



TÜRKİYE CUMHURİYETİ

İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı

**ADNEKSİYAL KİTLELERİN AYIRICI TANISINDA CA-125, HE-4,
MORFOLOJİK İNDEKS, MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ (RMI) VE
OVERİN MALİGNİTE RİSK ALGORİTMASI (ROMA)'NIN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Tıpta Uzmanlık Tezi

Dr. Ayşe Gülçin BAŞTEMUR

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Ercan YILMAZ

MALATYA

2018

Bu Araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi Tarafından 2018 / 869
proje numarası ile desteklenmiştir.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR

ÖZET

ABSTRACT

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ŞEKİLLER DİZİNİ

TABLolar DİZİNİ

1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	4
2.1.Embriyoloji	4
2.2.Anatomi ve histoloji	5
2.3.Pelvik Kitlelerin Değerlendirilmesi	6
2.3.1. Overe Ait Neoplastik Olmayan Kitleler	10
2.3.2. Overe Ait Neoplastik Kitleler	14
2.3.3. Tubal Hastalıklar	46
2.4. Adneksiyal Kitlelerin Tanısı	47
2.5. Over Kanserinde Evreleme ve Tedavi	55
3. GEREÇ ve YÖNTEM	58
3.1. Çalışma Popülasyonu	58
3.2. Veri Toplama Aşaması	58
3.3. Verilerin Değerlendirilmesi	58
3.4. Verilerin İstatistiksel Analizi	59
4. BULGULAR	60
5. TARTIŞMA	71
6. SONUÇLAR	79
7. KAYNAKLAR	80
8. EKLER	107
EK.1. Etik Kurul Onayı	

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım, tez danışmanım sayın Doç.Dr. Ercan YILMAZ başta olmak üzere Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı başkanı Prof.Dr. Abdullah Karaer'e, saygıdeğer hocalarım Doç.Dr. Ebru Çelik'e, Yrd. Doç.Dr. Gökem Tuncay'a, Yrd. Doç.Dr. Ebru İnci Coşkun'a, 'ablam' Yrd. Doç.Dr. Senem Arda Düz'e, 'ağabeyim' Yrd. Doç.Dr. Rauf Melekoğlu'na ve Yrd. Doç.Dr. Işıl Köleli'ye eğitim hayatıma katkılarından ötürü teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanması aşamasında laboratuvarını bana açan Prof.Dr. Çağatay Taşkapan'a ve tüm laboratuvar çalışanlarına, tezimin istatistiği aşamasında büyük emek veren Arş. Gör. Zeynep Tunç'a, beraber çalıştığımız fedakâr asistan arkadaşlarıma, tüm doğumhane, ameliyathane, servis ve poliklinik hemşirelerine ve personellerine ayrıca ameliyathanenin bel kemiği olan İrfan Çatalkaya'ya teşekkür ederim.

Benim bugünlere gelmemde emeği büyük olan sevgili anneannelerim Nadiye Bilgiç ve Gülçin Bilgiç'e, benim çınar ağaçlarım, canım dayılarım Rauf Bilgiç ve Ragıp Bilgiç'e, mesleğimi sevdiren ve idolüm olan halam Op. Dr. Ayfer Orhan'a, yokluğunu derinden hissettiğimiz halam Hacer Acar'a, kişiliğine hayran olduğum 'devlet gibi kadın' teyzem Tülay Dönmez'e, birlikte güldüğümüz birlikte ağladığımız kardeşlerim Mahmut Sabit Acar, Nadiye Yağmur Acar, Nilay Ayaz, Cemal Semih Bilgiç ve Celal Yalçın Bilgiç'e, sosyal zekâsı ve medeni cesaretiyle her şeyi başarabileceğine inandığım, hala okuyan ve okutan biriciğim annem Emine Acar'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Zor zamanlarımda uzakta olsa bile hep yanımda olan birlikte büyüdüğümüz sevgili eşim Dr. Mehmet Baştemur ve çok kıymetli ailesine, yaşama sevincim, neşe kaynağım, can kızım Zeynep Ebru Baştemur'a teşekkür ederim...

