapsülü rüptüre edip lokal invazyon yaparlar Mikroskopik olarak her üç germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre grade 1'den 3'e kadar derecelendirilirler.

### ***Mikst Germ Hücreli Tümörler***

Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15'inde iki ya da daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminomdur. En sık rastlanan kombinasyon disgerminom ve endodermal sinüs tümörü birlikteliğidir. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinus tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler. (37).

### ***Gonadoblastom***

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

### **2.1.3. Seks Kord Stromal Tümörler**

Tüm ovaryan malignitelerin %5-8 ini oluşturular. Seks kordlarından ve over stroma veya mezenkiminden köken alırlar. Bu tümörler, female hücre (=granuloza ve teka) ve male hücre (=sertoli ve leydig) gibi elemanların değişik kombinasyonu ile oluşurlar. Geliştiği hücre gruplarına bağlı olarak östrojen, progesteron, kortizol gibi



steroid hormon sentezleri ile karakterize, büyük çoğunluğu düşük malignite potansiyelli veya benign olma oranı yüksek, prognozu iyi olan fonksiyonel ovaryan neoplazilerdir. (38).

### ***Granüloza-Stromal Hücreli Tümörler***

Bu grup tümörler arasında granüloza hücreli tümörler, tekomalar ve fibromalar bulunur. Granüloza hücreli tümörler düşük malignensi potansiyelli tümörlerdir. Nadiren tekomalar ve fibromalar morfolojik olarak malignensi özellikleri taşırlar ve bu durumda fibrosarkoma adını alırlar. Granüloza hücreli tümörler genellikle puberte sonrası dönemde görülmektedir. Granüloza ve teka hücrelerinin çoğunluğu östrojen salgılar ancak az bir kısmında androjeniktir. Bu tümörlerin erişkin ve juvenil olmak üzere iki alt tipi vardır. Cerrahi bu hastaların yönetiminde halen en etkin tedavidir; mümkünse relapsda da yapılmalıdır. Platin bazlı kemoterapi metastatik veya rekürren hastalıkta kullanılır (39). Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır (Call Exner cisimciği). Genellikle ilk tanı anında evre I tümörlerdir.

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

Genellikle reproduktif çağda görülürler. Düşük grade'li, genellikle tek taraflı ve hormonal olarak aktif tümörlerdir. Sertoli, Leydig veya her iki hücre grubunu içermesine bağlı olarak androjen, östrojen veya her iki hormonu da salgılayabilen kompleks tümörlerdir. İlk tanı anında genellikle evre I'dedirler.

## **2.1.4. Metastatik Over Tümörleri**

Tüm over tümörlerinin %5-6'sı, diğer organlardan metastaz yapan tümörler olup, en sık kadın genital traktından, memeden ve gastrointestinal sistemden köken alır (40). Ovarian stromada taşlı yüzük hücrelerinin saptandığı vakalar Krukenberg tümörü olarak adlandırılırlar. Genellikle mide orjinli olmakla beraber bazen memeden, bağırsaktan veya diğer müköz bez bulunduran organlardan da köken alabilirler. Metastatik over kanserleri %50 postmenapozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaşta kadınlar da görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

### 3. ADNEKSİYAL KİTLELERİN TANISI

#### 3.1. Pelvik Muayene

Yıllık pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansı 1/10000'dir (41). Over kanserinin ilk aşamada bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenapozal dönemde palpable over, kanserin belirtisi olabilir. Rutin pelvik muayene ile az sayıdaki asemptomatik olguda, over kanserinden şüphelenilse de, tanı için önemli bir yoldur. Bulgular, kitlenin varlığı, cul-de-sac'da nodularite ve rektovaginal septumun tutulumudur. Pelvik muayenede solid, bilateral, fikse, düzensiz sınırlı ve büyük kitleler maligniteyi düşündürür.

#### 3.2. Ultrasonografi

Overlerin değerlendirilmesinde ve adneksiyel kitlelerin teşhisinde tanısıl etkinliği, düşük maliyeti ve kullanımı kolaylığı açısından pelvik muayeneden sonra ilk tercih edilmesi gereken yöntem USG dir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir. (42). Konvansiyonel TVUSG ve TAUSG ile sadece anatomi hakkında bilgi sahibi olunabilir. Bu sisteme renkli Doppler özelliğinin eklenmesi ile pelvisin non-invasif hemodinamik incelemesi yapılabilmektedir Tümör nedeniyle oluşan yeni damarların tunika mediası yoktur. Yeni oluşan damarlar tümörün merkezindedir. Ancak tümörün periferinde mikroskopik arteriovenöz şantlar vardır. Tüm bu değişiklikler düşük dirençli akımın oluşmasına yol açar. Resistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0,4 ve/veya PI'nin 1 den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (43). Ayrıca diastol akım eğrisindeki normalde olan çentiğin kaybolması da malignite lehine bir bulgudur.

1991 yılında Sassone ve arkadaşları malign ve benign tümörlerin ayırımında yardımcı olması için TVUSG ile morfolojik skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu skorlama sisteminde 4 parametre kullanılmaktadır. Bunlar adneksiyel kitlenin ekojenitesi, duvar kalınlığı, iç duvarın yapısı ve septanın özellikleridir. 9 ve üzerindeki değerler malignite açısından şüpheli olarak değerlendirilmiştir. Sassone skalasının parametrelerinin ayrıntısı tablo 2 te gösterilmiştir. Skorlama sisteminin duyarlılığı

%100, özgüllüğü %83, pozitif prediktif değeri (PPD) %37, negatif prediktif değeri (NPD) %100 olarak bulunmuştur (44). 1994 te DePriest ve arkadaşları tarafından bir skorlama sistemi daha geliştirilmiştir. Tümör volümü ve kitlenin morfolojik görünümünü birlikte ele alan modifiye morfolojik skorlama sisteminde Sassone ve ark'ından farklı olarak septanın özellikleri majör komponent değildir. Bu yeni skorlama sisteminin duyarlılığı %89, PPD ise %46 bulunmuştur (45). Ayrıca Sassone morfolojik skorlaması, adneksiyel kitlelerin malignite riskini belirlemede kullanılan OTI hesaplamasında kullanılan parametrelerdendir.

**Tablo 2.** Sassone Ovaryan Morfoloji Skalası \*(72)

Skor	İç duvarın yapısı	Duvar kalınlığı	Septa	Ekojenite
1	Düzensizlikler	İnce, ≤3 mm	Yok	Sonolusent
2	Düzensizlikler ≤3 mm	Kalın, >3 mm	İnce, ≤3 mm	Düşük ekojenite
3	Papillarite >3 mm	Çoğunlukla solid	Kalın, >3 mm	Ekojen bir çekirdekle beraber düşük ekojenite
4	Çoğunlukla solid	—	—	Mikst ekojenite
5	—	—	—	Yüksek ekojenite

### 3.3. Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri, ilgili tümör veya doku tarafından üretilen, biyokimyasal veya immünokimyasal yöntemlerle hastanın doku, kan veya diğer vücut sıvılarında ölçümleri yapılabilen hormon, enzim, metabolit, immunglobulin veya protein yapısındaki maddelerdir. Bir tümör belirtecinin ideal olarak değerlendirilebilmesi için

o tümöre spesifik olmalı, minimum yanlış pozitif ve yanlış negatif değerlere sahip olmalı, düşük maliyetli olmalı, ölçülebilir seviyelerde salgılanmalı, hastalığın yaygınlığı ve tedaviye cevabını gösterebilir nitelikte olmalıdır.

## **CA 125**

CA 125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından 1981 yılında bulunmuş ve bu tarihten itibaren over kanseri tanısı alan hastalarda yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır. (46) Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA 125, normal yetişkinlerin çöломik epiteli, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır (47). CA 125 tümör belirtecinin klinikte 4 önemli rolü bulunmaktadır. Bunlar adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavisinin izlemi, negatif second look laparotomi yönünden öngöründe bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir.

İnsan vücudunda 20 günden fazla yarılanma ömrüne sahip olan belirteç 125. denemede bulunduğundan CA125 adını almıştır. CA 125 serum seviyesinin 35 U/ml'nin altında olması normal kabul edilir. İlerlemiş evre over kanseri olan kadınların serumlarında % 80 oranında yükselmiş olarak bulunur (48). Fakat CA 125'in tarama testi olarak kullanımı için bazı sınırlamalar vardır. Erken evre over kanserlerinin %50'sinden azında yükselmiş olarak bulunur (49). Aynı zamanda serum CA 125 yüksekliğinin over kanserinde spesifisitesi düşüktür. Birçok benign ve başka malign nedenlerden dolayı da yükselebilir. CA 125 düzeyini yükselten nedenler Tablo 3.'de görülmektedir

Adneksiyel kitlesi bulunan 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 (50).

**Tablo 3** CA125 düzeyini yükselten durumlar

<b>Benign</b>	<b>Malign</b>
Endometriozis	Meme kanseri
Miyomlar	Pankreas kanseri
Pelvik inflamatuvar hastalıklar	Kolon kanseri
Adenomyozis	Akciğer kanseri
Fonksiyonel over kisti	Endometrial kanser
Gebelik	
Menstruasyon	
Trofoblastik hastalık	
Peritonit	
Abdominal cerrahi	
Pankreatit	
Pnömoni	
Hepatit	
Siroz	

#### ***HE 4 ( Human Epididymal protein 4)***

HE4 25 kDa ağırlığında bir proteindir ve epididimal sekretuar protein E4'ün prekürsörüdür. HE4 2 asidik protein kümesinden ve bir 4 disülfid çekirdekten oluşur. HE4 geni proteaz inhibitörleri ailesindedir. WFDC2 olarak bilinen gen bir dizi lökosit proteaz inhibitörünün yapısına benzemesi nedeniyle doğal immunitede rolü olduğu düşünülmektedir. Öncelikli olarak genital sistem ve üst solunum yollarında eksprese olur. Normal over dokusunda HE4'ün minimal bir üretimi vardır. Wang ve ark ve sonrasında yapılan birçok çalışmada HE4 ekspresyonunun ovaryen kanserlerde yükselmiş olduğu gösterilmiştir (51).

