

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

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

UZMANLIK TEZİ

**DR. ONUR MERAY
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. MUTLU MEYDANLI**

MALATYA 2009

**T.C.
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

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

UZMANLIK TEZİ

**DR. ONUR MERAY
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. M. MUTLU MEYDANLI**

MALATYA 2009

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR.....	4
TABLolar DİZİNİ.....	5
I. GİRİŞ ve AMAÇ.....	6
II. GENEL BİLGİLER.....	9
II.1- <u>Adneksiyal Kitleler</u>	9
A. <i>Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler</i>	10
B. <i>Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler</i>	10
Jinekolojik Organ Kaynaklı Kitleler.....	10
Jinekolojik Organ Kaynaklı Olmayan Kitleler.....	12
C. <i>Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler</i>	13
II.2- <u>Benign Ovaryan Kitleler</u>	13
A. <i>Neoplastik Olmayan Kitleler</i>	13
B. <i>Neoplastik Kitleler</i>	15
1.Epityyal Tümörler.....	15
2.Seks Kord - Stroma Kaynaklı Tümörler.....	17
3.Germ Hücreli Tümörler.....	17
II.3- <u>Malign Ovaryan Kitleler</u>	18
A. <i>İnsidans ve Epidemiyoloji</i>	18
B. <i>Histopatolojik Sınıflama</i>	18
1.Malign Epityyal Over Tümörleri.....	19
2.Germ Hücreli Malign Over Tümörleri.....	22
3.Seks Kord - Stroma Kaynaklı Malign Tümörler.....	23
4.Metastatik Tümörler.....	24
C. <i>Prognostik Faktörler</i>	25
II.4- <u>Adneksiyal Kitlelerde Tanı</u>	25
A. <i>Öykü ve Pelvik Muayene</i>	25
B. <i>Tümör Belirteçleri</i>	26
C. <i>BT, MRI ve PET</i>	28
D. <i>Ultrasonografi (USG)</i>	28
E. <i>Malignite Risk İndeksi (RMI)</i>	29

III. YÖNTEM ve GEREÇ.....	31
IV. BULGULAR.....	33
V. TARTIŞMA.....	37
VI. SONUÇ.....	42
VII. SUMMARY.....	43
VIII. KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR

AFP: Alfa-Feto Protein.

β -HCG: İnsan Koryonik Gonadotropini Subunit- β .

BT: Bilgisayarlı Tomografi.

BOT: Borderline Over Tümörü

CEA: Karsino Embriyonik Antijen.

FIGO: International Federation of Gynecology and Obstetrics.

Max: Maksimal.

Min: Minimal.

MRI: Manyetik Rezonans Görüntüleme.

n: Olgu Sayısı.

NPD: Negatif Prediktif Değer.

Ort: Ortalama.

PET: Pozitron Emisyon Tomografi.

PID: Pelvik Enflamatuar Hastalık.

PKOS: Polikistik Over Sendromu.

PPD: Pozitif Prediktif Değer.

RCOG: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists.

RDUSG: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi.

RMI: Malignite Risk İndeksi.

SD: Standart Sapma.

TAUSG: Transabdominal Ultrasonografi.

TVUSG: Transvaginal Ultrasonografi.

USG: Ultrasonografi.

3-D PD: Üç Boyutlu Doppler Ultrasonografi

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1:	Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması	9
Tablo 2:	Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflanması	10
Tablo 3:	Doğurganlık döneminde adneksiyal kitle olarak tanımlanabilen durumlar	12
Tablo 4:	Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması	14
Tablo 5:	Over kanserlerinin kaynak aldıkları dokulara göre histopatolojik sınıflaması	19
Tablo 6:	Over kanserlerinde prognostik faktörler	25
Tablo 7:	CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar	27
Tablo 8:	USG Bulgularına göre Skor hesaplaması	30
Tablo 9:	Benign ve malign grupta yaş ortalamalarının karşılaştırması	33
Tablo 10:	Benign kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre dağılımı	33
Tablo 11:	Malign kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre dağılımı	34
Tablo 12:	RMI skorlaması ile Final Histo-patolojinin kıyaslanması	36
Tablo 13:	Malign tümörlerde epitelyal/epitelyal kökenli olmayanların RMI'nin karşılaştırılması	41
Tablo 14:	Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD Hesaplamaları	32
Tablo 15:	Final Histopatolojik Tanısı Malign Olan Hastalar	35
Tablo 16:	RMI skorlaması ile Final Histo-patolojinin(granülosa hücreli tümör, germ hücreli tümör ve karsinoid tümör dahil edilmeden) kıyaslanması	36
Tablo 17:	Literatürde menopoz skoru (M) için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.	38
Tablo 18:	Literatürde ultrason skoru (U)=3 için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.	38
Tablo 19:	Literatürde serum ca-125 için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.	39
Tablo 20:	Literatürde RMI için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.	40

I. GİRİŞ ve AMAÇ

Son 20 – 30 yılda tıp alanında yaşanan bir çok önemli gelişme ve iyileşmeye karşın, over kanserine bağlı mortalitede önemli bir azalma olmamış ve beş yıllık yaşam süresi %47 düzeylerinde kalmıştır. Beş yıllık sağkalım lokalize hastalıkta %

93, uzak metastazların varlığında ise %28 olarak hastalığın yaygınlık derecesine göre değişmektedir(1). Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasına sebep olacak erken ve özgül uyarıcı belirtileri olmadığı için, bu hastaların 2/3'ünden fazlası ancak Evre III-IV'de tanı almaktadır(2). Bu nedenle erken dönemde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresi artmaktadır. Adneksiyal kitleler, hastaneye başvuru nedeni olarak jinekolojik nedenler arasında 4. sırada yer almaktadır ve %90'ı benign karakterlidir(3). İlerleyen yaşla birlikte, malign adneksiyal kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Bu insidans 40 yaş altında 0,4-8,9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır(4). Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmamakta idi(5). Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

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

Değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksiyal kitlenin malignite riski taşıdığını belirtmeli, ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir. Bu testlerden bazıları ultrasonografi (USG) ve serum CA-125'dir(6). Morfolojik indeks kullanıldığında USG'nin sensitivitesi %89 ve spesifitesi %73 olarak tanımlanmıştır(7). Serum CA-125 ise over kanserlerinin %80'inde yükselmektedir ve cut-off değer olarak 30 IU/ml kullanıldığında sensitivitesi %81 ve spesifitesi %75 olarak bilinmektedir(8).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle transvajinal ultrasonografi (TVUSG), transabdominal ultrasonografiye (TAUSG) tercih edilmelidir(9). Büyük kitlelerin TAUSG ile değerlendirilmesi gerekli olabilir.

Bazı çalışmalarda, renkli akım Doppler USG (RDUSG)'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde faydalı olabileceği belirtilmektedir(10). Ancak kanıta dayalı tıp açısından incelendiğinde, RDUSG'nin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesindeki rolü henüz anlaşılmış değildir(6).

Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme

(MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir. Kurtz ve arkadaşları'nın çalışmasında, adneksiyal kitlelerin tanısında MRI'nin, BT ve USG'ye üstün olabileceği, ancak bu 3 yöntemin kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığı ifade edilmektedir(11). Grab ve arkadaşları ise malign-benign ayrımında USG, MRI ve PET karşılaştırıldığında aynı özgüllüğe sahip ancak daha duyarlı bir yöntem olduğunu ifade etmektedir ve yöntemlerin kombine edilmesi halinde sensitivite ve spesifitenin artabileceğini belirtmektedir(12). Ancak sınırlı kullanımı, sağladıkları faydalar ve getirdikleri maliyet göz önüne alındığında bu yöntemlerin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında rutin olarak kullanımı kanıta dayalı tıp açısından önerilmemektedir(6).

Sassone ve arkadaşları, 1991 yılında, geleneksel "gray scale" transvajinal ultrasonografi ile overin malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile skorlama sistemini bildirmişlerdir. Bu skorlama sistemi, lezyonun duvar kalınlığı, iç duvar yapıları, septanın özellikleri ve lezyonun ekojenitesi temeline dayanmaktadır. Elde edilen puanlar ile tümör özellikleri ortaya konmakta ve kabul edilebilir bir doğrulukta malign tümörler benign tümörlerden ayırt edilebilmektedir(13). Tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği, malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özellikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır. Ayırımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için cerrahiye gerek duyulmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır(14). Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağ kalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir(15). Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır.

Adneksiyal kitlelerin genel kadın populasyonundaki yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin tamamının bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası görünmemektedir.

Jacobs ve arkadaşları, 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında serum CA-125, menopozal durum ve USG bulgularından hesaplanan Malignite Risk İndeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RMI için eşik değer 200 seçilmesi ile malign adneksiyal kitleler %85,4 sensitivite ve %96,9 spesifite ile tanımlanabilmiştir(8).

RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), Jacobs ve

arkadaşları'nın geliştirdiği malignite risk endeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında kullanılmasını önermektedir. Bu yöntem kullanılarak adneksiyal kitleler düşük, orta ve yüksek malignite riskli olarak 3 gruba ayrılmakta ve hastalar uygun cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilebilmektedir(6).

Çalışmamızın amacı, Mayıs-2008 ve Ağustos-2009 tarihleri arasında Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniđine başvurarak adneksiyal kitle tanısı alan ve opere edilen hastalarda RMI'nin prospektif olarak araştırılarak postoperatif histolojik bulgularla kaşılaştırılması ve RMI'nin adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesi ve yönetimindeki yerinin tartişılmasıdır.