ÖZET

ADNEKSİYAL KİTLELERİN AYIRICI TANISINDA CA125, HE4, MORFOLOJİK İNDEKS, MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ (RMI) VE OVERİN MALİGNİTE RİSK ALGORİTMASI (ROMA)'NIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Amaç: Bu çalışmada pelvik kitleye sahip hastaların cerrahi öncesinde, malign veya benign kitleye sahip olma potansiyellerinin morfolojik indeks, CA125, HE4, RMI ve ROMA testleriyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışma popülasyonu Mart 2016 ile Ekim 2018 arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniğine pelvik kitle nedeniyle başvuran ve opere edilen 84 hastadan oluşmuştur. Hastalardan detaylı anamnez alınmıştır. Operasyon öncesi hastalar ultrasonografik değerlendirmeye alınmış, pelvik kitlenin duvar yapısı, septa yapısı ve hacmi incelenerek morfolojik indeks hesaplanmıştır. Yapılan operasyonlar sonucunda 42 vakanın nihai patoloji sonucu benign, 42 vakanın nihai patoloji sonucu malign olarak raporlanmıştır. Numunelerden CA125 ve HE4 düzeyleri elektrokemilüminesans yöntemiyle çalışılmış, ROMA ve RMI hesaplanarak veriler SPSS'e girilmiştir.

Sonuçlar: CA125, HE4, morfolojik indeks, ROMA ve RMI testlerinin her biri malign kitlelerin benign kitlelerden ayırt edilmesinde başarılı olmuştur. HE4 % 92,86 ile en yüksek spesifiteyi, RMI % 78,57 ile en yüksek sensiviteyi göstermiştir.

Tartışma: CA125, HE4, morfolojik indeks, ROMA ve RMI testlerinin her biri malign kitleleri benign kitlelerden ayırt etme noktasında kullanılabilir olmasına rağmen genel hasta popülasyonunda ve premenopozal dönemde morfolojik indeksin, postmenopozal dönemde ise HE4'ün daha iyi performans gösterdiği saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Over kanseri, pelvik kitle, RMI, ROMA, CA125, HE4, morfolojik indeks

ABSTRACT

EVALUATION OF CA125, HE4, MORPHOLOGICAL INDEX, RISK OF MALIGNANCY INDEX (RMI) AND RISK OF OVARIAN MALIGNANCY ALGORITHM (ROMA) IN DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ADNEXAL MASSES

Aim: The aim of this study was to evaluate the potential of patients, who have pelvic mass, to have malignant or benign pelvic mass before the operation based on morphological index, CA125, HE4, RMI and ROMA tests.

Materials and Methods: The study population consisted of 84 patients, who were admitted to İnönü University Medical Faculty, gynecology and gynecological oncology outpatient clinic of Department of Obstetrics and Gynecology due to pelvic mass between March 2016 and October 2018 and underwent operation. Detailed anamnesis was obtained before the operation and ultrasonography was performed, the wall structure, septa structure and volume of the pelvic mass were examined and their morphological indexes were calculated. Following the surgery, final pathology result of 42 cases was reported as benign and of 42 cases was reported as malignant. CA125 and HE4 levels of samples were studied by electrochemiluminescence method and ROMA and RMI were calculated and data were entered into SPSS software.

Results: Each CA125, HE4, morphological index, ROMA and RMI test was successful in distinguishing between malignant masses from benign masses. HE4 showed the highest specificity with 92,86% and RMI showed the highest sensitivity with 78,57%.

Discussion: Although each CA125, HE4, morphological index, ROMA and RMI tests was successful in distinguishing between malignant masses and benign masses, morphological index was determined to perform better in general patient population and pre-menopausal period, whereas HE4 performed better during post-menopausal period.