Moore ve ark 2008 yılında yaptıkları çalışmada 67 over kanserli ve 166 benign over kitleli hastalarda birçok belirteç değerlendirilmiştir. HE4, çalışılan tüm diğer belirteçlere göre %72.9 ile en yüksek duyarlılığa sahipti ve özgüllüğü %95 bulundu. Normal serum CA 125 düzeyli over kanserli hastaların yarısından fazlasında HE4 değeri yükselmiş saptandı. Tersine yüksek CA125 düzeyli benign over kitleli

hastaların HE4 düzeyleri normal bulundu. Ancak CA125'in, HE4 ile birleştirilmesi sonucu % 95 özgüllük saptanmış olup duyarlılıkta % 43.3 ten % 76.4 e varan bir yükselme görülmüştür. Over kanserinin mortalite ve morbiditesini etkileyen en önemli faktörlerden olan erken evrede kanseri yakalama başarısında ise HE4 evre 1 over kanserinde anlamlı olarak CA 125'ten daha yüksek özgüllüğe sahipti. Fakat bu çalışmada az sayıda evre 1 vaka olması bu bulgunun değerini sınırlamaktadır (52).

Drapkin ve ark çalışmalarında HE 4 proteinindeki artışın over kanserinin histolojik tipine göre değişebildiğini göstermiştir. HE 4 proteini endometrioid over kanserinde %100, seröz tipte %93 oranında yükselirken berrak hücreli tipte %50, müsinöz tipte %0 artmaktadır (53).

Moore ve arkadaşlarının 2012 de benign adneksiyel kitleli 1042 kadın hastayla yaptığı çalışmada HE4 ün CA125 e göre çok daha az yükselme gösterdiğini saptamışlardır (54).

Galgano ve ark yaptıkları çalışmada,175 yetişkin insan tümör serisinde HE4 gen ekspresyonunun en yüksek oranda ovaryen seröz kanserlerde olduğu izlenmiştir. Bununla beraber HE4'ün serolojik bir tümör marker ya da gen-temelli tedavide hedef olarak kullanılabileceği öngörülmüştür (55).

### **3.4. İndeksler**

#### **3.4.1. ROMA**

Pelvik kitlesi bulunan kadınlarda malignite riskine göre sınıflama konusunda yeterli protokoller olmaması nedeniyle Moore ve arkadaşları tarafından 2008 de çok merkezli bir klinik çalışma sonrası ROMA oluşturulmuştur (52). HE4 ve CA 125 ile edilen sonuçlar ve hastanın menapoz durumu dikkate alınarak yeni bir indeks değeri elde edilmiştir. Moore ve ark. epitelyal over kanserli vakaların %94'ünde ROMA indeksi kullanılarak doğru tanı konduğunu bildirmişlerdir. Bu sayede kadınları düşük risk ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırmak mümkün olmuştur. Premenapozal ve postmenapozal hastalarda ayrı şekilde prediktif indeks hesaplandıktan sonra öngörülen olasılık değeri olan ROMA hesaplanır.

<b>Predictive Index (PI)</b> <b>(Premenapozal kadınlar)</b>	$-12.0 + 2.38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \times \text{LN}[\text{CA}125]$
<b>Predictive Index (PI)</b> <b>(Postmenapozal kadınlar)</b>	$-8.09 + 1.04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \times \text{LN}[\text{CA}125]$
<b>Öngörülen olasılık (PP) ROMA</b>	$\text{exp}(\text{PI}) / [1 + \text{exp}(\text{PI})] * 10$

Malignite için yüksek riskli grubun tahmini olasılık eşik değeri premenapozal hastalarda %13.1 postmenapozal hastalarda %27.7 olarak belirlenmiştir. Bu eşik değerlere göre premenapozal hastalar ve postmenapozal hastalarda sırasıyla özgüllük %76.5, %92.3 özgüllük ise %74.8 , %74.7 olarak bulunmuştur.

2011 de Martina Montagana ve arkadaşlarının İtalya da yapmış olduğu bir çalışmada 13 benign vakadan oluşan post-menapozal gruptaki hastaları ROMA yöntemiyle 84.6% özgüllükle düşük riskte değerlendirilmiştir. ROMA sınıflandırmasıyla 40 epitelyal over kanseri hastasının 33 tanesi %82.5 oranla yüksek riskte sınıflandırılmıştır (56). 2011 Mart ayında Kore`de 78 i over kanseri olan 159 adneksiyel kitleli hasta ve 224 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada ROMA indeksi kullanılarak hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına %87.5 özgüllük ve %93.8 özgüllük ile ayrılmışlardır (57).

### **3.4.2.RMI**

Adneksiyel kitlelerde malignite öngörmede kullanılan morfolojik skorlama sistemlerinin tek başlarına kullanımının etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda belirgin olarak azalmaktadır. Değerlendirmeyi yapan kişilere göre de farklılık göstermesi ve klinikte kullanım kısıtlamaları olması nedeniyle daha kolay uygulanabilen yöntemlere ihtiyaç duyulmuştur.

Jacobs ve arkadaşları 1990 yılında aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak RMI denilen malignite risk indeksini geliştirmişlerdir (58). Adneksiyel kitlelerde malign benign ayrımında kullanılan bu indekste ultrason bulguları (U) , menopoz durumu (M) ve serum CA 125 değeri kullanılmaktadır. RMI hesaplanması  $[M] \times [U] \times [CA-$

125] formülü ile yapılmaktadır. Menapoz skoru (M), hasta eğer premenapozal ise 1, postmenapozal ise 3 değerini almaktadır. Serum CA-125 değeri formüle doğrudan eklenmektedir. Ultrason skorunun hesaplanması için 5 major USG bulgusu değerlendirilir. Bunlar multilokuler kist varlığı, kist içinde solid alan varlığı, metastaz varlığı, batında asit varlığı ve bilateral lezyon varlığı bulgularıdır. Her birinin varlığı halinde 1 puan eklenmektedir. Ultrason skoru hiçbiri izlenmezse 0 puan, biri izlenirse 1 puan, iki ve daha izlenirse 3 puan verilir ve formülde hesaplama katılır.

Jacobs ve arkadaşları RMI eşik değerini 200 olarak belirlemişlerdir. Adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen 143 kadını içeren popülasyonda duyarlılık %85.4, özgüllük %96.9 olarak saptanmıştır. RMI nin üç ayrı parametre ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu hesaplanmıştır; RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0,15 katı kadar olmaktadır. Jacobs ve ark'ı, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağkalımın artması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir (58). Tingulstad ve ark'ı ultrason skoruna 1996'da 0, 1, 4 (59) ve ardından 1999'da 0-1 yerine 1 ve 3 (60); menapoz skoruna 1 ve 4 gibi farklı değerler vererek daha değişik sonuçlar elde etmeyi beklemişlerse de istatistiksel anlamda Jacobs ve ark'ının çalışmasından çok farklı bir sonuç ortaya koyamamışlardır.

### **3.4.3. OTI**

Ovaryan tümör indeks hastanın yaşı ve spesifik ultrason belirteçlerinin biraraya getirilmesi ile oluşturulmuş olup, şüpheli adneksiyel kitledeki malignite potansiyelini öngörmede kullanılmaktadır. 1999 yılında Twickler ve arkadaşları tarafından adneksiyel kitlesi bulunan 304 kadın değerlendirilmiş, parametreler formülarize edilerek sabit bir OTI değeri ve buna bağlı malignite olasılık yüzdesi bulunmuştur (61). Toplum tabanlı bir çalışma sonrası oluşturulan OTI değeri şu formülle hesaplanmaktadır:



OTI değeri : yaş [yıl] + ovaryan volum [mL] + Sassone morfoloji skalası [1-15] + ([-10] × PI) + santral ya da septal damar lokalizasyonu [+10], periferik lokalizasyon [-10] + intense eko [-10]

0.91 lik ROC değeriyle OTI nin şüpheli adneksiyel kitlelerin ayırımında yardımcı olması planlanmıştır. Bu skorlama sisteminin en belirgin zayıf yönü, ilgili kurumsal merkezde geliştirilmiş olması ve farklı bir populasyonda uygulandığında aynı şekilde doğru sonuçlar vermemesidir. OTI için keskin bir eşik değeri belirlenmemiş olup malignite olasılığını gösteren toplum tabanlı lojistik regresyon modeli daha uygun görülmüştür. Hesaplanan OTI değerine karşılık gelen malignite riski yüzdeleri Tablo 4 te gösterilmektedir.

**Tablo 4** OTI ye Bağlı Malignite Olasılık Değerleri

<b>OTI</b>	<b>%</b>	<b>OTI</b>	<b>%</b>	<b>OTI</b>	<b>%</b>
<b>19</b>	2	<b>63</b>	33	<b>82</b>	66
<b>28</b>	4	<b>65</b>	37	<b>83</b>	68
<b>34</b>	6	<b>66</b>	38	<b>84</b>	69
<b>39</b>	8	<b>67</b>	40	<b>86</b>	72
<b>42</b>	10	<b>68</b>	42	<b>87</b>	74
<b>45</b>	12	<b>69</b>	44	<b>89</b>	77
<b>47</b>	14	<b>70</b>	45	<b>90</b>	78
<b>50</b>	16	<b>71</b>	47	<b>92</b>	80
<b>52</b>	19	<b>73</b>	51	<b>94</b>	82
<b>53</b>	20	<b>74</b>	53	<b>96</b>	84
<b>55</b>	22	<b>75</b>	54	<b>98</b>	86
<b>57</b>	25	<b>76</b>	56	<b>100</b>	88
<b>58</b>	26	<b>77</b>	58	<b>103</b>	90
<b>59</b>	27	<b>78</b>	60	<b>107</b>	92
<b>61</b>	30	<b>79</b>	61	<b>111</b>	94
<b>62</b>	32	<b>81</b>	65		

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Celal Bayar Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü Fonu tarafından 2011-054 nolu proje ile desteklenmiş olup, Celal Bayar Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı almıştır. Kasım 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine başvurup şüpheli adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Araştırmaya 18 yaş üzeri tek veya çift taraflı 3 cm üzerinde adneksiyel kitlesi olan ve önceden tanısı konmuş over, tuba ,endometrium ya da serviks malignitesi olmayan hastalar dahil edilmiştir. Bu hastalara çalışma ile ilgili bilgilendirme yapılmış ve onay veren hastalardan onam formu alınmıştır. Yaş ve menapozal durumu sorgulanan hastaların klinik muayeneleri yapıldıktan sonra hastalara TVUSG ve Doppler USG yapılmıştır. Ultrasonografi için Voluson 730 Expert (GE Medical Systems, Austria) cihazı kullanılmıştır. Operasyon öncesi CA125 ve HE4 belirteçlerinin çalışılması için kan örnekleri alınmıştır. Hastaların tamamı elektif koşullarda operasyona alınmıştır. Operasyon sırasında endometrioma ya da fonksiyonel kist gibi makroskopik olarak benign olduğu düşünülen olgular hariç diğerlerine frozen/section analizi yapılmıştır. Kitlenin benign ya da malign olmasına göre operasyon konservatif ya da radikal olarak yapılarak malign olan hastalara evreleme cerrahisi yapılmıştır.