II. GENEL BİLGİLER

II.1-ADNEKSİYAL KİTLELER

Uterin adneksler overler, tuba uterinalar, ligamentum latum ve bu ligament

içindeki embriyolojik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler, bu yapıların hepsinden kaynaklanabilirse de en sık ovaryan kökenli olmaktadır. Adneksiyal kitlelerin kaynak aldıkları dokulara göre sınıflanması **Tablo 1**'de izlenmektedir.

Tablo 1: Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre sınıflanması(15).

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

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

Tablo 2: Adneksiyal kitlelerin yaşlara göre sınıflanması(16).

Dönem	Adneksiyal Kitle(sıklık sırasına göre)
Çocuk (0-10y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Germ Hücreli Tümör
Pubertal (11-15y)	1. Germ Hücreli Tümör

Adölesan (16-20y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Matür Kistik teratom 4. Obstrüktif Vajinal ve/veya Uterin Anomaliler 5. Eiteliyal Over Tümörleri
Reproduktif (16-45y)	1. Fonksiyonel Over Kisti 2. Gebelik 3. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 4. Eiteliyal Over Tümörleri
Premenopozal (45-51y)	1. Uterin / İntraligamenter Leiomyom 2. Eiteliyal Over Tümörleri 3. Fonksiyonel Over Kisti
Postmenopozal (>51y)	1. Ovaryan Tümörler(Malign / Benign) 2. Kolon / İntestinal Tümör veya Enflamatuvar Hastalıkları 3. Metastazlar

A.Çocuk ve Adölesan Yaş Grubunda Adneksiyal Kitleler

Küçük çocuklara oranla adölesanlarda malign neoplazi riski daha azdır, çünkü menarşla fonksiyonel kitle olma olasılığı artmaktadır. Matür kistik teratom, çocuk ve adölesan dönemde en sık gözlenen neoplastik tümördür ve 20 yaş altı kadınlarda gözlenen ovaryan neoplazilerin yarısından fazlasını oluşturur. Bu dönemde gözlenen ovaryan neoplazilerin %35'i maligndir(17). Malign tümörlerden ise en sık disgerminom görülür(18).

B.Doğurganlık Döneminde Adneksiyal Kitleler

1) Jinekolojik Organ Kaynaklı Adneksiyal Kitleler

Adneksiyal kitlelerin çoğunun bu yaş grubunda görülmesine karşın, sevindirici olarak çok büyük kısmı benignidir. Sıklıkla over kaynaklıdır. Bu dönemde adneksiyal kitle sıklığını saptamak, primer tedavi şeklinin cerrahi olmaması sebebiyle zordur. Kitleler uterus, over, tuba, barsak, mezenter, çekum yada üriner sisteme ait olabilir.Ayırıcı tanıda en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını saptamaktır. Bu ayırıcı TVUSG'nin kullanımı önemli yer tutar. TVUSG, laparoskopi veya laparotomi öncesinde kitlenin doğası ve kaynağı hakkında önemli bilgiler verebilir (**Tablo 3**). Yaş, malignite olasılığı için önemli bir faktördür.

Uterin Kitleler: Gebelik, uterusu büyüten sebepler arasında daima düşünülmelidir. Üreme çağında pelvik kitle ile gelen bir kadında gebelik tanısı kesinlikle ekarte edilmelidir.

Uterusun en sık neoplazmı olan leiomyomlar sıklıkla submukozal, intramural veya subserozal yerleşimlidir. Ligamentum latum içinde, ince bir pedikül ile uterusu tutunmuş olanları kitlenin adneksiyal olabileceği konusunda yanılığa yol açabilir.

Ovaryan Kitleler: Ovaryan tümörlerin 2/3'ü doğurganlık döneminde (20-44 yaş) görülür(19). Bunların %80-85'i benign olup 45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir(16).

Epitelyal tümörler bu grubun %20'sini oluşturmaktadır. Matür kistik teratomların (dermoid kist) %80'den fazlası reproduktif dönemde görülür ve ortalama görülme yaşı 30'dur(20). Epitelyal tümör riski yaşla artar ve en sık seröz kistadenom gözlenir. Reproduktif çağda görülen seröz over tümörlerinin %20-25'i, müsinöz tümörlerin ise %5-10'u maligndir. Doğurganlık çağında saptanan malign kistik neoplazmlar sıklıkla seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

Overin benign solid tümörleri genellikle bağ dokusu kaynaklıdır (fibroma, tekoma veya Brenner tümörü gibi.) ve çeşitli boyutlarda olabilirler. Malign solid neoplazmlar çoğunlukla ovaryan kistadenokarsinomlardır veya diğer bölgelerin metastatik tümörlerdir.

Overin gerçek bir neoplazmı (seröz / müsinöz kistadenom, matür kistik teratom vb.) takipte spontan olarak gerilemez. Son 20 yılda ovaryan kistlere uygulanan cerrahi girişim insidansının artmasına rağmen ovaryan kanser insidansının azalmaması bu konuda daha çok çalışmanın gerekli olduğunu düşündürmektedir.

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

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

Tablo 3: Doğurganlık döneminde adneksiyal kitle olarak tanımlanabilen durumlar(21).

Organ	Kistik	Kompleks
Over ve Tuba	<u>Tümüyle Kistik</u> Fizyolojik over kistleri Kistadenomlar Hidrosalpenks Endometriyoma ParaovaryanKist	<u>Baskın olarak Kistik</u> Kistadenomlar TuboovaryanAbse Ektropik Gebelik Matür Kistik Teratom <u>Baskın olarak Solid</u>

	Morgagni Hidatid Kisti Multipl Endometriyoma Multipl folikül kisti Septalı Kistadenom / Karsinom Müsinöz Seröz Papiller	Kistadenomlar Germ Hücreli Tümörler
Uterus	Bikornuat uterusu intrauterin gebelik	Saplı/İntra lig. myom
Barsak	Gaz/feçes ile dolu çekum - sigmoid kolon	Divertikülit İleit Apendisit Kolon kanseri
Çeşitli	Dolu mesane Pelvik böbrek Mezenter kisti Urakal kist	Batın duvarında hematoma/abse Retroperiton neoplazileri

2) Jinekolojik Organlardan Kaynaklanmayan Adneksiyal Kitleler

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

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

C. Postmenopozal Dönemde Adneksiyal Kitleler

Bu dönemde tüm adneksiyal kitleler dikkatle değerlendirilmelidir. Postmenopozal kadınlarda overler küçülür ve sessiz hale gelir. Geç postmenopozal dönemde, overlerde fizyolojik büyüme ve fonksiyonel kistler görülmez ve gonadlar atrofiye uğrayarak yaklaşık 1,5x1x0,5 cm boyutlarına gelir. Bu nedenle postmenopozal palpabl over varlığı altta yatan malign neoplaziyi akla

getirmelidir. Bazı yazarlara göre postmenopozal palpabl overi olan ve ooferektomi yapılan kadınların sadece %10'unda malign neoplazm bulunmaktadır(12). Sıklıkla benign bir ovaryan neoplazi görülmektedir, benign lezyonlar arasında da en sık fibrom veya Brenner Tümörü görülür. Postmenopozal kadınlarda 5cm altında çapı olan kistler nadiren malign olurken, 5cm üzerindeki kistlerin malign olma ihtimali daha yüksektir(22).

Kitlede sonografik olarak papiller yapılar, solid alanlar, septasyon ve batında assit izlenmesi halinde malignite düşünülmelidir. Premenopozal hastalarda nonspesifik bir belirteç olan serum CA-125, postmenopozal hastalarda USG ve klinikle birlikte değerlendirilince sensitif bir test olarak kabul edilmelidir. Premenopozal adneksiyal kitlelerde serum CA-125 düzeyinin yalancı pozitiflik oranı yüksektir. Serum CA-125 düzeyinin yüksek bulunduğu premenopozal adneksiyal kitlelerde malignite olasılığı %15 iken bu oran postmenopozal adneksiyal kitlesi olan olgularda %80 dir. BT ve MRI, genellikle gerekli değildir, çünkü bu hastaların değerlendirilmesinde erken cerrahi girişim anahtar noktadır(22).

II.2-Benign Ovaryan Kitleler

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

A.Neoplastik Olmayan Kitleler

1) Fonksiyonel Over Kistleri

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

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

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

Tablo 4: Benign ovaryan kitlelerin sınıflaması(17).

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

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

2) Hiperplaziler

Polikistik Over Sendromu (PKOS): İlk kez 1935'te Stein ve Leventhal tarafından tanımlanan bu sendromun 4 ana belirtisi oligo-amenore, hirsutizm, infertilite ve obezitedir; genellikle çapları 1 cm'yi geçmeyen çok sayıda ufak kistin bulunduğu kalınlaşmış beyaz korteks bulunur.

Hipertekozis: Tüm over stromasını kaplayan teka hücrelerinin hiperplazisi sonucu gelişmektedir. Kitleler en fazla 7cm çapına ulaşır. Genellikle bilateral ve solid yapıdadır ve bu nedenle solid over tümörleri ile ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır(24).

Gebelik Luteoması: Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır. Bazen 20cm çapına kadar ulaşabilir, ancak gebeliğin sona ermesi ile gerileyebilir(25).

3) Diğer

Endometriyozis: Endometriyal dokunun uterus dışındaki varlığı olarak tanımlanır. Endometriyal doku, ovaryan siklus ile birlikte aktivite gösterir ve içeri eskimiş kan ile dolu, gittikçe büyüyen, çok sayıda, belirgin septasyon içerebilen kistler oluşur(26). En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Genel olarak birkaç minimal lezyon dışında intakt pelvik organlardan, tubo-ovaryan anatomiye bozan endometriyotik kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişik varyasyonlar oluşturabilir. Doğurganlık çağındaki kadınların %10-25'inde endometriyozis bulunmaktadır.