Keywords: Ovarian cancer, pelvic mass, RMI, RMI, ROMA, CA125, HE4, morphological index

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AFP: Alfa-fetoprotein

AMH: Anti mülleryan hormon (anti-mullerian hormone)

BRCA: Meme kanseri antijeni (breast cancer gene)

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CA125: Kanser antijeni 125

CEA: Karsinoembriyonik antijen

FSH: Folikül stimule edici hormon

HE4: Human epididimis protein 4

IOTA: uluslararası over tümör analizi (international ovarian tumor analysis)

LDH: Laktat dehidrogenaz

LH: Luteinize edici hormon

MR: Manyetik rezonans

NPD: Negatif prediktif değer

OKS: Oral kontraseptif

PET: Pozitron emisyon sintigrafi

PKOS: Polikistik over sendromu

PPD: Pozitif prediktif değer

RMI: Malignite risk indeksi (risk of malignancy index)

ROMA: Overyan malignite risk algoritması (risk of ovarian malignancy algorithm)

TDF: Testis belirleyici faktör (testis determining factor)

β -hCG: İnsan koryonik gonadotropini

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa No
Şekil 2.1: Kadın üreme sisteminin anatomisi	6
Şekil 2.2: Ovulatuvar siklus	10
Şekil 2.3: Endometriozis implantlarının yerleri	13
Şekil 2.4: Lynch sendromunda sık görülen kanserlerin dağılımı	24
Şekil 2.5: Over tümörlerinin hücresel kökenleri	25
Şekil 2.6: Morfolojik indeks	50
Şekil 4.1: Hastaların menopozal durumlarının karşılaştırılması	60
Şekil 4.2: Hastaların menopoz ve patolojilerine göre sınıflandırılması	61
Şekil 4.3: Hastaların çocuk doğurma durumlarına göre karşılaştırılması	61
Şekil 4.4: Hastaların bilateral ya da unilateral kitleye sahip olma durumları	62
Şekil 4.5: Hastaların patolojileri ile asit bulgusunun karşılaştırılması	63
Şekil 4.6: Hastalara yapılan operasyonların şeması	64
Şekil 4.7: Malign patoloji sonucuna sahip hastaların kemoterapi alma oranları	64
Şekil 4.8: CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeksin sensitivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler açısından karşılaştırılması	65
Şekil 4.9: CA125 için spesifite ve sensitivite	66
Şekil 4.10: HE4 için spesifite ve sensitivite	66
Şekil 4.11: RMI için spesifite ve sensitivite	67
Şekil 4.12: ROMA için spesifite ve sensitivite	67
Şekil 4.13: Morfolojik indeks için spesifite ve sensitivite	68
Şekil 4.14: CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeks testlerinin spesifite ve sensitivite açısından karşılaştırılması	68
Şekil 4.15: Premenopozal hastalarda CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeks testlerinin spesifite ve sensitivite açısından karşılaştırılması	69
Şekil 4. 16: Postmenopozal hastalarda CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeks testlerinin spesifite ve sensitivite açısından karşılaştırılması	69

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No	Sayfa No
Tablo 2.1: Adneksiyal kitlelerin yaşa göre dağılımı	8
Tablo 2.2: Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı	9
Tablo 2.3: Over tümörlerinin iki taraflı olma sıklığı	16
Tablo 2.4: Seks kord stromal tümörlerin sınıflandırılması ve özellikleri	19
Tablo 2.5: Epitelyal hücreli over tümörlerinin sınıflandırılması	38
Tablo 2.6: Epitelyal olmayan over tümörleri	46
Tablo 2.7: Morfolojik indeks	50
Tablo 2.8: Over tümörlerinde sık kullanılan biyobelirteçler	53
Tablo 2.9: Over tümörlerinin FIGO'ya göre cerrahi evrelemesi	57

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kadın genital sisteminde, uterusun her iki yanında yerleşim gösteren over, tuba ve eklerini içeren yapıya adneks denilmektedir. Bu yapılardan kaynaklanan kitleler adneksiyal kitleler olarak adlandırılmakla birlikte bu kitleler prepubertal, reproduktif, perimenopozal ve postmenopozal çağlarda ortaya çıkabilir (1).