Hastalardan operasyon öncesi hazırlık döneminde yapılan rutin tetkikler sırasında CA125 ve HE4 belirteçlerinin çalışılması için kan örneği alınmıştır. Kanlar Vacutte<sup>R</sup> marka jelli tüpe 8 ml miktarında venöz tam kan olarak alınıp 4 saat içerisinde 4000 rpm de 10 dk santrifüj edildi. Hasta serumları çalışılacakları süreye dek -20 derecede saklanmıştır. Serum örneklerinde HE4 (Human Epididymal Protein 4) düzeyleri ELISA yöntemi ile ticari kit (Quantikine, Minneapolis, U.S.A.) ile çalışılmıştır. Kite ait intra-assay varyasyon katsayısı (CV) değerleri 470 pg/mL konsantrasyonda %2.4, 1278 pg/mL konsantrasyonda %2.8, 2448 pg/mL konsantrasyonda %3.5 olarak hesaplanmıştır. İnter-assay CV değerleri, 476 pg/mL

konsantrasyonda %5.5, 1408 pg/mL konsantrasyonda %5.6 ve 2731 pg/mL konsantrasyonda %5.9 olarak hesaplanmıştır. HE4 değerleri pMol/L cinsine 0,0045 olan değişim faktörüyle çarpılarak ROMA hesaplamasında kullanılmak amacıyla dönüştürülmüştür. Serum örneklerinde CA125 düzeyleri kemilüminesans immünoassay analiz yöntemi ile orijinal kitleler otoanalizörde (Beckman Coulter Unicel DXI 800 ,Brea, California, ABD) analiz edilmiştir. CA125 için analiz intra-assay CV değerleri; 23.6 U/mL konsantrasyonda 1.7, 74.7 U/mL konsantrasyonda 1.3, 740.9 U/mL konsantrasyonda 2.1, 2961,8 U/mL konsantrasyonda 2,4 olarak hesaplanmıştır. İnter-assay CV değerleri 23.6 U/mL konsantrasyonda 6.0, 74.7 U/mL konsantrasyonda 5.1,740,9 U/mL konsantrasyonda 4,4, 2961.8 U/mL konsantrasyonda 3.3 olarak saptanmıştır.

### **ROMA Hesaplaması**

ROMA hesaplaması için hastanın menapozal durumu, CA125 ve HE4 değerleri kullanılmıştır (52). Öncelikle premenapoz ve postmenapoz hastalar için ayrı prediktif indeksler hesaplanmış olup bu indeksler öngörülen olasılık hesaplamasında kullanılarak ROMA değeri elde edilmiştir. Premenapozal (PI) =  $-12.0 + 2.38 \times \ln[\text{HE4}] + 0.0626 \times \ln[\text{CA } 125]$  Postmenapozal (PI) =  $-8.09 + 1.04 \times \ln[\text{HE4}] + 0.732 \times \ln[\text{CA } 125]$ , formülüyle PI değerleri hesaplandıktan sonra öngörülen olasılık olan ROMA değeri “  $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 10$ ” şeklinde hesaplanmaktadır. Hastaların ovaryan malignite açısından yüksek riskli olarak tanımlanması için eşik değer premenapozal hastalarda %13.1 postmenapozal hastalarda %27.7 olarak belirlenmiştir.

### **RMI Hesaplaması**

RMI hesaplamasında hastanın menapoz durumu ,CA125 değeri ve ultrason bulguları kullanılmıştır.  $\text{RMI} = \text{US} \times \text{menapozal durum} \times \text{CA125}$  formülüyle hesaplama yapılmıştır. Menapoz skoru (M) belirlenirken doğal menapoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı aranmıştır. Menapozal durum skorlanırken premenapozal olgulara 1, postmenapozal olgulara 3 puan verilmiştir. Ultrasonografik incelemede

Jacobs ve arkadaşlarının önerdiği skorlama sistemi kullanılmıştır. Multilokularite, bilateralite, solid alan varlığı, intraabdominal metastaz düşündürülecek bulgu varlığı ve batında asit varlığı değerlendirilip her biri için bir puan verilmiştir. Ultrason skoru (U), bu kriterlerden hiçbirini taşımayan kitleler için 0; birini taşıyanlar için 1, 2 ve daha fazla kriteri taşıyanlar için 3 olarak hesaplanmıştır. Eşik değer olarak Jacobs ve arkadaşları tarafından RMI için belirlenen 200 değeri baz alınmıştır (58).

### **OTI Hesaplaması**

OTI değerinin hesaplanması için yaş bilgisinin alınmasının yanı sıra hastaya TVS ve doppler USG yapılmıştır. Over volümü, Sassone skalası için kitlenin morfolojik özellikleri ve Doppler ile kitledeki kanlanmanın  $PI(S-D/average\ velocity)$  değeri ölçülüp kan akımının lokalizasyonu değerlendirilmiştir. Bu bulgular OTI hesaplanması için belirlenen; yaş [yıl] + ovaryan volum [mL] + Sassone morfoloji skalası [1-15] +  $([-10] \times PI)$  + santral ya da septal damar lokalizasyonu [+10], periferik lokalizasyon [-10]+ intense eko [-10] formülüne yerleştirilerek OTI değeri belirlenmiştir. Bu değer için karşılık geldiği olasılık yüzdesi Twickler ve arkadaşları tarafından toplum tabanlı regresyon modeline uygun olarak oluşturulmuş olan tablodan yararlanılarak bulunmuştur. Çalışmamızda adneksiyel kitlelerin her üç indekse göre malignite riskleri belirlenmiştir. Buna göre her üç indeksin duyarlılığı, özgüllüğü, pozitif ve negatif belirleyicilik değerleri saptanıp malignite risk skorları karşılaştırılmıştır.

### **İstatistiksel Analiz**

Araştırmada elde edilen veriler, SPSS 17.0 ve MedCalc programında oluşturulan veri tabanına girilmiş ve istatistiksel analizleri yine aynı programlar ile yapılmıştır. Sürekli değişkenlerin ve alt gruplarına ait ortalama, standart sapma, medyan, min ve max değerleri, sınıfsal değişkenlerin frekansları ve yüzdeleri sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin tümü ve alt gruplarının normal dağılıma uygunluğu araştırılmıştır. Gerek grafiksel araştırma gerekse normallik testleri ve örnek çapı göz önünde bulundurularak değişkenlerin tümünün normal dağılıma uymadığına kararı verilmiştir. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler,

Student t testi, normal dağılmayan sayısal veriler için non-parametrik test, Mann-Whitney U testi ile yapılmıştır. Sınıflanmış değişkenler açısından yapılan karşılaştırmalarda Ki-kare test yöntemlerinden yararlanılmıştır. Tüm testler %95 güven düzeyinde çift taraflı olarak yapılmış, alfa hata payı 0,05 olarak belirlenip, p değeri 0,05 değerinden küçük olduğu durumlarda gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. Tanısal test olarak kullanılan testlerde ideal cut-off değerlerini belirlemek ve bu değerlerdeki duyarlılık ve özgüllük değerlerini belirlemek için MedCalc programında ROC analizi yapılmış ve grafikler oluşturulmuştur.

## BULGULAR

Çalışmamızda Kasım 2011-Eylül 2012 tarihleri arasında Celal Bayar Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum jinekoloji polikliniğine başvurup şüpheli adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen 51 hasta değerlendirilmiştir. Hastaların demografik ve klinik özellikleri Tablo 5 te gösterilmektedir. Hastaların ortalama yaş değeri  $45.8 \pm 16.0$  (18-81), ortalama gebelik sayısı ise  $2.7 \pm 1.9$  (0-7) dir. Olguların 31'i (%60,8) premenapozal, 20'si (%39,2) ise postmenapozal dönemdedir. Hastaların vücut kitle indeksleri değerlendirildiğinde, 17 (%33,3) hastanın 24 ün altında, 19 (%37,3) hastanın 24-30 arasında, 12 (%23,5) hastanın ise 30 un üzerinde vücut kitle indeksine sahip olduğu görülmüştür. Olguların 9'u (%17,6) sigara içerken 42 (%82,4) olgu sigara içmemektedir. Çalışmadaki tüm olguların 7 sinde (%13,7) ailede meme ve over kanseri öyküsü bulunurken 44 (%86,3) olguda ise bulunmamaktadır. Çalışmaya alınan hastalardan 41 tanesinde (%80,4) unilateral kitle varken 10 (%19,6) hastanın bilateral kitlesi bulunmaktadır. Çalışmamızdaki olguların cerrahi sonuçları değerlendirildiğinde hastaların 25'ine (%49) TAH+BSO, 15'ine (%29,4) USO, 6'sına (%11,8) TAH+BSO+Evreleme cerrahisi ve 5'ine de (%9,8) kistektomi yapılmıştır. 4 olguya laparoskopik, 47 olguya laparotomik cerrahi uygulanmıştır (Tablo 5).

Çalışmamızdaki olguların 14 tanesine frozen section gerekli görülmemiştir. Bu olguların 8 tanesi endometrioma,2 tanesi paratubal kist, 1 tanesi folikül kisti, 1 tanesi matur kistik teratom, 1 tanesi seroz kistadenom, 1 tanesi de musinöz kistadenokarsinom gelmiştir. Frozen section istenen olguların ise %86,4 (32) kadarı benign, %10,8 (4) kadarı malign, %2,7 (1) si ise borderline olarak belirtilmiştir.

Histopatolojik değerlendirmeye göre 43 olgu benign, 2 olgu borderline, 6 olgu malign olarak sonuçlanmıştır. Borderline tümörlerde yaklaşım malign gibi olduğundan borderline tümörler malign grubunda incelenmiştir. Çalışmadaki olguların histopatolojik incelemeleri sonucu Tablo 6 da sunulmaktadır. Benign

kitlelerin 11'i (%25.6) endometrioma, 9 tanesi (%20.9) matur kistik teratom, 5 tanesi (%11.6) seröz kistadenom, 5 tanesi (%11.6) 3'ü (%6.9) follikül kisti, 3'ü (%6.9), 3 tanesi (%6.9) müsinöz kistadenom, 2 tanesi (%4.6) seröz kistadenom, 2 tanesi (%4,6) paratubal kist., 2 tanesi (%4,6) seröz kistadenofibrom, 1 tanesi (%2,3) 1 tanesi (%2.3) struma ovarii, 1 adet (%2,3), 1 adet (%2.5) Brenner tümörü ve 1 adet (%2.3) korpus hemarajikum tanısı almıştır. Malign olgular; 2 (%25) müsinöz kistadenokarsinom, 1 (%12.5) seröz kistadenokarsinom, 1 (%12.5) endometrioid adenokarsinom, 1 (%12.5) berrak hücreli karsinom ve 1 (%12.5) endometrioid ve berrak hücreli karsinom olarak sınıflanmıştır. 2 olgu (%25) ise borderline seröz kistadenom tanısı almıştır. Benign ve malign hastaların kesin patoloji sonuçlarına göre sınıflandırılması Tablo 6 da verilmiştir.