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

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

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

Paraovaryan Kistler: Muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında saptanabilirler. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir(27). Paraovaryan tümörlerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran %2 olarak bildirilmiştir(21).

B. Neoplastik Kitleler

1) Epitelyal Tümörler

Benign ovaryan neoplazilerin %60-80'ini oluşturmaktadırlar.

a. Kistadenomlar

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

Seröz Kistadenom: Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluştururlar ve %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama çapları 5-15cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30cm boyutlarına ulaşabilirler. %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. Tümörde fibrotik alanlar izlenmesi halinde seröz kistadenofibrom (%2) adını alır ve klinikte solid kitle olarak saptanır. Tedavide konservatif yol tercih edilir, ancak tümörün bilateral olması, papiller yapılar içermesi ve kist içine kanamanın varlığı maligniteyi düşündürmelidir.

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

b.Endometriyoid Tümör

Endometriyuma benzer glandlar içeren benign stromal proliferasyonla karakterizedir. En sık tanımlanan tipleri endometriyoid adenofibromadır.

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

Benign formları oldukça nadirdir. En sık görülen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzer ve endometriyoid tümörler gibi patoloji piyeslerinde tanımlanan bir tümördür.

d.Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Nadiren maligndir. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30cm çapa kadar ulaşabilir. Genellikle solid kıvamdadır. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir(24).

2) Seks Kord – Stroma Kaynaklı Tümörler

a.Fibroma

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

b. Tekoma

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

c. Hilus Hücreli Tümörler

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

3) Germ Hücreli Tümörler

a. Matür Kistik Teratom (Dermoid Kist)

En sık görülen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom, tüm benign ovaryan neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır(28). Matür kistik teratomların %80'den fazlası doğurganlık çağında, ortalama 30 yaşlarında görülür(29) ve Koonings ve arkadaşlarına göre bu dönemde en sık gözlenen neoplastik over tümörüdür(30). Genellikle 10-15cm çaplarındadır ve %10-15 çift taraflıdır. İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign yada malign olarak sınıflanır. Malignite oranı %1-3 dolaylarındadır ve eğer malign ise bu genelde epidermoid karsinom, nadir olarak da adenokarsinom, sarkom, tiroid karsinomu, karsinoid veya malign melanomdur(24).

b. Monodermal Teratomlar

Bu tümörlerde tek bir doku dominant olarak bulunmaktadır.

Struma Ovarii: Monodermal teratomlar içerisinde en sık görülenidir (kistik teratomların %1'i). Tamamen veya tama yakın tiroid dokusu içermektedir. 50-60 yaşlarında sık görülmektedir ve malign transformasyon olasılığı %5'tir(31).

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

II.3-Malign Ovaryan Kitleler

A. İnsidans ve Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde en sık görülen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir(32). Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir(33).

Ülkemizde, T.C. Sağlık Bakanlığının yayınladığı Sağlık İstatistikleri 2002'de over kanseri tüm kadın kanserleri içerisinde dördüncü, jinekolojik kanserler içerisinde ise en sık görülen malignitedir ve insidansı 1,7/100000'dir(34).

Over kanserinin ortalama görülme yaşı 63'tür(35). Her yaşta görülebildiği gibi puberte öncesi kızlar ve postmenopozal kadınların hastalığı olarak tanımlanabilir. Postmenopozal dönemde görülen ovaryan neoplazilerin %30'u malign iken, perimenopozal dönemde bu oran %7'dir(36).

B. Histopatolojik Sınıflama

Over farklı embriyolojik kökenli dokuların biraraya gelmesi ile oluşmuş bir organdır. Bu dokulardan kaynaklanan tümörler de oldukça fazla sayıda ve karmaşıktır. **Tablo 6**'da over kanserlerinin histopatolojik dağılımı ve sınıflaması izlenmektedir.

Tablo 5: Over kanserlerinin kaynak aldıkları dokulara göre histopatolojik sınıflaması(37).

Epitelyal Tümörler (olemik epitel)	Seröz Müsinöz Endometriyoid Berrak Hücreli (=Clear cell,Mezonefroid) Transisyonel Hücreli (Brenner) Mikst İndiferansiye
Germ Hücreli Tümörler	Disgerminom Endodermal Sinus Tümörü Teratom * immatür * matür * zellemi (Struma Ovarii, Karsinoid vs..) Embriyonel Karsinom Poliembriyom Koryokarsinom Gonadoblastom Mikst Germ Hücreli
Seks Kord-Stromal Tümörler	Granuloza Hücreli Sertoli-Leydig Hücreli Gynandroblastom
Metastatik Over Tümörler	Meme Kolon Mide Endometriyum Lenfoma

1) Malign Epitelyal Over Tümörleri

Tüm ovaryan neoplazilerin %59'u ve over kanserlerinin %85-90'ı epitelyal dokudan kaynaklanmaktadır. Overlerin yüzeyindeki epitel, embriyolojik olarak çöломik (mezotel) epitelden köken alır. Endoservikal kanal, endometriyum ve fallop tüpleri de çöломik epitelyum kaynaklıdır. Wolf kanalı da çöломik epitel kaynaklıdır ve ürogenital sistemin yapısında yer alır. Bu çeşitliliğin klinikte en önemli sonucu indifferansiye çöломik epitelden köken alan epitelyal over kanserlerinin bu dokulara ayrımlaşarak çok çeşitli histolojik tiplerde görülmesidir. Epitelyal over tümörlerinin benign-malign olarak ayrımı her zaman yapılamaz ve gerek klinik, gerekse histopatolojik farkların gözlemlendiği üçüncü bir grup 'borderline tümörler' olarak incelenirler.

Borderline over tümörleri: Tüm over malignitelerinin % 10-20'sini oluşturmaktadırlar. İlk olarak Taylor tarafından 1929'da tanımlanmalarına rağmen ancak 1970'lerde FIGO ve WHO tarafından over tümörlerinin sınıflandırılmasına dahil edilen bu tümörler, invaziv over tümörlerine göre daha yavaş seyir gösterirler, daha erken yaşlarda görülürler, sağkalım daha uzundur ve geç rekürrens gösterirler. İdeal tedavi yaklaşımı henüz kesinleşmemişse de genç hastalarda en uygunu fertilitte koruyucu cerrahidir. Postoperatif tedavi konusundaki yaklaşımlar hala tartışmalıdır. Şu an için, postoperatif herhangi bir tedavinin faydasını kesin olarak gösteren çalışma yoktur(66).

Borderline over tümörlerinde histopatolojik sınıflama yapıldığında; seröz tip en sık görülür, müsinöz tip ikinci sırada gelmektedir. Diğer tipler daha nadirdir. Bilateral olma olasılığı tümörün hücre tipine göre değişmektedir. Seröz BOT(borderline over tümörü) yaklaşık olarak %30-60 oranında bilateral görülür. Evre yükseldikçe bilateral olma oranı da artar. Müsinöz BOT için bilateral olma olasılığı %10 dan fazla değildir. İki tip müsinöz borderline over tümörü vardır; intestinal tip(%85) ve endometrioid tip(%15). Endometrioid tip BOT'ların yaklaşık %30 endometriozis ve %10 oranında endometrial kansere birliktelik gösterdiği akılda tutulmalıdır(66).

BOT de lenf nodu tutulumu görülebilirken, hematojen yayılım ve peritoneal kavitenin dışına yayılım çok nadirdir(66). Lenf nodu tutulumunun BOT'ların prognozu üzerine etkileri yoktur. Bu bağlamda BOT'ların cerrahi yönetiminde sistematik

lenfadenektomi; akademik amaçlara hizmet eder ve rutin olarak önerilmemektedir(66).

a. Seröz Epitelyal Over Kanserleri: En sık görülen histolojik tiptir. Tüm over tümörlerinin 1/3'ü, tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir 50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovaryan yayılım mevcuttur(37). %50'sinden fazlası 15cm çapı aşar. Makroskopik olarak solid alanların çoğunlukta olduğu, yer yer kanamalı, nekroze, kist cidar invazyonu ve çevre dokulara yapışıklıklar gösteren kistik yapılar şeklindedir. Kist boşluğuna doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Olguların %80'i Psammoma cisimcikleri içermektedir ve iyi prognozla ilişkilidirler.

Borderline Seröz Over Tümörleri: Tüm ovaryan seröz tümörlerin %10'unu oluşturur

b. Müsinöz Epitelyal Over Kanserleri: Over tümörlerinin %15'ini, over kanserlerinin %10'unu oluştururlar. Müsinöz over tümörlerinin %75'i benign, %10'u borderline ve %15'i malign olur. Çift taraflı olma ihtimali %8-10'dur ve ortalama çapları 16-17 cm'dir, ancak çok büyük boyutlara ulaşabilirler. Tipik olarak koyu akışkan müsinöz salgı içeren multiloküler kistlerdir.

Borderline Müsinöz Over Tümörleri: Tümör çapının genellikle büyük olması nedeniyle karsinomdan ayırım, diğer borderline tümörlere göre çok daha zordur, %8-10 oranında çift taraflı olabilir.

c. Endometrioid Epitelyal Over Kanseri: Over kanserlerinde seröz tümörlerden sonra ikinci sıradadır (%15-25). %30-50 çift taraflıdır. Histolojik olarak endometrial adenokarsinoma benzer ve olguların %20-30'unda primer endometrial kanser eşlik etmektedir. Bu birliktelik tanısal açıdan metastatik veya eşzamanlı hastalığın ayırımında bazı zorluklar yaratır, ancak eşzamanlı primer endometrial adenokanser olasılığı metastatik hastalık olasılığından fazladır. Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometrium endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağkalım %80 iken, ovaryan kanserlerin endometrium metastastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur(38).

Seyrek olarak endometrioid kanser endometriozis zemininde gelişmektedir (%10) ve bu kanserlerde benign-malign geçişi izlenebilir(37).