Kadınların % 5-10'u hayatları boyunca şüpheli bir over neoplazmı nedeniyle cerrahi geçirmektedirler ve bu kadınlardan 50 yaş üstünde olanların 1/2500'ü over kanseri tanısı almaktadır.

Over kanseri, mortalite oranı en yüksek olan ve genellikle ileri evrede tanı alan bir jinekolojik kanserdir. Yılda yaklaşık 239.000 yeni vaka bildirilmekle birlikte ortalama her 75 kadından birinin hayatı boyunca over kanserine yakalanacağı tahmin edilmektedir. Kadın kanserleri içerisinde yedinci sırada izlenen over kanseri tanısı alan her 100 kadından birinin de bu hastalık ve/veya komplikasyonları nedeniyle hayatını kaybedeceği de tahmin edilmektedir. Hastalık tipik olarak geç tanı aldığından, 5 yıllık sağ kalım % 29 olmakla birlikte, çok nadiren erken evrede (evre 1) tanı alan hastalarda ise 5 yıllık sağ kalım % 92'lere kadar çıkmaktadır (2). Yapılan birçok çalışma over kanseri olan hastaların bir jinekolog onkolog tarafından yönetilmesinin hastaların sağ kalımına faydalı olduğunu göstermiştir (3). Bu nedenlerle klinikte sıklıkla karşılaşılan adneksiyal kitlelerin tanısının konulması, doğru merkezlerde ve doğru cerrahlarca yönetilmesi hem hasta hem de doktor açısından önemlidir. Bundan dolayı hastaların ameliyat öncesinde malign kitleye sahip olma potansiyellerini değerlendirmek önem taşımaktadır.

Günümüzde, over kanserinin teşhisinde, pelvik muayene, görüntüleme yöntemleri ve serumda bakılan biyokimyasal belirteçler gibi bazı yöntemler kullanılmaktadır. Transvajinal ultrasonografi ilk kullanılan görüntüleme yöntemidir. Transvajinal ultrasonografi kitlenin boyutları, yapısı, batında serbest sıvı varlığı hakkında bilgi verir. Depriest ve arkadaşları kitlenin hacmi, duvar yapısı ve septa yapısına dayanarak morfolojik indeks skorunu geliştirmişlerdir. Bu sınıflama sisteminin temel alındığı bir çalışmada 5'in altındaki değerlere sahip kitlelerin benign, 7'nin üstündeki değerlere sahip kitlelerin ise genellikle malign özellik gösterdiği belirtilmiştir (4). Pelvisi aşan kitlelerde ise ultrasonografi, değerlendirme için yetersiz kalabilmektedir. Ultrasonografi dışında

bilgisayarlı tomografi, magnetik rezonans görüntüleme ve pozitron emisyon tomografi gibi görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır.

Serum biyobelirteçlerinden yaygın olarak kullanılan kanser antijeni 125 (CA 125), özellikle epitelyal over kanseri ile ilişkili bir protein olmakla birlikte; gebelik, endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık gibi benign durumlarda ve non jinekolojik kanserlerde de yükselebilmektedir. Üstelik CA 125 epitelyal over kanseri olan hastaların % 80'inde yüksek olarak saptanırken, bunların sadece yarısı evre 1 hastalığa sahip bulunmuştur (5). Yapılan çalışmalar sonucunda serum CA 125 biyobelirtecinin tek başına over kanserlerini taramada ve ayırıcı tanısında yetersiz olduğu ancak takipte güvenilir bir yöntem olabileceği artık bilinmektedir (6).

Hastaların operasyon öncesi tanı almasında yaşanan zorluklar nedeniyle, Jacobs ve arkadaşları 1990 yılında hastanın menopoz durumuna, ultrasonografi bulgularına ve CA 125 düzeyine dayanarak *risk of malignancy index* yani RMI skorumu sistemini ortaya koymuşlardır. RMI skoru 200'ün üstünde olduğunda kanser riskinin 42 kat arttığı gösterilmiş, % 92 sensivite ve % 82 spesifite ile bu skorumu sistemi kabul görmüştür (7).