**Tablo 5.** Çalışmamızdaki olguların demografik, klinik ve cerrahi özellikleri

Yaş (ort. ± SS)	45.8 ± 16.0 (18-81)
Gebelik sayısı (ort. ± SS)	2.7 ± 1.9 (0-7)
Menapozal durum (sayı, yüzde)	
Premenapoz	31 (60.8)
Postmenapoz	20 (39.2)
VKİ (sayı, yüzde)	
<24 kg/m <sup>2</sup>	17 (35.4)
24-30	19 (39.5)
>30	12 (25.0)
Sigara içimi (sayı, yüzde)	
Var	9 (17.6)
Yok	42 (82.4)
Ailede over-meme kanseri öyküsü (sayı, yüzde)	
Var	7 (13.7)
Yok	44 (86.3)
Kitle (sayı, yüzde)	
Unilateral	41 (80.4)
Bilateral	10 (19.6)
Cerrahi yolu (sayı, yüzde)	
Laparoskopi	4 (7.8)
Laparotomi	47 (92.2)
Cerrahi (sayı, yüzde)	
TAH+BSO	25 (49)
USO	15 (29.4)
TAH+BSO+Evreleme cerrahisi	6 (11.8)
Kistektomi	5 (9.8)

Çalışmadaki olguların histopatolojik tanılarına göre benign ve malign olarak ayrımı, demografik ve klinik özellikleri Tablo 7 de gösterilmiştir. Benign hastaların yaş ortalaması  $44.27 \pm 14.9$  iken malign hastaların yaş ortalaması  $55.25 \pm 17.16$  olarak bulunmuştur ve malign olguların istatistiksel olarak daha ileri yaşta olduğu görülmüştür ( $p = 0.029$ ). Benign hastaların gebelik sayısı ortalaması  $2.87 \pm 2.02$  iken malign hastaların  $2.25 \pm 1.75$  dir ( $p=0.347$ ). Çalışmamızdaki olguların benign over kitlesi olanların %67.4'ü premenapozal dönemde iken %25'i postmenapozal dönemdedir. Buna karşılık malign over kitlesi grubundaki olguların %75'i postmenapozal, %32.6'sı ise premenapozal dönemde idi ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p = 0.011$ ). Benign over kitlesi olan olguların 6'sının (%14) ailesinde meme ve over kanseri öyküsü bulunurken, 37'sinin (%86) ailesinde bu kanserleri olan aile bireyleri bulunmamakta idi. Malign over kitlesi olan 8 kadının 1'inde (%12.5) ailesinde kanser öyküsü varken 7'sinde (%87.5) yoktur. Bu çalışmada ailede meme ve over kanser öyküsü olması açısından benign ve malign over kitlesi olan olgular arasında fark bulunmamıştır. Sigara içme oranı açısından değerlendirildiğinde benign kitlesi olanlarda sigara kullanan olgu sayısı 9 (%20.9) iken 34 (%79.1) kişi sigara kullanmamaktadır. 8 malign hastanın hiçbirinde sigara içme öyküsü bulunmamaktadır. Sigara kullanımı açısından da istatistiksel anlamda fark bulunmamıştır. Vücut kitle indeksi (VKİ) benign ve malign hastalarda ayrı ayrı değerlendirildiğinde benign hastaların VKİ ortalaması  $26.3 \pm 5.0$  iken malign hastaların VKİ ortalaması ise  $29.5 \pm 7.59$  olarak bulunmuştur ve istatistiksel olarak aralarında anlamlı fark saptanmamıştır. VKİ değerleri  $<25$ ,  $25-29.9$ ,  $\geq 30$  olarak üç ayrı kategoride incelenmiştir. 25 in altındaki değerler normal,  $25-29.9$  aralığı fazla kilolu, 30 ve üzerindeki değerler ise obez olarak değerlendirilmiştir. Benign hastaların 15 (%34.9) i normal, 19 (%44.2) u fazla kilolu, 9 (%17.6) u obez olarak bulunmuştur. Malign hastalardan 3 (%37.5) tanesi normal kilolu, 2 (%25) tanesi fazla kilolu, 3 (%37.5) tanesi de obez olarak değerlendirilmiştir. Hastaların VKİ ne göre sınıflandırılması sonrasında da malign ve benign hastalar arasında anlamlı fark bulunmamıştır.



Çalışma grubundaki over kitleleri lateralite açısından değerlendirilmiş ve benign kitlelerin 35 tanesinde (%81.4) unilateral 8 tanesinde (%18.6) ise bilateraldir. Malign kitlelerde ise 6'sı (%75) unilateral 2'si (%25) ise bilateraldir. Benign ve malign kitlelerde lateralite açısından da anlamlı fark izlenmemiştir.

Çalışmamızda malignite indekslerinde kullanılmak amacıyla çalışmaya alınan olguların serumunda CA125, HE4 değerleri çalışılmıştır. Benign hastalardaki CA125 değeri ortalaması  $38.041 \pm 47.13$ , malign hastalardaki ise  $321.13 \pm 325.19$  olarak saptanmıştır (P: 0.004). HE4 ortalama değerleri benign olgularda  $48.3 \pm 9.7$  malign olgularda  $70.5 \pm 3.4$  bulunmuştur (P: 0.001).CA125, HE4 belirteçlerinin ve malignite indekslerinin benign ve malign hastalardaki ayrı ayrı değerleri Tablo 8 de gösterilmektedir. Belirteçlere ROC analizi uygulanmıştır. CA 125 için cut-off değeri  $>60.3$  IU/ml ise duyarlılığı % 87.5 (%95 CI, 47.4-97.9), özgüllüğü %83.07 (%95 CI; 69.3-93.2) bulunmuştur.

**Tablo 6.** Çalışma grubundaki adneksiyal kitlelerin histopatolojik tanılarına göre dağılımı

Histopatoloji	Sayı (%)	Histopatoloji	Sayı (%)
<b>Benign</b>		<b>Malign</b>	
Endometrioma	11(25,6 )	Müsinöz	2 (33.3)
Matür kistik teratom	9 (20,9)	kistadenokarsinom	
Seröz kistadenom	5 (11.6)	Seröz kistadenokarsinom	1 (16.6)
Folikül kist	5 (11.6)	Endometrioid	1 (16.6)
Müsinöz kistadenom	3 (6,9)	adenokarsinom	
Seröz kist	3 (6,9)	Berrak hücreli karsinom	1 (16.6)
Paratubal kist	2 (4,6)	Endometrioid ve berrak	1 (16.6)
Seröz kistadenofibrom	2 (4,6)	hücreli karsinom	
Struma ovarii	1 (2,3)	<b>Borderline</b>	
Benign Brenner Tümörü	1 (2,3)	Borderline seröz	2 (100)
Korpus hemarajikum	1 (2,3)	kistadenom	

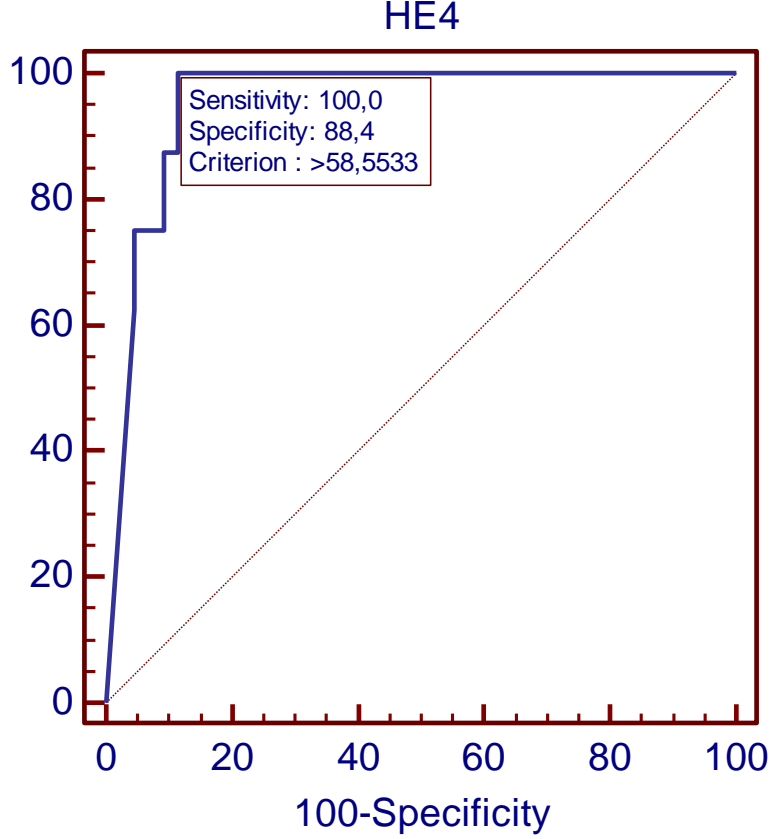
**Tablo 7.** Adneksiyal kiteli hastaların özellikleri

	<b>Benign (n=43)</b>	<b>Malign (n=8)</b>	<b>P değeri</b>
Yaş	44.27 ± 14.91	55.25 ± 17.16	0.029
Gravida	2.87 ± 2.02	2.25 ± 1.75	0.347
Menapozal durumu			
Premenapoz	29 (%67.4)	2 (%25)	0.011
Postmenapoz	14 (%32.6)	6 (%75)	
Ailesel kanser öyküsü			
Var	6 (%14)	1 (%12.5)	0.914
Yok	37 (%86)	7 (%87.5)	
Sigara kullanımı			
Var	9 (%20.9)	0 (%0)	0.158
Yok	34 (%79.1)	8 (%100)	
VKİ	26.3±50	29.5±7.59	0.247
VKİ sınıflama			
<25 : normal	15 (%34.9)	3 (%37.5)	
25-29.9: fazla kilolu	19 (%44.2)	2 (%25)	0.636
≥30 obez	9 (%17.6)	3 (%37.5)	
Unilateralite	35 (%81.4)	6 (%75)	0.679
Bilateralite	8 (%18.6)	2 (%25)	