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

d. Berrak Hücreli (=Clear cell, Mezonefroid) Over Kanseri: Tüm over

kanserlerinin %10'unu oluşturur, %40 oranında çift taraflıdır. Anneleri gebeliklerinde dietilstilbestrol kullanmış çocuklarda vajen yerleşimli olarak görülebilirler. Hiperkalsemi ve endometriozis ile en sık birliktelik gösteren tümörlerdir(39). Hızlı progresyon ve kötü prognoz berrak hücreli over kanserinin temel özelliğidir.

e. Transisyonel Hücreli (Brenner) Over Kanseri: Tüm over kanserlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin low-grade transisyonel kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Hastalık overlerde sınırlı ise prognoz iyidir, ancak genelde ileri dönemde tespit edilmektedir. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer epitelyal over kanserine eşlik ediyorsa prognoz kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir(39).

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

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

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

2) Germ Hücreli Malign Over Tümörleri

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça farklı tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur.

Primer over tümörlerinde %15-20'lik bir oranla, epitelyal over tümörlerinden sonra ikinci sıklıkta görülürler. %3-5 kadarı maligndir. Erken evrede yakalanmakta ve sıklıkla tanı anında tek overle sınırlı bulunmaktadırlar. Ortalama görülme yaşı 19 ve zirve insidansı 20'li yaşlardır.

a. Disgerminom: Primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %30-40'ını oluşturmaktadır. 7 ay ile 70 yaş arası görülebilirlerse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. 10 ile 30 yaş arası görülen germ hücreli tümörlerin %78'ini oluşturmaktadır(40). Gebelikte, seröz borderline tümörleri ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir(41). Disgenetik gonadlı hastalarda gonadoblastom ile birlikte olabilir. Ayrıca sıklıkla daha malign olan embriyonel karsinom, immatür teratom veya endodermal sinüs tümörleriyle birlikte olabilir ve bu

olgulara prognozu daha malign olan diğer germ hücreli komponent belirler. %10-20 oranında çift taraflı olan disgerminomların %10'unda makroskopik, %10'unda mikroskopik karşı over tutulumu vardır(41). Genellikle solid veya semisolid yapıdadır. Disgerminomların %5'inde tek veya küçük gruplar halinde sinsisyotrofoblastlara rastlanırken bu olguların serum hCG ve LDH seviyeleri yükselebilir. Olguların çoğunluğu tanı anında Evre I A olup, %10-15'i Evre I B, ancak %15-20'si ileri evre hastalıktır.

b. Endodermal Sinüs (Yolk Sak) Tümörü: Germ hücreli tümörler içerisinde %22'lik oranla ikinci en sık tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Tümör büyüklüğü 30cm çapına kadar ulaşabilir. Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan bu tümörler, çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir. İstisnalar dışında tanıda ve daha sonra takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Olguların %71'i evre I, %6'sı evre II ve %23'ü evre III'tedir(42).

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

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

e. Koryokarsinom: Nadir görülür ve oldukça malign seyrederek. Primer (gestasyonel olmayan) ve sekonder (gestasyonel) koryokarsinom olarak iki grupta sınıflandırılır. Primer ovaryan koryokarsinom, oldukça agresif seyreden ve saf formları ender olan, sıklıkla mikst germ hücreli tümörlerin elemanı olarak karşımıza çıkar. β HCG salgılar.

f. İmmatür Teratom: Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör 20 yaş altı görülen tüm ovaryan malignitelerin ve malign germ hücreli tümörlerin %20'sini oluşturur ve bu gruptaki over kanserine bağlı mortalitenin %30'undan sorumludurlar(40). Ortalama 20 yaşlarında görülürken olguların %5'inden

azında çift taraflıdır, ancak %10 oranında diğer overde matür kistik teratom bulunabilir. Solid veya kistik yapıdadır. Mikroskopik olarak her 3 germ tabakasına ait dokular izlense de immatür eleman hemen her zaman nöroektodermdir. İçerdikleri immatür nöral doku miktarına göre 1'den 3'e kadar grade'lenirler.

g. Mikst Germ Hücreli Tümörler: Tüm germ hücreli malignitelerin %10-15'inde iki yada daha fazla malign germ hücreli komponentin bulunduğu görülmektedir. Bunların arasında en sık görülen komponent yaklaşık %70-80'lik bir oranla disgerminomdur. Bunu sırasıyla immatür teratom, endodermal sinüs tümörü, embriyonel karsinom ve koryokarsinom izler(30).

h. Gonadoblastom: Disgerminoma benzeyen germ hücreleri ile granüloza/sertoli tümör hücrelerine benzeyen gonadal stromal hücrelerden oluşan nadir bir tümördür.

3) Seks Kord – Stroma Kaynaklı Malign Tümörler

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

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

I. Erişkin Tip Granüloza Hücreli Tümörler: Granüloza Hücreli Tümörlerin %95'ini oluştururlar. Çapı birkaç mm'den 20 cm'ye kadar değişebilir. Solid kıvamdadır, %5-8 oranında çift taraflı olur ve bu olgularda prognoz daha kötüdür. Mikroskopik olarak mikrofoliküler patern tanımlayıcıdır (Call Exner Cisimciği). Genellikle ilk tanı anında evre I tümörlerdir.

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

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

c. Leydig Hücreli Tümörler: Oldukça nadir görülürler ve %80-90 oranında

androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya nonfonksiyoneldirler(43). Her yaşta görülebilirler ancak postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanırlar. Genellikle tek taraflı, 5 cm'den küçük tümörlerdir.

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

4) Metastatik Tümörler

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

Gastrointestinal (GİS) kaynaklı, nonneoplastik selüler stroma içerisinde yer alan taşlı yüzük görünümü içeren karsinomlar Krukenberg tümörü olarak isimlendirilir. Metastatik over kanserlerinin %50'si postmenopozal dönemde teşhis edilir ve genellikle primer ovaryan kanserlerden daha genç yaşta kadınlarda görülür. Klinik bulgular primer over tümörlerinden farklı değildir.

C. Prognostik Faktörler

Genel olarak bütün over kanserlerinde en önemli prognostik faktörler histolojik subtip ve grade'ine bakılmaksızın hastalığın tanı anındaki evresi ve rezidüel tümör dokusu hacmidir(44). (**Tablo 6**)

Over kanserinde "overall" sağkalım %40'dır(45). Epitelyal over kanserlerinde en önemli prognostik faktörlerden biri tanı anında hastalığın evresidir(46). Evrelemede FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics)'nun 1988'de önerdiği evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.

Tümör grade'i arttıkça beş yıllık sağkalımda belirgin azalma görülmektedir(47). Berrak hücreli ve küçük hücreli tipler dışında histolojik tip genel olarak epitelyal over kanserleri için çok önemli bir prognostik gösterge değildir, bu tiplerde ise prognoz diğer histolojik tiplere göre daha kötüdür(46).

Primer sitoredüktif cerrahide optimal sitoredüksiyon yapılabilen olgularda (1-2cm rezidüel tümör) prognoz daha iyi olduğu bilinmektedir. Rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktörlerden biri olarak bilinmektedir(48).

Tablo 6: Over kanserlerinde prognostik faktörler(39).

- Evre
- Grade
- Tümör Özellikleri
 - *Histolojik tip
 - *DNA ploidi
 - *p53 over ekspresyonu
 - *BRCA1 mutasyon taşıyıcıları
- Hasta Özellikleri
 - *Yaş
 - *Performans durumu
 - *Rezidüel hastalık volümü
- Kemoterapiye verilen yanıt
- “Second look” laparotomi sonucu
- Preoperatif CA-125 seviyesi

II.4-Adneksiyal Kitlelerde Tanı

A. Öykü ve Pelvik Muayene

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

B. Tümör Belirteçleri

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

CA-125: Glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125, normal yetişkinlerin çöломik epiteli, amniyos mayii, plevra, periton, perikardiyum, bronşiyal ve servikal salgısında bulunmaktadır. Normal yetişkin over dokusunda bulunmazken, epitelyal over kanserlerinin %80'inde saptanmaktadır(49). Malign epitelyal over tümörlerinde artış daha belirgin olurken, maalesef birçok başka fizyolojik, iltihabi ve benign olayda da serum düzeyi artmaktadır(**Tablo 7**). Normalin üst sınırı olan 35 U/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin %1'inde, iltihabi hastalıkların %6'sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin %28'inde ve epitelyal over tümörlerinin %80'inde gözlenmektedir(50).

CA-125'in klinikte dört önemli rolü; pelvik/adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi, epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın sitoredüktif cerrahi sonrası tedavinin izlemi, negatif "second look" laparotomi yönünden öngöründe bulunulması ve tedavi sonrası nüksün belirlenmesidir.

Tuxen ve arkadaşlarına göre CA-125'in değeri over kanseri tanısı alan olguların %10-20'sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır(51). Bu nedenle CA-125'in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılması güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir(51). CA-125'e benzer iki adet tümör belirteci daha(CA 19-9 ve CA 15-3) mevcuttur. Ancak etkinlikleri CA-125'e göre çok düşük olduğundan CA-125'e yardımcı, ek tümör belirteçleri olarak değerlendirilmektedir.

Tablo 7: CA-125 seviyelerini yükseltebilen durumlar(51).