Yakın zamanda human epididimis protein-4 (HE-4 aynı zamanda *whey asidic protein four disulfide core protein 2* olarak adlandırılmaktadır) FDA tarafından onaylanmış ve epitelyal over kanserinin erken tanısında ve izleminde oldukça hassas bir biyobelirteç olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Proteaz inhibitör ailesinin üyesi olan bir gen tarafından kodlanan HE-4'ün benign jinekolojik durumlarda yükselmemesi ve diğer tıbbi durumlardan (gebelik, organ yetmezliği vb.) etkilenmemesi nedeniyle CA 125 yerine veya CA 125 ile beraber kullanılması söz konusu olmuştur (8).

Moore ve arkadaşları 2010 yılında hastanın menopozal durumu ile serum CA 125 ve HE-4 düzeyleri logaritmik bir formüle dayandırarak ROMA'yı (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*) özellikle epitelyal over kanserinde RMI'dan daha sensitif olduğunu iddia ederek raporlamışlardır (8). Buna ek olarak HE4'ün tek başına veya CA 125 ile beraber kullanılmasının, özellikle premenopozal kadınlarda, malign tümörleri benign tümörlerden ayırt etmede yararlı olabileceği gösterilmiştir. Ancak HE4 ve CA125'in beraber kullanımı en doğru sonucu göstermiş ve ROMA algoritması adneksiyal kitlenin yönetiminde önemli bir tanı aracı olarak düşünülmüştür (9).

Bu çalışmada pelvik kitleye sahip hastaların cerrahi öncesinde, malign veya benign kitleye sahip olma potansiyellerinin morfolojik indeks, CA125, HE4, RMI ve ROMA testleriyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır.



2.GENEL BİLGİLER

2.1.Embriyoloji

Overler, fallop tüpleri, uterus ve vajinanın üst kısmı orta mezodermden gelişirken, dış genital bölge pelvik bölgedeki genital kabarıntılardan gelişir. Fertilizasyondan sonra 3. haftada primordiyal germ hücreleri yolk sac duvarında görünür, primitif gonad taslağı mezonefrozun orta kenarı boyunca mezotelyumda bir kalınlaşmadan meydana gelir. Mezotelyum ve mezenşim proliferasyonu sonucu bir kabartı oluşur ki buna gonadal kabartı denir. Embriyonel hayatın 4 ila 6. haftalarında germ hücreleri dorsal mezenter boyunca gonadal kabartıya doğru göç ederler.

Fertilizasyon esnasında kromozomal olarak cinsiyet bellidir ancak cinsiyetin farklılaşması 7. haftada meydana gelmektedir. Erkek cinsiyete farklılaşma SRY geni varlığında aktif bir süreç olarak meydana gelir. SRY geni ise Y kromozomunun kısa kolundan kodlanır. SRY geninin ürünü TDF (*testis determining factor*) varlığında gonadal korteks dejenere olur ve medüllada sertoli hücreleri görülür. Sertoli hücrelerinden bir glikoprotein olan *anti müllerian hormon* yani AMH salgılanır. Böylece parametonefrik sistem regrese olur ve bu mezenkimal hücrelerin, testosteron salgılayan Leydig hücrelerine farklılaşması için bir uyarı oluşturur. Nihayetinde vas deferens, epididimis, ejakülatuar kanal, seminal bezleri içeren metonefrik (Wolfian) sistemin gelişimi tetiklenmiş olur. Testosteron ise 5 alfa redüktaz enzimi ile dihidrotestosterona dönüştürülür, dihidrotestosteron ise prostat, bulboüretal bezlerin ve erkek dış genitelyanın oluşumunu sağlar.