**Tablo 8.** Tümör belirteçleri ve malignite indekslerinin sonuçları

	<b>Benign (n=43)</b>	<b>Malign (n=8)</b>	<b>P değeri</b>
CA 125 değeri (ort ± SD)(U/mL)	38.041 ± 47.13	321.13 ± 325.19	0.004
HE4 değeri (pMol/L)	48.3 ± 9.7	70.5 ± 3.4	0.001
ROMA değeri	7.95 ± 6.07	45.37 ± 24.17	0.001
ROMA			
Düşük risk (sayı, %)	41 (95.3)	1 (12.5)	0.001
Yüksek risk (sayı, %)	2 (4.7)	7 (87.5)	
RMI değeri			
Ort ± SD	29.23 ± 44.48	1883 ± 80	0.001
<200	43 (%100)	1 (%12.5)	
>200	0 (%0)	7 (%87.5)	
OTI			
Ort ± SD	27.06 ± 39.86	80.12 ± 37.85	0.001
<35	37 (%86.04)	0 (%0)	
>35	6 (%13.96)	8 (%100)	

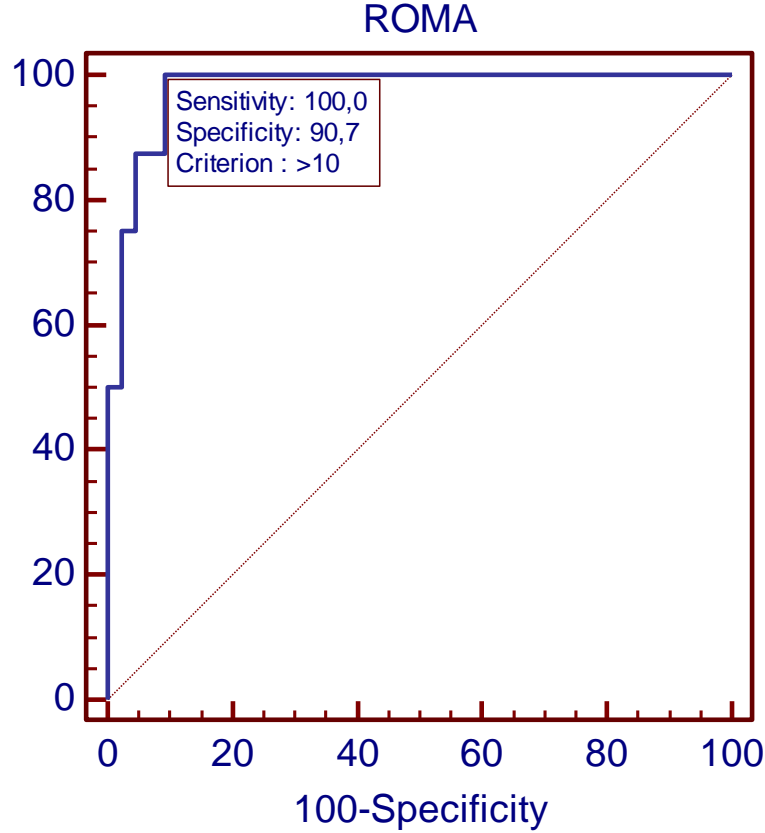
Çalışmamızda HE4 için ROC analizi yapıldığında 58.5 eşik değeriyle %100 duyarlılık %88.4 özgüllük sağlanmıştır (Şekil 1).



**Şekil 1.** Adneksiyel kitlelerde HE4 değerinin >58.5 olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar

Malignite riskini öngörme amaçlı CA125 ve HE4 değerlerinin menapoz durumu bilgisi de kullanılarak yapılan hesaplama sonucu bulunan ROMA değeri, belirlenmiş olan formülle hesaplanmıştır. Malignite için yüksek riskli grubun tahmini olasılık eşik değeri olarak Moore ve arkadaşlarının 2008 de yaptıkları çalışmada belirledikleri premenapozal hastalarda %13.1 postmenapozal hastalarda %27.7 değerleri alınmıştır (52). Çalışmamıza göre ROMA değerinin premenapozal hastalarda ortalama değeri  $7.95 \pm 6.07$ ., postmenapozal hastalarda ortalama değeri  $45.37 \pm 24.17$  dir (P:0.001). ROMA değeri kullanılarak hastalar düşük ve yüksek risk olarak

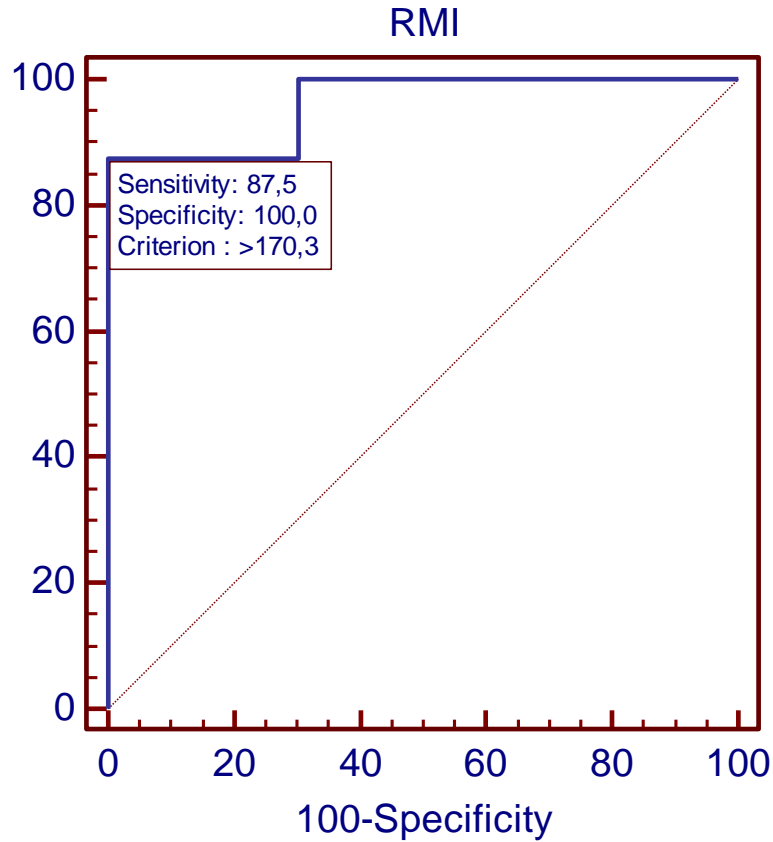
ayrılmıştır. Benign hastaların 41 (%95.3) tanesi ROMA indeksine göre düşük riskli olarak değerlendirilirken 2 (%4.7) tanesi de yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir. Malign hastaların ise ROMA indeksine göre 1 (%12.5) i düşük riskli, 7 (87.5) si ise yüksek riskli olarak bulunmuştur. Yapılan ROC analizine göre ROMA eşik değeri 10 olarak alındığında duyarlılık %100, özgüllük %90.7 olarak bulunmuştur (Şekil 2).



**Şekil 2.** Adneksiyel kitlelerde ROMA indeksinin >10 cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar

Malignite öngörüsü için kullanılan diğer bir indeks olan RMI hesaplamasında hastanın menapoz durumu ,CA125 değeri ve ultrason bulguları kullanılmıştır.  $RMI = US \times \text{menapozal durum} \times CA125$  formülüyle hesaplanmıştır. RMI yi geliştiren Jacobs ve arkadaşları tarafından  $RMI > 200$  olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken,  $RMI < 200$  olan hastalarda ise normal

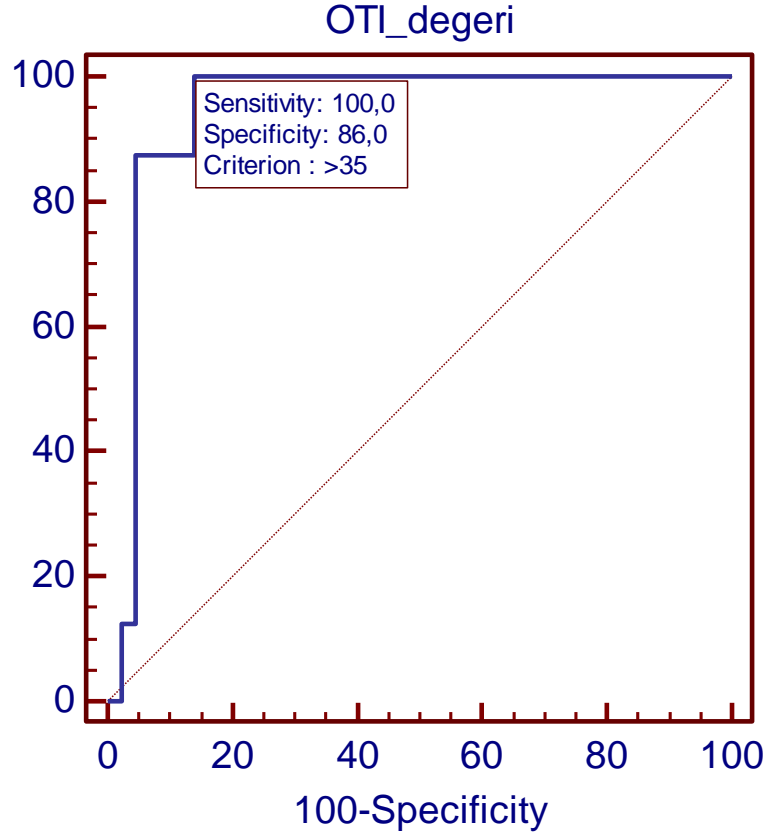
popülasyonun 0,15 katı kadar bulunmuştur (58). Çalışmamızda benign hastalarda RMI ortalama değeri  $29.23 \pm 44.48$  malign hastalardaki ortalama değer ise  $1883 \pm 80$  olarak saptanmıştır (P: 0.001). Benign hastaların tümü RMI e göre  $<200$  değerinde çıkmıştır (P:0.001). Malign hastaların 7 (%87.5) tanesinde RMI  $>200$  bulunurken kalan 1 (%12.5) tanesinde RMI  $<200$  olarak değerlendirilmiştir. RMI için yapılan ROC analizinde 170.3 eşik değeri alındığında duyarlılık %87.5, özgüllük %100, olarak saptanmıştır (Şekil 3).