Jinekolojik Nedenler	Jinekolojik Olmayan Nedenler
Akut PID	Akut hepatit
Adenomyozis	Akut pankreatit
Benign ovaryan neoplaziler	Kronik karaciğer hastalığı
Endometriyozis	Siroz
Fonksiyonel over kisti	Kolit
Meigs sendromu	Konjestif kalp yetmezliği
Menstürasyon	Diyabet (kontROLSÜZ)
Ovaryan hiperstimülasyon	Divertikülit
Açıklanamayan infertilite	Mezotelyoma
Myoma uteri	Malignite dışı asit
Gebeliğin ilk 12 haftası	Perikardit
Endometriyum kanseri	Pnömoni
	Poliarteritis nodosa (PAN)
	Postoperatif ödem
	Renal hastalık
	Sistemik lupus eritematozus (SLE)
	Akciğer, Karaciğer, Meme, Kolonrektal, Pankreas kanserleri Plevra ve Periton metastazları

Alfa-Fetoprotein (AFP): Normalde fetal dolaşımda bulunan polipeptid yapıda bir onkofetal antijendir. Normal erişkinlerde gebelik dışında AFP'nin artması

beklenmez. Jinekolojik onkolojide germ hücreli over tümörlerinin izleminde kullanılmaktadır. Adneksiyal kitle nedeniyle laparotomi planlanan genç hastaların tümünde AFP ölçülmelidir. Endodermal sinüs tümörü olgularının tümünde ve embriyonel karsinom olgularının %90'nının fazlasında yüksek saptanmaktadır(52). Endodermal sinüs tümörü olan hastalarda AFP seviyesi ile tümör evresi arasında ilişki vardır. Cerrahi öncesi ve sonrasında AFP seviyelerinin takibi cerrahi tedavinin yeterliliğini, tıbbi tedavinin etkinliğini, metastazların var olup olmadığını ve nüks varlığını göstermektedir. Bu iki nadir tümör dışında AFP seviyeleri primer hepatoma, hepatit, siroz ve metastatik karaciğer hastalığı ile endoderm kaynaklı gastrointestinal, pankreas, akciğer ve meme kanserlerinde de artabilir(52).

İnsan Koryonik Gonadotropin (hCG): Trofoblastik ve bazı germ hücreli tümörlerin tanı ve izleminde yararlı olmaktadır.

Karsinoembriyonik antijen (CEA): Bir onkofetal antijendir. Over, mide yada kolonun müsinöz adenokarsinom olgularında artmaktadır. Ancak over tümörlerinin tanı ve takibinde yeterli değildir. Yüksek serum CA-125 varlığında tanı genellikle epitelyal over kanseri olsa da mide ve kolonun adenokanserleri, ileri metastatik evrelerinde over kanserini taklit edebileceğinden seviyesi mutlaka saptanmalıdır(44).

Lizofosfatidik Asit (LPA): Fosfolipid yapıda basit bir moleküldür. Epitelyal over kanserli olgularda overe sınırlı hastalığı olanların %90'ında, ileri evre (evre II ve üstü) olanların ise tümünde kan seviyeleri artmıştır(53). LPA seviyelerindeki bu artış, overin epitelyal kanserleri ile sınırlı görülmektedir. Ayrıca, over kanserli olguların assit sıvılarında da saptanmaktadır. Over kanseri patofizyolojisinde LPA metabolizmasında değişiklikler olduğu ve bu nedenle düzeylerinin arttığına inanılmaktadır.

Laktat Dehidrogenaz İzoenzim 1 (LDH-1): Beş izoenzimden oluşmaktadır. Bunlar içinde LDH-1 tümör belirteçliği açısından önemli görülmektedir. Overin germ hücreli tümörlerinde %88 oranında yüksek bulunmaktadır. Disgerminomlu hastalarda bu oran %95'e çıkmaktadır(54).

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

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

BT, halen abdominal ve toraks metastazlarının saptanması için tercih edilecek yöntemdir(55).

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

PET, rekürren hastalığı tespit etmede BT'ye göre daha başarılı olup primer hastalığı tespit etmede başarısı diğer yöntemlerle benzer bulunmuş, ancak üstünlüğü gösterilememiştir(56).

D. Ultrasonografi (USG)

Tanısal etkinliği, düşük maliyeti ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilmesi gereken yöntemdir. Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi vermesi ve daha yüksek duyarlılığa sahip olması nedeniyle TVUSG, TAUSG'ye tercih edilmektedir(57).

Üç boyutlu doppler ultrasonografi(3-D PD(Power Doppler)) de USG yapılırken eşzamanlı değerlendirmeye katılabilen ve adneksiyel kitlelerin vaskularitesine göre klinisyene, malign ve benign ayırımında yardımcı olan yöntemdir.

E. Malignite Risk İndeksi (RMI)

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

Ayırımın tam olarak yapılamadığı durumlarda kesin tanının konulması için eksploratif laparotomi uygulanmaktadır. İşte bu sebeple ileri evre birçok over kanserli hasta tam evreleme cerrahisi yapılamadığı için yetersiz cerrahi ile karşı karşıya kalmaktadır(14). Oysa rezidüel tümör dokusunun en aza indirilmesi over kanseri tedavisinde birincil hedeftir ve sağkalımda en önemli prognostik faktör olarak bilinmektedir(48,58). Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır.

Adneksiyel kitlelerin genel kadın popülasyonundaki yüksek prevalansı göz

önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin tamamının bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası görülmemektedir.

Jacobs ve arkadaşları 1990 yılında, adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında kullanılacak ve ultrason skoru, serum CA-125 ve menopozal durumun birlikte değerlendirildiği malignite risk endeksini (RMI) geliştirmişlerdir(8). Bu araştırmacılara göre menopozal durum, ultrason skoru ve serum CA-125 değerleri birbirinden bağımsız olarak incelendiğinde, malignite olma olasılığı ile istatistiksel olarak anlamlı ilişki içerisinde bulunmaktadır. Yaş için aynı anlamlı ilişki bulunmamaktadır. Aşamalı lojistik regresyon analizi kullanılarak geliştirilen RMI'nin, bu üç ayrı parametre ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, daha yüksek sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu hesaplanmıştır(8).

RMI, ultrason skoru (U), menopoz skoru (M) ve serum CA-125 değerleri kullanılarak $[U] \times [M] \times [CA-125]$ formülü ile hesaplanır.

Menopoz skoru (M), hasta eğer premenopozal ise 1, postmenopozal ise 3 değerini almaktadır. Serum CA-125 değeri formüle doğrudan eklenmektedir.

Ultrason skoru (U), 5 majör bulgunun varlığına dayanmaktadır ve her birinin varlığı halinde 1 puan eklenmektedir(**Tablo 8**).

Tablo 8: USG Bulgurına göre Skor hesaplaması

USG Bulgusu	Ultrason skoru bu bulgulardan
Multiloküler kist varlığı	hiçbiri izlenmezse - U = 1
Kist içinde solid alan varlığı	biri izlenirse - U = 1 ≥2'si izlenirse - U = 3
Metastaz varlığı	
Batında assit varlığı	
Bilateral lezyon varlığı	

Tingulstad ve arkadaşları ultrason skoruna 1996'da 0, 1, 4(59) ve daha sonra 1999'da 0-1 yerine 1 ve 3(60); menopoz skoruna 1 ve 4 gibi değişik değerler vererek daha farklı sonuçlar elde etmeyi beklemiş ise de Manjunath ve arkadaşları bu değişikliklerin istatistiksel anlamda Jacobs ve arkadaşlarının çalışmasından çok farklı bir sonucu ortaya koyamadığını göstermişlerdir(61).

Jacobs ve ark'ı RMI'nin eşik değerini 200 olarak önermişlerdir. Bu eşik değerle %85 duyarlılık ve %97 özgüllükle malign-benign kitlelerin ayırımı yapılabilmekte;

RMI>200 olan hastalarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla bulunmakta iken, RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0,15 katı kadar olmaktadır. Jacobs ve arkadaşları, primer cerrahi girişimin over kanseri prognozundaki önemini göz önünde bulundurarak RMI'nin klinikte kullanımının sağkalımın artması ile sonuçlanacağını öne sürmüşlerdir(8).

III. YÖNTEM ve GEREÇ

Çalışmamız, adneksiyal kitle tanısı konan ve opere edilen hastalarda RMI'nin prospektif olarak araştırılarak postoperatif histolojik bulgularla karşılaştırılması ve RMI'nin adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirilmesi ve yönetiminde yerinin tartışılması amacı ile planlandı.

İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'ne Mayıs.2008 – Ağustos.2009 tarihleri arasında başvuran ve adneksiyal kitle saptanan ve birbirini takip eden 100 olgu çalışmaya alındı. Tüm olguların yaş, parite, öykü, pelvik ve fizik muayene bulguları ile özgeçmiş, soygeçmiş ve laboratuvar özellikleri kayıt edildi. Tüm olguların serum CA-125 seviyesi, menopoz ve ultrason skorları preoperatif olarak kaydedildi.

CA-125 seviyesi, venöz kan örneğinin 3 dakika süre ile 4000 devir/dk'da santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, İmmulite 2000 DPC (Siemens) İmmünolojik Analizör sisteminde, İmmulite 2000 kitleri ile elektro-kemi lüminisans tekniği ile saptandı.

Menopoz skoru (M) belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı. Menopozal durum skorlanırken premenopozal olgulara 1, postmenopozal olgulara 3 puan verildi.

Ultrasonografik incelemede Toshiba Xario (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) Abdominal OB/GYN probe PVT-375AT (5-10 mhz) kullanıldı. Bütün olgular klinikte çalışan tek hekim tarafından değerlendirildi(O.M.). Ultrasonografik incelemede Jacobs ve ark'ının önerdiği skollama sistemi kullanıldı – multilokularite, bilateralite, solid alan varlığı, intraabdominal metastaz düşündürecek bulgu varlığı ve batında assit varlığı araştırıldı ve her biri için bir puan verildi. Ultrason skoru (U), bu kriterlerden hiçbirini taşımayan kitleler için 1; birini taşıyanlar için 1; iki ve daha fazla kriteri taşıyanlar için 3 olarak hesaplandı.

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

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

İstatiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirmede SPSS (Statistical Packages for Social Sciences) version 13.0 for Windows ve Medcalc version 7.4.4.1 for Windows kullanıldı. Ölçülebilir değişkenler ortalama \pm SD ile, sayılabilir değişkenlerimiz sayı ve % ile gösterildi. RMI ve Final Histopatolojik Tanı kıyaslanmasında; Ki-Kare testi, menopoz skoru ve ultrasonografik morfolojik kriterlerin kıyaslanmasında; Pearson Ki-Kare ve Fisher'in Exact Ki-Kare analizi kullanıldı.

Duyarlılık (sensitivite), malign olgulardaki pozitif test sonuçlarının yüzdesini; Özgüllük (spesifite), benign olgulardaki negatif test sonuçlarının yüzdesini; pozitif prediktif değer (PPD); pozitif test sonucu elde edilen malign olguların yüzdesini ve negatif prediktif değer (NPD); negatif test sonucu elde edilen benign olguların yüzdesini ifade etmektedir(**Tablo 14**). 'p<0,05' düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 14: Sensitivite, Spesifite, PPD, NPD Hesaplamaları

Sensitivite = Gerçek Pozitifler / (Gerçek Pozitifler + Yalancı Negatifler)
Spesifite = Gerçek Negatifler/ (Gerçek Negatifler + Yalancı Pozitifler)

PPD= Gerçek Pozitifler / (Gerçek Pozitifler + Yalancı Pozitifler)
NPD= Gerçek Negatifler / (Gerçek Negatifler + Yalancı Negatifler)

IV. BULGULAR

Histopatolojik sonuçlara göre 80 (%80) benign, 4 (%4) borderline ve 16 (%16) malign kitle incelendi(**Tablo 15**). 'Frozen Section' incelemede borderline over tümörü tanısı verilen olguların %20-25'inde nihai patoloji raporu; invaziv over kanseri olarak revize edildiğinden(67), 'Frozen Section' incelemede borderline over tümörü tanısı verilen olgulara komprehensif cerrahi evreleme işlemi uygulandı. 'Frozen Section' sonucu malign ya da borderline olarak bildirilen olgulardaki tüm operasyonlar aynı hekim tarafından gerçekleştirildi(M.M.M.). Çalışmamızda malign kitle prevalansı %16 olarak saptandı.

Benign adneksiyal kitleli olguların yaşları 19-79 ve ortalama yaş (ort) 39,9±14; malign olguların yaşları 16-77 ve ortalama yaşları 47,2±15,8 idi.

Tablo 9: Benign ve malign grupta yaş ortalamalarının karşılaştırması.

Davranış	n	Ortalama	Min	Max	SD
Benign	80	39,9	19	79	14
Malign	20	47,2	16	77	15,8
Toplam	100	43,5	16	79	14,9

Benign ve malign adneksiyal kitlelerin sıklıklarının histopatolojik tanılarına göre dökümü **Tablo 10 ve 11**'de verilmektedir.

Benign adneksiyal kitleli olguların içerisinde nonneoplastik/neoplastik tümörlerden; 25 (%30,8) adet endometriyoma en sık gözlenirken, diğerleri sırasıyla 15 (%18,5) matür teratom, 13 (%16) seröz kistadenom, 12 adet (%14,8) c.luteum/c.hemorajicum/folikül kisti, 6 adet (%7,4) paratubal kist, 5 adet (%6,1) müsinöz kist adenom, 4 adet (%4,9) tuba-ovaryan abse, 1 adet (%1,2) fibroadenom olgularıdır.

Tablo 10: Benign kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre dağılımı.

Histolojik Tip	n	%
Folikül Kisti C. Luteum C. hemorajikum	12	14,8
Endometrioma	25	30,8
tuba-ovaryan abse	4	4,9
paratubal kist	6	7,4

Borderline tümörlerin, malign over tümörlerinin %20'sini oluşturduğu izlendi(4/20).

Malign kitlelerin içerisinde en büyük grubu epitelyal kökenli over tümörleri oluşturmaktaydı (9 /20 - %45). Bu grupta seröz kistadenokarsinom 8/20 (%40) ile ilk sırayı alırken, diğeri 1/20 (%5) berrak hücreli kistadenokarsinom olgusudur.

Malign germ hücreli tümörler içerisinde; immatür teratom, karsinoid tümör ve endodermal sinüs tümörü tanısına 1'er (%5) olguda rastlandı.

Seks kord stroma kaynaklı tümörler içerisinde granüloza hücreli tümör 3/20 (%15) olguda izlendi.

Metastatik over tümör olgusu 1/20 (%5) olarak izlendi. Bu olguda, primer tümör appendix kaynaklıydı.

Tablo 11: Malign kitlelerin kaynaklandıkları dokulara göre dağılımı.

Histolojik Tip	n	%
Seröz Kistadenokarsinom	8	40
Berrak Hücreli Kistadenokarsinom	1	5
İmmatür Teratom	1	5
Endodermal Sinüs(Yolk Sak) Tümörü	1	5
Granüloza Hücreli Tümör	3	15
Karsinoid Tümör	1	5
Metastatik Over Tümörü(Appendix)	1	5
Borderline Seröz Tümör	4	20

Menopoz durumuna göre incelendiğinde, olguların 75'i (%75) premenopozal, 25'i ise (%25) postmenopozal idi.

Premenopozal olguların 66'sında (%88) benign kitle izlenirken, 9'unda (%12) malign kitle izlendi. Premenopozal olgularda benign kitle oranı anlamlı olarak fazla bulundu. Postmenopozal olguların 10'u (%40) benign, 15'i (%60) ise malign bulundu. Postmenopozal olgularda malign kitle oranı anlamlı olarak daha fazla idi. (p=0,00053)

Ultrasonografik olarak izlenen morfolojik bulgulardan multilokülerite benign kitlelerin 27'si (%33,3) ve malign kitlelerin 9'unda (%47,3) izlendi.(p=0,3485)

Solid alan varlığı benign kitlelerin 35'inde (%43,2) ve malign kitlelerin 17'sinde (%89,4) izlendi. İki grup arasındaki fark çok anlamlı bulundu. (p=0,00095)

Tablo 15: Final Histopatolojik Tanısı Malign Olan Hastalar.

Hasta No:	Yaş	USG Skoru	CA-125(IU/ml)	Menopozal Durum	RMI	Final Tanı
1(ŞÖ)	55	3	52,6	Postmenopoz	473	Seröz Kist Adenokarsinom
2(ZA)	60	3	49,7	Postmenopoz	447,3	Seröz Kist Adenokarsinom
3(SB)	39	3	500	Premenopoz	1500	Seröz Kist Adenokarsinom
4(AG)	68	3	50,1	Postmenopoz	450,9	Seröz Kist Adenokarsinom
5(ND)	48	3	43,3	Postmenopoz	389,7	Seröz Kist Adenokarsinom
6(HD)	55	3	347	Postmenopoz	3123	Seröz Kist Adenokarsinom
7(ÖT)	43	3	179	Premenopoz	537	Seröz Kist Adenokarsinom
8(IY)	50	3	500	Premenopoz	1500	Seröz Kist Adenokarsinom
9(HA)	38	1	17,1	Premenopoz	17,1	Granulosa Hücreli Tümör
10(AD)	52	1	5,8	Postmenopoz	17,4	Granulosa Hücreli Tümör
11(EÇ)	77	3	23,1	Postmenopoz	207,9	Granulosa Hücreli Tümör
12(NÖ)	62	3	255	Postmenopoz	2295	Berrak Hücreli Adenokanser
13(LŞ)	17	3	77,3	Premenopoz	695,7	İmmatür Teratom
14(HÖ)	16	3	46,5	Premenopoz	139,5	Endodermal Sinüs Tümör
15(ZT)	51	3	19	Postmenopoz	171	Karsinoid Tümör
16(FC)	36	3	26	Premenopoz	78	Appendiks Metastazı
17(NK)	28	3	77,9	Premenopoz	233,7	Seröz Borderline Tümör
18(KA)	44	1	7,6	Premenopoz	7,6	Seröz Borderline Tümör
19(MA)	34	1	37	Premenopoz	37	Seröz Borderline Tümör
20(RG)	60	1	30	Postmenopoz	90	Seröz Borderline Tümör

Batında assit, benign olguların 1'i (%1,2) ve malign olguların 7'sinde (%36,8)

izlendi. İki grup arasındaki fark çok anlamlı bulundu. ($p=0,000034$)

Preoperatif değerlendirilmede benign kitlelerin 10'u (%12,3) ve malign kitlelerin 2'si (%10,5) bilateral izlendi. İki grup arasında fark bulunmadı.

Ultrasonografik incelemede metastaz varlığını düşündürecek bulgular benign olguların 1'i (%1,2) ve malign olguların 6'sında (%31,57) izlendi. İki grup arasındaki fark ileri düzeyde anlamlı bulundu. ($p=0,00019$)

Ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilen ultrason skorunun (U) incelenmesinde basit (morfolojik bulgular toplamı=0, U=1) olabileceği düşünülen kitlelerin 20'si (%90,9) benign, 2'si (%10,1) malign idi. Semikompleks (morfolojik bulgular toplamı=1, U=1) olması beklenen kitlelerin 48'i (%94,1) benign, 3'ü (%5,9) malign ve kompleks (morfolojik bulgular toplamı=2-5, U=3) olarak değerlendirilen kitlelerin 13'ü (%48,1) benign ve 14'si (%51,8) malign bulundu.