**Şekil 3.** Adneksiyel kitlelerde RMI değerinin  $>170.3$  olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranlar

Maligniteyi öngörmeye faydalanan diğer bir indeks ise ultrasonografik kriterlerin ve hasta yaşının kullanıldığı OTI dir. Yapılan ROC analizi ile OTI nin eşik değeri için 35 sınırı belirlenmiştir (Şekil 4). 35 değeriyle OTI nin duyarlılığı %100,

özgüllüğü %86 bulunmuştur. Çalışmamızdaki tüm benign hastalarda OTI ortalama değeri  $27.06 \pm 39.86$  iken tüm malign hastalarda OTI değeri  $80.12 \pm 37.85$  dir (P:0.001).



**Şekil 4.** Adneksiyel kitlelerde OTI değerinin >35 olarak cut-off değeri belirlendiğinde oluşan duyarlılık ve özgüllük oranları

Adneksiyel kitlelerin benign ve malign ayrımında kullanılan testlerin duyarlılık, özgüllük, doğruluk, pozitif ve negatif kestirim değerleri hesaplanmıştır. Bu değerler Tablo 9 da belirtilmiştir.

ROMA indeksinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %95.3, pozitif kestirim değeri %77.7, negatif kestirim değeri ise %97.6 dır. ROMA nın doğruluk değeri %88.3 olarak hesaplanmıştır. Premenapozal ve postmenapozal hastalar ayrı olarak

değerlendirildiğinde sırasıyla duyarlılık %50, %100, özgüllük %96.5, %92.8, pozitif kestirim değeri %50, %85.7, negatif kestirim değeri %96.5, %100, doğruluk değeri ise %93.5, %95 bulunmuştur.

RMI hesaplanması sonrası duyarlılık %87.5, özgüllük %100 , pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %97.6, doğruluk ise %98 olarak bulunmuştur.

OTI değerlendirilmesi sonrası duyarlılık %100, özgüllük %79, pozitif kestirim değeri %57.1, negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

Bu hesaplamalara göre OTI nin duyarlılığı %100 bulunmuştur. ROMA ve RMI ise %87.5 ile aynı duyarlılığa sahiptir. En yüksek özgüllüğe RMI (%100) sahiptir. ROMA %95.3 , OTI ise %79 özgüllüğe sahiptir. ROMA premenapozal ve postmenapozal hastalarda ayrı bir şekilde hesaplandığında premenapozal hastalarda %50 duyarlılık %96.5 özgüllük saptanmıştır. Postmenapozal hastalarda ise %100 duyarlılık ve %92.8 özgüllük ile en değerli indeks postmenapozal hastalardaki ROMA indeksi olarak gözükmektedir. Çalışmamızda kullanılan ROMA, RMI ve OTI indekslerinin, adneksiyal kitlelerin kesin patoloji sonuçları ile ilişkisi Tablo 10 da gösterilmektedir.

**Tablo.9.** Adneksiyal kitlelerin benign ve malign ayırımında kullanılan testlerin duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif kestirim değerleri

Testler	Duyarlılık	Özgüllük	Pozitif kestirim değeri	Negatif kestirim değeri	Doğruluk
<b>ROMA</b>	%87.5	%95.3	%77.7	%97.6	%88.2
<b>ROMA</b>					
Premenapoz	%50	%96.5	%50	%96.5	%93.5
Postmenapoz	%100	%92.8	%85.7	%100	%95
<b>RMI</b>	%87.5	%100	%100	%97,7	%98
<b>OTI</b>	%100	%79	%57.1	%100	%88.2

**Tablo.10** Çalışmamızda kullanılan ROMA, RMI ve OTI indekslerinin, adneksiyal kitlelerin kesin patoloji sonuçları ile ilişkisi

Testler	Histopatolojik tanı		Toplam
	Malign	Benign	
<b>ROMA</b>			
Malign	7	2	9
Benign	1	41	42
<b>ROMA (Premenapoz)</b>			
Malign	1	1	2
Benign	1	28	29
<b>ROMA (Postmenapoz)</b>			
Malign	6	1	7
Benign	0	13	13
<b>RMI</b>			
Malign	7	0	7
Benign	1	43	44
<b>OTI</b>			
Malign	8	6	14
Benign	0	37	37
<b>Toplam</b>	8	43	51



## TARTIŞMA

Adneksiyal kitlelerdeki yönetimin en önemli parametresi kitlenin malign olup olmadığının doğruya yakın bir şekilde saptanmasıdır. Adneksiyal kitlenin en önemli kısmını oluşturan overyan kitlelerdir ve malign over kitlelerinin tanısı çok güçtür. Olguların %75'i ileri evrede tanınmaktadır. Bu nedenledir ki over kanserlerinin tedavisi çok güç olmaktadır. Günümüzde yüksek duyarlılık ve yüksek özgüllükte tarama testlerinin geliştirilmesi için çalışmalar devam etmektedir. Erken tanı, doğru evreleme ve sonucunda optimal cerrahi redüksiyon hayati önem taşımaktadır. Over kanserinde prognoz büyük ölçüde tanı sırasında saptanabilen hastalığın yaygınlık derecesine bağlıdır. Evre 1A da 5 yıllık sağkalım süresi %86.9, Evre 1B de %71.9 iken, Evre 4 te %11.1 e düşmektedir (3). Tüm bu nedenlerden dolayı over kanserinin tanısının erken konması, hastaların uygun kurumlarda ve deneyimli cerrahlarca opere edilmeleri morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilemektedir. Fakat halen adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımının operasyon öncesi net olarak yapılabilmesi, tam olarak çözülememiş bir sorundur. Tüm yaşamı boyunca kadınların % 5-10'una ovaryan neoplazi şüphesi ile cerrahi uygulandığı ve bu kadınların sadece %13-21'inde malignite saptandığı düşünülecek olursa preoperatif malign - benign tahmininin önemi daha net anlaşılmış olur (10). Mevcut olan tanı yöntemlerinin yetersiz kalması nedeniyle çoğu kez tanı operasyon esnasında ya da sonrasında histopatolojik olarak konulabilmektedir. Sonuçta bu durum yetersiz cerrahi ve yetersiz tedaviye neden olabildiği gibi zaman zaman da gereksiz ve masraflıdır. Son yıllarda adneksiyal kitlelerin malign potansiyelini belirlemede tümör belirteçleri, kitlenin morfolojik özellikleri ve hastaların yaş, menapozal durum bilgileri kullanılarak çeşitli indeksler geliştirilmiştir.

İlk kez Bast ve arkadaşları tarafından bulunan ve epitelyal over tümörlerinin %80 inde yükselen bir tümör belirteci olan CA125 in eşik değeri 35U/ml olarak belirtilmiştir ve sonrasında CA125 ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (48). O'Connel ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada serum CA 125 için eşik deger 35 U/ml

alındığında primer over kanserini saptamada duyarlılık %100, özgüllük %43, pozitif kestirim degeri %60 negatif kestirim degeri %75 olarak bulunmuştur (62). Bizim çalışmamızda ise CA 125 için cut-off değeri 35 olarak kabul edildiğinde duyarlılığı ve özgüllüğü sırasıyla %87,5 ve %65,1 olmaktadır. Bizim ROC analizimizde en iyi duyarlılık ve özgüllük sonuçlarının 60.3 IU/ml olması durumunda olduğu görölmektedir [duyarlılık, % 87.5 (%95 CI, 47.4-97.9), özgüllüğü %83.07 (%95 CI; 69.3-93.2)]. Ancak bilinmektedir ki, CA125 özellikle reproduktif dönemdeki kadınlarda birçok nedenle ve özellikle endometriozis olgularında yükselmektedir ve tek başına maligniteyi öngörmeye sınırlı değeri vardır. Evre I over kanseri olgularının %50'sinde normal CA 125 değeri vardır (63). Bizim de çalışmamızda hasta sayısı çok az olduğu için sağlıklı bir sonuç çıkarmak mümkün olamamaktadır. Çünkü bizim malign hasta grubumuzda bulunan 6 over kanseri olgusunda CA 125 düzeylerinde 74 IU/ml ve 930 IU/ml değerleri gibi uç değerler bulunmaktadır.

Çalışmamızda HE4 için ROC analizi yapıldığında 58.5 eşik değeriyle %100 duyarlılık, %88.4 özgüllük sağlanmıştır. HE4 değeri benign hastalarda ortalama  $48.3 \pm 9.7$  pMol/L, malign hastalarda ise  $70.5 \pm 3.4$  pMol/L olup malign kitlelerde anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır. Bu çalışmada sonuçlar sınırlı sayıdaki hasta olmasına karşın literatür ile uyumlu bulunmuştur. Moore ve arkadaşları 2007 yılında adneksiyel kitlelerin malignite potansiyelini öngörme amacıyla 67 over kanserli ve 166 benign over kitleli hastada CA 125 ve HE4'ü de içeren çok sayıda belirteci değerlendirdikleri bir çalışma yapmışlardır (64). HE4 belirtecinin tek başına tüm diğer belirteçler içerisinde %72.9 ile en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu ve özgüllüğünü ise %95 olduğunu bulmuşlardır. Özellikle tanısında sorun yaşanan ve tanınması tamamen tesadüflere bağlı olan evre 1 over kanserleri için en iyi belirteç olduğunu ifade etmişlerdir. Serum CA125 düzeyi normal olan over kanseri hastalarının yarısından fazlasında HE4 düzeyinin yükselmiş olduğu, tersi olarak da yüksek CA125 düzeyi olan benign over kitleli hastaların HE4 değerleri normal sınırlarda olduğu bulunmuştur. Moore ve arkadaşları 1042 hastayı inceledikleri başka bir çalışmada CA 125'in HE4'e göre benign jinekolojik kitlelerde daha fazla arttığı, ancak HE4'ün benign kitlelerde yükselmediğini göstermişlerdir (54). Anton ve arkadaşlarının yapmış olduğu başka bir çalışmada ise endometrioma tanısı konmuş

hastaların %92.3 ünde CA125 değerinin arttığı fakat HE4 değerinin sadece %23.1 de yükseldiği görülmüştür (65). Adneksiyal kitlelerde HE4 ve CA 125 etkinliğini değerlendiren iki meta-analiz yapılmıştır. Ferraro S ve arkadaşları 2012 yılında 16 çalışmayı derledikleri bir metaanalizde ovarian kitlelerde serum HE4 ve CA125 düzeylerinin önemini araştırmışlardır. Sonuç olarak HE4 belirtecinin genel özgüllüğü %79, özgüllüğü %93, CA125 in genel özgüllüğü %79 özgüllüğü %78 olarak bulunmuştur (66). Bu konudaki ikinci meta-analiz yine 2012 yılında Li F ve ark. tarafından yapılmıştır Bu metaanalizde HE4 ün özgüllüğü CA125 e göre daha yüksek bulunmuş olup (sırasıyla %94, %78) duyarlılıkları arasında fark saptanmamıştır (67). Bizim çalışmamızda endometrioma tanısı konmuş 11 olgumuz bulunmaktaydı. Bu olguların 8 tanesinde (%72.7) CA125 düzeyi 35U/ml nin üzerindeyken hiçbirinde HE4 yüksekliği saptanmamıştır. Dolayısıyla klinikte over kisti ve artmış CA 125 değerleri olan olguların yönetiminde HE4'ün oldukça yararlı olabileceği görülmektedir.