Menopoz skoru (M), ultrason skoru (U) ve serum CA-125'in çarpımından elde edilen RMI'nin 200 eşik değeriyle, Final Histopatoloji kıyaslandığında; sensitivite %55; spesifite %88,7; PPD %55 ve NPD %88,7 olarak bulundu(**Tablo 12**).

Tablo 12: RMI skoru ile Final Histo-patolojik tanının kıyaslanması

RMI skoru	Final Histo-patoloji		toplam
	Benign	Malign	
<200	71	9	80
>=200	9	11	20

Final Histopatolojik tanısı: germ hücreli tümör(2 hasta), granülosa hücreli tümör(3 hasta), karsinoid tümör(1 hasta) olan olguları dahil etmediğimiz zaman, RMI'nin 200 eşik değeriyle, Final Histopatoloji kıyaslandığında; sensitivite %64,2; spesifite %88,7; PPD %50 ve NPD %93,4 olarak bulundu(**Tablo 16**).

Tablo 16: RMI skorlaması ile Final Histo-patolojik tanının(granülosa hücreli tümör, germ hücreli tümör ve karsinoid tümör dahil edilmeden) kıyaslanması

RMI skoru	Final Histo-patoloji		toplam
	Benign	Malign	
<200	71	5	80
>=200	9	9	20

V. TARTIŞMA

Adneksiyal kitle, genel olarak hastaneye başvuru nedeni olarak 4'üncü en sık jinekolojik sebep olmaktadır. Bu kitlelerin %90'ı benign karakterlidir(3). Önceleri, postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmamakta idi(5). Ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ve teknolojinin ilerlemesi cerrahi girişim yapılmadan saptanan adneksiyal kitle sayısında artışa yol açmış ve düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilebileceği anlaşılmıştır.

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

Malignite Prevalansı

Yeni bir tanısal yöntemin genel populasyonda kullanılabilirlik ve geçerliliğinin araştırılabilmesi için öncelikle hasta grubu seçilmemiş olgulardan oluşturulmalıdır. RMI'nin geçerliliği, benign ve malign kitlelerin dağılımına (malignite prevalansı) bağlıdır. Çalışmamızda gerçek malignite prevalansı %16 bulundu. Bu oran daha önce yapılan çalışmalara(%30 - 43 arasında) göre daha düşüktür(8, 59, 62, 63, 64).

Menopoz Skoru

Çeşitli çalışmalarda menopoz skoru (M) için bildirilen değerler **Tablo 17**'de verilmektedir. Bizim çalışmamızda menopoz skoru (M) = 3 (postmenopozal grup) için %62,5 sensitivite, %86,8 spesifite, %60 PPD ve %88 NPD değerleri elde edildi. Bu değerler literatürdeki verilere benzer bulundu.

Tablo 17: Literatürde menopoz skoru (M) için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri. (% olarak verilmiştir).(8,59,61,65,68,69)

Çalışma	n	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Jacobs ve ark 1990	143	78,6	52,5		
Tingulstad ve ark 1996	173	80	61	50	87
Morgante ve ark 1999	124	68	65	40	87
Manjunath ve ark 2000	152	48	65	70	43
Ma ve ark 2003	140	55,6	79,2	68,6	68,5
Torres ve ark 2003	158	73	59		
Bizim Çalışmamız	100	62,5	86,8	60	88

(Jacobs ve arkadaşları ile Torres ve arkadaşlarının çalışmalarında PPD ve NPD değerleri verilmediğinden tabloda yer almamaktadır)

Ultrason Skoru (U)

Ultrason skoru (U), ultrasonografik morfolojik bulgulardan elde edilmektedir. Malignite için prediktivite taşıyan U=3 (morfolojik bulgular toplamı=2-5) için sensitivite %73,6, spesifite %83,9, PPD: %51,8 ve NPD: %93,1 bulundu. Literatürdeki verilerle (**Tablo 18**) kıyaslandığında elde ettiğimiz bulguların uyumlu olduğu söylenebilir.

Tablo 18: Literatürde ultrason skoru (U)=3 için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD

değerleri. (% olarak verilmiştir).(8,59,61,65,68)

Çalışma	n	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Jacobs ve ark 1990	143	70,7	82,7		
Tingulstad ve ark 1996	173	68	82	64	84
Morgante ve ark 1999	124	71	87	65	90
Manjunath ve ark 2000	152	43	89	87	48
Ma ve ark 2003	140	93,7	83,1	81,9	94,1
Bizim Çalışmamız	100	73,6	83,9	51,8	93,1

(Jacobs ve arkadaşlarının çalışmasında PPD ve NPD değerleri verilmediğinden tabloda yer almamaktadır)

3-D Power Doppler(3-D PD)

TAUSG/TVUSG sonrası yapılan 3-D PD ile adneksiyal kitlelerdeki vaskularite incelendi. Damarlanmanın karmaşık olduğu ve kitlenin merkezinde yerleşimli olduğu durumlar(kaotik); malign, damarlanmanın olmadığı veya düzgün, paralel ve kitlenin kenarında yerleşimli olduğu durumlar(kaotik olmayan); benign olarak değerlendirildi(73).

Bizim çalışmamızdaki benign hastalar içerisinde, kaotik olmayan grupta seksen yedi hasta mevcuttu ve iki alt grupta incelendi; damarlanmanın olmadığı grup(1.Grup,36 hasta) ve damarlanmanın düzgün, paralel ve kitlenin kenarında yerleşimli olduğu grup(2.Grup,51 hasta). Birinci grup içindeki tüm hastaların final histopatolojik tanısı benign olarak sonuçlandı. İkinci gruptaki hastalardan yedisinin final histopatolojik tanısı malign olarak sonuçlandı. Kaotik olan grupta toplam 13 hasta incelendi. Sonuç olarak sensitivite %58,8 ,spesifite %96,3 ,PPD %76,9 ,NPD %91,9 olarak bulundu. Literatürde yeterli çalışmalar olmaması nedeniyle karşılaştırma yapılamadı.

Serum CA-125

Çalışmamızın sonuçları, diğer çalışmalardaki bilgilerle kıyaslanabilmesi açısından eşik değer 50 U/ml seçilerek verilen **Tablo 19**'daki verilerle kıyaslandığında, literatürle uyumlu olduğu söylenebilir.

Tablo 19: Literatürde serum ca-125 için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.

(% olarak verilmiştir).(8,59,61,65,68).

Çalışma	n	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Jacobs ve ark 1990	143	78,6	53,5		
Tingulstad ve ark 1996	173	73	94	85	88
Morgante ve ark 1999	124	74	95	82	92
Manjunath ve ark 2000	152	77	87	91	70
Ma ve ark 2003	140	73	85,7	80,7	79,5
Torres ve ark 2003	158	51	88		
Bizim Çalışmamız	100	55	83,3	45,8	87,8

(Jacobs ve arkadaşları ile Torres ve arkadaşlarının çalışmalarında PPD ve NPD değerleri verilmediğinden tabloda yer almamaktadır)

RMI

Birçok çalışma en iyi etkinliğe sahip eşik değer olarak 200 değerini önermektedir(8, 59, 60, 61, 65). Bizim çalışmamızda da eşik değer 200 olarak kabul edilmiştir. RMI'nin 200 eşik değeriyle, Final Histopatoloji kıyaslandığında; sensitivite %55; spesifite %88,7; PPD %55 ve NPD %88,7 olarak bulundu. Çeşitli çalışmalarda bulunan değerler **Tablo 20**'de verilmektedir.

Tablo 20: Literatürde RMI için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerleri.
(% olarak verilmiştir). (8,59,60,61,65,68,69,70,71,72)

Çalışma	n	Sensitivite	Spesifite	PPD	NPD
Jacobs ve ark 1990	143	85,4	96,9		
Davies ve ark 1993	124	87	89		
Tingulstad ve ark 1996	173	71	96	89	88
Tingulstad ve ark 1999	365	71	92	69	92
Morgante ve ark 1999	124	58	95	78	87
Manjunath ve ark 2000	152	73	91	93	67
Ma ve ark 2003	140	87,3	84,4	82,1	89
Torres ve ark 2003	158	73	86		
Andesen ve ark 2003	180	70,6	87,7	66,1	89,8
Obeidat ve ark 2004	100	90	89	96	78

Bizim Çalışmamız	100	55	88,7	55	88,7
-------------------------	------------	-----------	-------------	-----------	-------------

(Jacobs ve ark'ı, Davies ve ark ile Torres ve ark'nın çalışmalarında PPD ve NPD değerleri verilmediğinden tabloda yer almamaktadır)

Malign kitleler, epitelyal olan ve olmayanlar olarak iki gruba ayrılarak RMI değerleri karşılaştırıldığında: epitelyal kaynaklı olanlarda değer 200 üzerinde bulunurken; epitel kaynaklı olmayanlarda değer 2 olgu hariç 200 altında bulunmuştur(**Tablo 13**). Bu bulgulara dayanarak RMI'nin, epitelyal kökenli kanserlerin değerlendirilmesinde güvenle uygulanabileceğini, ama tüm adneksiyal malignitelerin, köken fark etmeksizin değerlendirilmesinde kullanılamayacağına işaret etmektedir.

Tablo 13: Malign tümörlerde epitelyal/epitelyal kökenli olmayanların RMI'nin karşılaştırılması.

Malign Tümör Kökeni	n	RMI değerleri
Epitelyal	9	473,4/ 447,3/ 450,9/ 389,7/ 537/ 1500/ 1500/ 2295/ 3123
Epitelyal Olmayan	7	17,1/ 17,4/ 78/ 139,5/ 171/ 207,9/ 695,7

VI. SONUÇ

Over kanseri, gelişmiş ülkelerde en sık gözlenen ikinci jinekolojik kanserdir. Kadınlarda kanser ölümlerine bağlı beşinci, jinekolojik malignitelerin içerisinde ise mortalitesi en yüksek kanserdir(32). Over kanseri nedeniyle, diğer tüm jinekolojik malignitelerin toplamından daha fazla hasta kaybedilmektedir(33).

Jacobs ve ark'ı, 1990 yılında serum CA-125, menopozal durum ve USG bulgularına dayanarak geliştirdiği malignite risk indeksi (RMI)'nin adneksiyal kitlelerin malign-benign ayrımında kullanılmasını önermişlerdir. Jacobs ve ark'ına göre RMI kullanılarak adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımı, USG ve serum CA-125 yöntemlerinin ayrı ayrı kullanılmasından daha yüksek sensitivite ve spesifite ile (RMI=200 için sırasıyla %85,4 ve %96,9) yapılabileceğini öne sürmüşler ve RMI kullanılarak olguların daha uygun ve etkin cerrahi girişim için gerekli merkezlere yönlendirilebileceğini ifade etmişlerdir(8).

Çalışmamızda, Jacobs ve ark'ının kriterlerini kullanarak kendi hasta grubumuzda adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında RMI'nin etkinliğini araştırdık. RMI'nin, adneksiyal kitle tanısı konan hastaların preoperatif değerlendirilmesi ve yönetiminde ve hastaların, gerekli ileri merkezlere yönlendirilmesi konusunda yol gösterici olabileceğini ancak post menopozal hastalarda ve epitelyal over kanserli olgularda duyarlılığının daha yüksek olduğunu saptadık.

Çalışmamızın sonuçlarına göre RMI için eşik değer 200 kabul edilmesi ile sensitivite %55; spesifite %88,7; PPD %55 ve NPD %88,7 bulduk. Bu bilgiler

doğrultusunda,RMI'nın, adneksiyal kitleli hastaların preoperatif değerlendirilmesinde jinekolojik onkoloji merkezlerine yönlendirmede yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

VII. SUMMARY

Ovarian malignancies are the second most frequently observed gynaecological malignancy. In female population, holds the fifth place in all types of malignancy and mortality rate, hence it has the highest mortality rate in gynaecological malignancy population(32). It causes more mortality when compared to all gynaecological malignancies all together(33).

Jacobs et all, in 1990, developed a risk of malignancy index (RMI) depending on serum CA-125, menopausal status and ultrasonographic findings, which they recommended its use in benign-malign determination of adnexal masses. According to Jacobs et all, the benign-malign determination of adnexal masses by the usage of RMI, (for RMI=200, sensitivity and specificity 85,4% and 96,9% respectively), could be managed with higher sensitivity and specificity than USG and serum CA 125 individually and also indicated that the patients could be guided to suitable health centres for more suitable and effective surgical operations(8).

We have studied our own patient group with the criteria formerly used by Jacobs et all in order to show RMI efficiency in benign-malign determination of adnexal masses. We have found that RMI can be useful in preoperative evaluation of women with adnexal masses, particularly postmenopausal women with epithelial ovarian carcinomas

According to our findings, with accepting the RMI threshold value as 200, the calculated values revealed for sensitivity 55% , specificity 88,7% , PPV 55% and NPV 88,7%. As a result of our study, we think that RMI is not a sufficient method for

diagnosing adnexal masses with high risk of malignancy and guidance to gynaecologic oncology centres for suitable and effective surgical operations.

VIII. KAYNAKLAR

1. **Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK (eds).** SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998.
2. **Goldstein SR.** Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. *Am J Obstet Gynecol* 1996;175:1498-1501.
3. **Grimes DA, Hughes JM.** Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol* 1989;73:1037-42.
4. **Cancer incidence in Sweden. Annual report 1996.** Stockholm: Swedish Cancer Registry, Centre for Epidemiology, National Board of Health and Welfare; 1996.
5. **Bell R, Petticrew M, Sheldon T.** The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1136-47.
6. **Rufford BD, Jacobs IJ (eds).** Ovarian cysts in postmenopausal women. *RCOG Guideline No.34*, 2003. Available at: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Ovarian_Cysts_No34.pdf.
7. **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.
8. **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.
9. **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.
10. **Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP.** Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ* 1989;299:1367-70.
11. **Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL.** Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR

imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology* 1999;212:19–27.(40)

12. **Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al.** Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. *Gynecol Oncol* 2000;77:454–9.
13. **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.
14. **Young RC, Decker DG, Wharton JT, et all.** *JAMA* 1983;250:3072-6.
15. **Sanfilippo JS, Rock JA.** Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). *Te Lindes's Operative Gynecology, Eighth Edition*. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56.
16. **Hillard PA.** Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). *Novak Jinekoloji*, 12. Baskı. 7ev. Editör: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
17. **Breen JL, Maxson WS.** Ovarian tumors in children and adolescents. *Clin Obstet Gynecol* 1977;20:607-23.
18. **Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC.** Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1780-9.
19. **Scully RE.** *Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads*. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30.
20. **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.
21. **Fleischer AC.** Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). *Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar*, çev. editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
22. **Yüce K, Dursun P (çev.).** Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). *Klinik Jinekolojik Onkoloji*, 6. Baskı, Çev. Editörü: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88.
23. **Sassone AM, et al.** Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologic study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. *Int J Gynecol Pathol* 1989;8:311-20.
24. **Atasü T, Şahmay S (ed).** Overin Selim Tümörleri. In: *Jinekoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
25. **Filly RA.** Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). *Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi*, Çev. Editörü: Güner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767.
26. **Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB.** Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. *Am J Roentgenol* 1995;164:1441-4.
27. **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.

- 28. 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.
- 29. 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.
- 30. Kurman RJ, Norris HJ.** Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analysis of 30 cases. *Obstet Gynecol* 1976;48:579.
- 31. Willemse PHB, et al.** Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. *Cancer* 1987;60:178.
- 32. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M.** Cancer statistics, 2001. *CA Cancer J Clin* 2001;51:15-36.
- 33. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al:** Cancer statistics, 1998. *CA Cancer J Clin* 1998;48:6-29..
- 34. Kılıç D, Kaya İ, Kamaş A.** T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri 2002. 2003;653:97.
- 35. Runnebaum IB, Stickeler E.** Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. *J Ca Res Clin Oncol* 2001;127:73-9.
- 36. Fiorca JV, Roberts WS.** Screening for ovarian cancer. *Cancer Control* 1996;3:120-9.
- 37. Dorigo O, Baker WV.** Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L(eds). *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed.* Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49.
- 38. Castro IM, Conell PP, Waggoner S, Rotmensch J, Mundt AJ.** Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *Am J Clin Oncol* 2000;23:521-5.
- 39. Ayhan A, Başaran M.** Epitelyal over kanserleri. In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
- 40. Arvas M, Göker B.** Germ hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı.* Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
- 41. Dilek S, Dede M.** Overin germ hücreli tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
- 42. Abu-rustum NR, Aghajanian C.** Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998;25(2):235-42.
- 43. Güner H.** Overin seks kord stromal tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi.* Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;85:953-7.

- 44. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS.** Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. *Int J Gynecol Obstet* 2000;70:207-312.
- 45. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A.** National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. *Cancer* 1993;72:3007-11.
- 46. Holschneider CH, Berek JS.** Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. *Semin Surg Oncol* 2000;19:3-10.
- 47. Silverberg SG.** Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. *Curr Topics in Pathol* 1989;78:85-109.
- 48. Le T, Krepert GV, Lotocki RJ, Heywood MS.** Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? *Gynecol Oncol* 1997;67:208-14.
- 49. 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.
- 50. Yüce K.** Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tm Marker). In: Güner H (ed), *Jinekolojik Onkoloji, 3. Baskı*. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.
- 51. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P.** Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer Treat Rev* 1995;21:215-45.
- 52. Dini MM, Miller M.** Biological markers in gynecologic cancer. *IMJ* 1984;166:166-71.
- 53. Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al.** Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. *JAMA* 1998;280:719-23.
- 54. Özbaşar D, Sezik M.** Jinekolojide tm belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi*. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.
- 55. Walsh JW.** Computed tomography of gynecologic neoplasms. *Radiol Clin North Am* 1992;30:817-30.
- 56. Howard K, Simes J.** Positron Emission Tomography [Part 2(i)] May 2001. *MSAC reference 10*. Available at: <http://www.msac.gov.au>
- 57. 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.
- 58. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al.** The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1995;332:629-34.
- 59. 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. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K, Vani R.** Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol* 2001;81:225-9.
- 62. Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D.** The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
- 63. Finkler NJ, Benacerraf B, Lavin PT, Wojciechowski C, Knapp RC.** Comparison of serum CA125, clinical impression and ultrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynecol* 1988;72:659-64.
- 64. Malkasian GD, Knapp RC, Lavin PT et al.** Preoperative evaluation of serum CA125 levels in premenopausal and postmenopausal patients with pelvic masses: discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gynecol* 1988;159:341-46.
- 65. Ma S, Shen K, Lang J.** A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Chin Med J* 2003;116(3):396-9.
- 66. Berker B, Tezcan S.** Borderline over tümörleri. *T Klin Jineköl Obst* 2002, 12:208-212
- 67. Baak JP, van Deist PJ.** Borderline ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1998 Jul;22(7):904-7
- 68. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V.** Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. *Br J Obstet Gynecol* 1999;106:524-7.
- 69. Torres JCC, Derchain SFM, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA.** Risk of malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2002;120(3):72-6.
- 70. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B.** Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 2003;90(1):109-12.
- 71. Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D.** The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:927-31.
- 72. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA.** Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet* 2004;85(3):255-8.
- 73. Mansour GM, El-Lamie I, El-Sayed HM, Ibrahim AM.** Adnexial mass vascularity assessed by 3-Dimensional Power Doppler: Does it add to the risk of malignancy index in prediction of ovarian malignancy? *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:867-972