Maligniteyi öngörmeye kullanılan belirteçlerin duyarlılık ve özgüllüklerini artırmaya yönelik kombine kullanımları gündeme gelmiştir. Bu amaçla değişik parametreler de ekleyerek indeksler üretilmiştir. Bunlardan biri olan ROMA indeksi 2008 yılında Moore ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışma sonrası oluşturulmuştur. 531 hasta üzerinde yapılan çalışmayla adneksiyel kitleli hastaların uygun şekilde sınıflandırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmayla epitelyal over kanserli vakaların %94'ünde ROMA indeksi kullanılarak doğru tanı konduğunu bildirmişlerdir. Bu indekse göre menopozal statü, CA 125 ve HE4 kombine edilerek bireysel risk hesaplaması yapılmıştır. Adneksiyel kitleli kadınları düşük risk ve yüksek risk grubu şeklinde sınıflandırılarak malignite için yüksek riskli grubun tahmini olasılık eşik değeri olarak premenapozal hastalarda %13.1, postmenapozal hastalarda %27.7 olarak belirlenmiştir (52). Bu eşik değerler göz önüne alınarak değerlendirildiğinde premenapozal hastalarda duyarlılık %76.5 ,özgüllük %74.8, postmenapozal hastalarda ise duyarlılık %92.3, özgüllük %74.7 olarak bulunmuştur. Çalışmamızda hastalar Moore ve arkadaşlarının eşik değerlerine göre yüksek ve düşük risk olarak sınıflandırılmıştır. ROMA indeksinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %95.3, pozitif kestirim değeri %77.7, negative kestirim değeri %97.6 ve doğruluk

değeri %88.2 olarak bulunmuştur. Premenapozal ve postmenapozal hastalar ayrı olarak değerlendirildiğinde sırasıyla duyarlılık %50, %100, özgüllük %96.5, %92.8, pozitif kestirim değeri %50, %85.7, negatif kestirim değeri %96.5, %100, doğruluk değeri ise %93.5, %95 bulunmuştur.

2011 de Montagnana ve arkadaşları tarafından 55 tanesi epitelyal over kanseri olan 104 hasta çalışmaya alınarak ROMA indeksinin yararı sorgulanmıştır. Sonuç olarak ROMA nın postmenapoz kadınlarda EOC tanısında yüksek başarı gösterdiği (%82.5 duyarlılık, %84.6 özgüllük), fakat premenapozda aynı başarıyı gösteremediği bulunmuştur. Ayrıca ROMA nın kullanımının HE4 ün tek başına kullanımına oranla tanısıl üstünlüğü saptanmamıştır (56).

Banderia ve arkadaşları tarafından 2011 de 419 hasta üzerinde HE4 ve ROMA nın tanısıl etkinliğini değerlendirmek üzere bir çalışma yapılmıştır. Premenapozal hastalardaki benign kitle ve epitelyal over kanseri ayırımında duyarlılık ve özgüllük CA 125 için %92.3 ve %59.4, HE4 için %84.6 ve %94.2, ROMA için ise %84.6 ve %81.2 dir. Postmenapozal hastalarda duyarlılık ve özgüllük CA 125 için %94.3 ve %82.3, HE4 için %78.2 ve %99, ROMA için ise %93.1 ve %84.4 tür. HE4 ve ROMA nın artmış değerleri, andiferansiye tümörlerle ilişkilendirilmiştir. Çok değişkenli analizlerde HE4 ve ROMA nın artmış olması kısa sağkalım için bağımsız prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir (68). 2011 de Kim ve arkadaşları tarafından Kore'de 159 adneksiyel kitleli hasta ve 224 sağlıklı kontrol grubuyla yapılan çalışmada ROMA indeksi kullanılarak hastalar düşük ve yüksek risk gruplarına %87.5 duyarlılık ve %93.8 özgüllük ile ayrılmışlardır (57).

Bu çalışmada değerlendirilen adneksiyel kitlelerin malignite riskini belirlemede kullanılan diğer bir indeks RMI'dır. RMI 1990 yılında Jacobs ve arkadaşlarının aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirdiği hastanın menapoz durumu, kitlenin ultrasonografik özellikleri ve CA125 düzeyini kullanan bir hesaplama. Jacobs ve arkadaşları RMI eşik değerini 200 olarak belirlemişlerdir. Pelvik kitle nedeniyle opere edilen 143 kadınlık popülasyonda duyarlılık %85.4, özgüllük %96.9 olarak bulunmuştur. RMI her üç parametre için ayrı ayrı karşılaştırıldığında, duyarlılık ve özgüllüğünün daha yüksek olduğu saptanmıştır (58). Tingulstad ve ark'ı ultrason skoruna 1996'da 0, 1, 4 (59) ve ardından 1999'da 0-1 yerine 1 ve 3 (60); menapoz

skoruna 1 ve 4 gibi farklı değerler vererek daha değişik sonuçlar elde etmeyi beklemişlerse de istatistiksel anlamda Jacobs ve ark'ının çalışmasından çok farklı bir sonuç ortaya koyamamışlardır.

Çalıřmamızda benign hastalarda RMI ortalama deęerinin benign kitlelerde dūřuk ve malign kitlelerde de yūksək olduęu saptanmıřtır. Patoloji sonucu benign olarak gelen tūm hastaların RMI deęerleri <200 çıkmıřtır. Toplam 8 malign hastanın 7 (%87.5) tanesinde RMI >200 bulunurken kalan 1 (%12.5) tanesinde RMI <200 olarak deęerlendirilmiřtir. RMI için yapılan ROC analizinde 170.3 eřik deęer alındıęında duyarlılık %87.5, zgūllūk %100 olarak saptanmıřtır.

Moore ve arkadaşları 2010 da 457 kadın ūzerinde RMI ve ROMA indekslerini karřılařtırmıřlardır. %75 zgūllūkte RMI %84.6 (AUC 0.870), ROMA ise %94.3 (AUC 0.953) sensitivite ile benign vakaları epitelyal over kanserlerinden ayırmıřlardır. Evre 1 ve 2 over kanserlerinde ROMA %85.3, RMI ise %64.7 duyarlılıęa sahiptir (69).

Karlsen ve arkadaşları 2012 yılında HE4, CA125, ROMA ve RMI lūmlerini irdeleyen bir çalıřma yapmıřlardır. Çalıřmaya toplam 1218 hasta dahil edilmiřtir. 200 eřik deęeri alındıęında epitelyal over karsinomları ve benign kitle ayırımında RMI nin duyarlılıęı %94.4, zgūllūęu %81.5 olarak bulunmuřtur. %94.4 duyarlılıkta CA125 in zgūllūęu %62.2, HE4 ūn %63.2, ROMA nin %76.5 olarak bulunmuřtur. HE4 ūn CA125 e belirgin bir ūstūnlūęu saptanmamıřtır (70). Manjunath ve arkadaşları 2001 de RMI deęerlendirmesi için yaptıkları çalıřmada %73 duyarlılık, %91 zgūllūk, %93 PPV ve %67 NPV saptamıřlardır (71). Bu çalıřmalardaki sonuç farklılıklarının çalıřmaların yapıldıęı hasta popülasyonundaki varyasyonlardan kaynaklandıęı dūřūnūlmektedir. Ayrıca RMI hesaplamasının bileřenlerinden olan ultrason skorlamasının, tetkikięi yapan kiřiye göre deęiřmesi ve standartizasyonun net olmaması RMI in zayıf yönleridir.

OTI, ūzerinde en az çalışılan indekstir. 1999 yılında Twickler ve arkadaşları hastanın yaşı, overyan volum, Sassone morfolojik skalası, kitlenin damarlanma özelliklerini, PI değerini, diastolik çentik ve kitle içerisinde eko veren alan varlığı özelliklerini dikkate alarak maligniteyi öngörmeyi planlamışlardır. Bu amaçla adneksiyel kitlesi bulunan 304 kadını çalışmaya alıp, parametreleri formularize

ederek sabit bir OTI değeri belirlemişlerdir. Malignite riskini sınıflandırmak için keskin bir eşik değer kullanmak yerine malignite olasılığını gösteren lojistik toplum tabanlı regresyon modelini uygun görmüşlerdir (61). Fakat bu sistemin kurumsal merkezde geliştirilmiş olması ve farklı bir popülasyonda uygulandığında aynı şekilde doğru sonuçlar vermemesi, en belirgin zayıf yönüdür. Çalışmamızda yapılan ROC analizi ile OTI nin eşik değeri için 35 sınırı belirlenmiştir. OTI değerlendirilmesi sonrası duyarlılık %100, özgülük %79, pozitif kestirim değeri %57.1, negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.

Sonuç olarak adneksiyel kitlelerde malignite riskini belirlemede kullanılan indekslerin karşılaştırıldığı bu çalışmada ROMA değerinin postmenapozal hasta grubunda duyarlılık ve özgülüğünün diğer testlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ovaryan malignite indeksi (OTI) nin duyarlılığı da yüksek olup özgülüğü istenen düzeyde değildir. Olgu sayısının düşük olmasına karşı adneksiyel kitlelerde her üç testen birinin kullanılabileceği, ancak ROMA indeksinin postmenapozal kadınlarda malign kitleleri saptamada, premenapozal kadınlarda ise benign kitleyi saptamada daha etkili olduğu görülmektedir.

## SONUÇLAR

1. Adneksiyel kitlelerde malignite riskini belirlemede kullanılan ROMA, RMI ve OTI indekslerin karşılaştırıldığı bu çalışmada ROMA indeksinin duyarlılığı %87.5, özgüllüğü %95.3 pozitif kestirim değeri %77.7, negatif kestirim değeri %97.6, doğruluk değeri ise %88.3 olarak hesaplanmıştır.
2. ROMA hesaplaması premenapozal ve postmenapozal hastalarda ayrı olarak yapıldığında sırasıyla duyarlılık %50, %100, özgüllük %96.5, %92.8, pozitif kestirim değeri %50, %85.7, negatif kestirim değeri %96.5, %100, doğruluk değeri ise %93.5, %95 bulunmuştur.
3. RMI hesaplanması sonrası duyarlılık %87.5, özgüllük %100 , pozitif kestirim değeri %100, negatif kestirim değeri %97.6, doğruluk ise %98 olarak bulunmuştur.
4. OTI değerlendirilmesi sonrası duyarlılık %100, özgüllük %79, pozitif kestirim değeri %57.1, negatif kestirim değeri %100 olarak saptanmıştır.
5. ROMA değerinin postmenapozal hasta grubunda duyarlılık ve özgüllüğünün diğer testlere göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Ovaryan malignite indeksi (OTI) nin duyarlılığı da yüksek olup özgüllüğü istenen düzeyde değildir.
6. ROMA indeksinin postmenapozal kadınlarda malign kitleyi saptamada, premenapozal kadınlardaysa benign kitleyi saptamada daha başarılı olduğu görülmüştür. Olgu sayısının düşük olmasına karşın adneksiyel kitlelerde her üç testen birinin kullanılabileceği, ancak ROMA indeksinin postmenapozal kadınlarda malign kitleleri saptamada, premenapozal kadınlarda ise benign kitleyi saptamada daha etkili olduğu görülmektedir.

## KAYNAKLAR

1. Curtin, JP Management of Adnexal Masses, Gynecologic Oncology 55, S42-46 (1994)
2. NIH Consensus Development Conference Statement. Gynecol Oncol. 1994;55:S4-S1
3. Heintz APM, et al. FIGO Annual Report on the Results of Treatment in Gynecologic Cancers. 2000; 24 :107-138
4. Rumack C,Wilson S, Charboneau JW. Diagnostic Ultrasound; 1998: 546-7.
5. Schmitt K, Tulzer W, Hohenauer L Luteoma of the mother as a possible cause of external female pseudohermaphroditism. Klin Padiatr. 1990 Mar-Apr;202(2):117-9.
6. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Çev. Editoru: Guner H,İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767
7. 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.
8. .Berek JS, Adashi EY, Hillard PA).Novak-Jinekoloji, Nobel Yayınevi (2004) (Tercüme: Novak's Gynecology -13. edition.
9. Atasü T, Şahmay S (ed). Overin Selim Tümörleri. In: Jinekoloji., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
10. Disaia J.P, Creasman W.T. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş yayınları. Çev Edt. Ali Ayhan.2003.Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanser.260-63.
11. Yamamoto R, Fujita M, Kuwabara M, Sogame M, Ebina Y, Sakuragi N, Kato H, Fujimoto S. Malignant Brenner tumors of the ovary and tumor markers: case reports. Jpn J Clin Oncol. 1999 Jun;29(6):308-13.
12. 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.
13. 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.
14. Tavassoli FA, Devilee P: Tumours of the ovary and peritoneum. In Tavassoli FA, Devilee P (eds). WHO Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Pres. Lyon.2003,pp:113-97.
15. Willemse PHB, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. Cancer 1987;60:178.
16. Talerman A, Evans MI. Primary trabecular carcinoid tumor of the ovary. Cancer 1982; 50:1403-7).



17. Gregg S, Genuardi M, Benedetti-Panici P, Cento R, Scambia G, Neri G, Mancuso S. Analysis of 138 consecutive ovarian cancer patients: incidence and characteristics of familial cases. *Gynecol Oncol* 1990;39:300-304
18. Piver MS, Baker TR, Jishi MF, Sandecki AM, Tsukada Y, Natarajan N, Mettlin CJ, Blake CA. Familial ovarian cancer. A report of 658 families from the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry 1981-1991. *Cancer* 1993;71:582-588
19. Daniel L. Clarke-Pearson, M.D Screening for Ovarian Cancer. *N Engl J Me* 2009;361:170-1).
20. Monica R. McLemore, Christine Miaskowski, Bradley E. Aouizerat, Lee-may Chen, MD Marilyn J. Dodd, RN, PhD, FAAN. Epidemiological and Genetic Factors Associated With Ovarian Cancer *Cancer Nursing TM* 2009; Vol. 32, No. 4.
21. \*Ries LAG, Young JL, Keel GE, Eisner MP, Lin YD, Horner M-J, eds. SEER Survival Monograph: Cancer Survival Among Adults: U.S. SEER Program, 1988-2001, Patient and Tumor Characteristics. National Cancer Institute, SEER Program: Bethesda, MD; 2007. NIH Publication No. 07-6215.
22. \*. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Some life-style factors and the risk of invasive epithelial ovarian cancer in Swedish women. *Eur JEpidemiol.* 2004;19:1011-1019.
23. \*Rubin SC, Sutton GP. Ovarian Cancer. 2nd ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams, & Wilkins; 2004:170, 195-197.
24. Kurta ML, Moysich KB, Weissfeld JL, Youk AO, Bunker CH, Edwards RP, Modugno F, Ness RB, Diergaarde B. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012 Aug;21(8):1282-92. Epub 2012 Jun 15. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: results from a u.s.-Based case-control study
25. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives. Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives *Int J Epidemiol* 1989;18:538-545
26. Ness RB, Cottreau C. Possible role of ovarian epithelial inflammation in ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91:1459-1467
27. Green A, Purdie D, Bain C, et al. Tubal sterilization, hysterectomy, and decreased risk of ovarian cancer. *Int J Cancer.* 1998;71:948-951.
28. Goff BA, Mandel LS, Melancom CH, et al, Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics *JAMA* 291:2705,2004
29. Young RC, Decker DG, Wharton JT, Piver MS, Sindlear WF, Edwards BK, Smith JP: Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama* 1983, 250(22):3072-3076.
30. Piver MS, Barlow JJ, Lele SB: Incidence of subclinical metastasis in stage I and II ovarian carcinoma. *Obstetrics and gynecology* 1978, 52(1):100-104.
31. McGuire W.P., M. F. Brady and R. F. Ozols. The Gynecologic Oncology Group Experience in Ovarian Cancer. *Annals of Oncology.* 1999;10;9-34

32. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
33. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy. *Obstet Gynecol* 1992; 80: 700
34. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
35. Morimura Y, Nishiyama H, Yanagida K et al, Dysgerminome with syncytiotrofoblastic giant cells arising from 46WW pure gonadal dysgenesis. *Obst Gynecol* 92:654 ,1998
36. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-42
37. 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.
38. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol.* 2005 Feb;18 Suppl 2:S81-98
39. Colombo N, Parma G, Zanagnolo V, Insinga A. Management of ovarian stromal cell tumors. *J Clin Oncol.* 2007 Jul 10;25(20):2944-51
40. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors of the ovary. In: Kurman JR, ed. *Blaustein's Patology of the Female Genital Tract.* 5th Ed. New York:Springer: 2002,1063
41. Kısnişçi A, Göksin E . Malign Over Tümörleri: Kısnişçi A, Göksin E, Durukan T,ÜstayK,Ayhan A,Gürgan T,Önderoglu LS (eds ). *Temel Kadın Hastalıkları ve Dogum Bilgisi.*1.baskı.Ankara: Günes Kitabevi;1996 . 981-1008.
42. 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.
43. Fleischer AC, Cullinan JA,Keple DM. Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In:Fleischer AC, Manning F, Jeanty P,Romero R (eds). *Sonography in Obstetrics and Gynecology.* 5 th ed. Nashville: Appleton and Lange;791-813.
44. Sassone AM, et al. Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologyc study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *İnt J Gynecol Pathol* 1989;8:311 20.
45. 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
46. Bast RC, Feeney N, Lazarus H, et al. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest* 1981;68:1331-1337
47. Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. *Am J Clin Pathol* 1983;79:98.

48. Bast RC Jr, Klug TL, St John E, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983; 309:883-887.
49. Woolas RP, Xu FJ, Jacobs IJ, et al. Elevation of multiple serum markers in patients with stage I ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 1993;85:1748-1751
50. Zurawski VR, Sjovall K, Schoenfeld DA et al: Prospective evaluation of serum CA 125 level in a normal population. Phase 1. The specificities of the single and serial determinations in testing for ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990;36(3):299-305.
51. Wang K, Gan L, Jeffrey E, et al. Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene* 1999;229:101-108
52. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009;112:40–6.
53. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-2169.
54. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, et al. Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012;206:351.e1-8.
55. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology* 2006;19:847-853
56. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, Salvagno GL, Franchi M, Lippi G, Guidi GC. *Clin Chem Lab Med* The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful. 2011 Mar;49(3):521-5. Epub 2011 Feb 3
57. Kim YM, Whang DH, Park J, Kim SH, Lee SW, Park HA, Ha M, Choi KH. *Clin Chem Lab Med*. Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population 2011 Mar;49(3):527-34. Epub 2011 Feb 15 Department of Obstetrics and Gynecology, Asan Medical Center University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea.
58. 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.
59. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103(8):826-31.
60. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93(3):448-52.
61. Twickler DM et al (1999) The Ovarian Tumor Index Predicts Risk for Malignancy, *Cancer*; 86:2280-90

62. O'Connell GJ, Ryan E, Murphy KJ, Prefontaine M: Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. *Obstet Gynecol.* 1987;70(6):930-2.
63. Bast Jr RC. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol* 2003;21:200–5
64. Moore GR, Brown AK, Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology* 2008; 108-2:402-408
65. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics.* 2012;67(5):437-441
66. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, et al Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 2013;66:273–281.
67. Li F, Tie R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, Yu L, Chen M. *BMC Cancer.* Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. 2012 Jun 19;12:258. doi: 10.1186/1471-2407-12-258.
68. Bandiera E, Romani C, Specchia C, Zanotti L, Galli C, Ruggeri G, Tognon G, Bignotti E, Tassi RA, Odicino F, Caimi L, Sartori E, Santin AD, Pecorelli S, Ravaggi A. Serum human epididymis protein 4 (HE4) and Risk for Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Dec;20(12):2496-506. doi: 10.1158/1055-9965.EPI-11-0635. Epub 2011 Oct 25.
69. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard WJ, Kurman RJ, Bast RC, Skates SJ. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol.* 2010 Sep;203(3):228.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2010.03.043. Epub 2010 May 14.
70. Karlsen MA, et al, Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial..., *Gynecol Oncol* (2012), doi:10.1016/j.ygyno.2012.07.106
71. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol.* 2001 May;81(2):225-9.
72. 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.