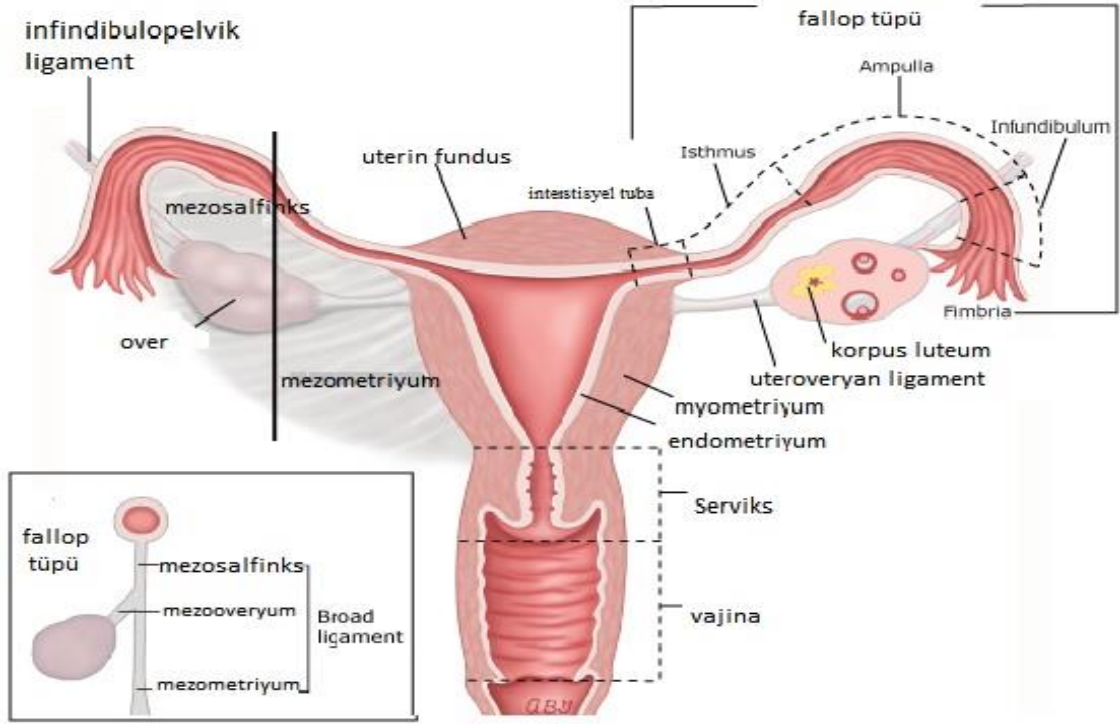
Kadın cinsiyete farklılaşma ise testosteron yokluğunda meydana gelen pasif bir süreçtir. Ortamda TDF yokluğunda, 12. haftaya gelindiğinde primer seks kordları dejenere olur, primordiyal germ hücreleri granüloza hücreleri ile sarılır, mezenkim ise teka hücrelerine farklılaşır. Germ hücreleri oogonia olarak farklılaşır. Gestasyonun 20. haftasına kadar hızla mitoz ile çoğalarak 6-7 milyon oogonyum oluşur ve 1. mayoz bölünmeyi geçirerek puberteye kadar dinlenme evresine geçer. Aynı zamanda TDF yokluğu nedeniyle sertoli hücrelerinin dolayısıyla AMH'nın bulunmaması mülleryan yani parametonefrik sistemin gelişimini sağlar, metonefrik sistem dejenere olmaya başlar ve bilateral mülleryan kanalın füzyonu sonucu, bilateral tubalar, uterus ve vajenin 2/3 üst kısmı oluşur. Metonefrik kanal yetişkin kadınların 4'te birinde mezoovaryum

(epoophoron, paroophoron) olarak ya da uterus ve vajenin lateral duvarları boyunca kalıntı olarak kalıp Gardner kisti olarak karımıza çıkabilmektedir (10-12).

2.2. Anatomi ve Histoloji

Adneks over, tuba, broad ligament ve broad ligamentin embriyolojik kalıntılarının tümüne verilen ortak isimdir. Overler üreme çağı boyunca hormon salgılayan endokrin bir organdır, overin boyutları yaşa, menstrüel siklusun zamanına, ekzojen hormon kullanımına göre değişmekle beraber üreme çağı boyunca ortalama 2,5-5 cm uzunluğunda, 1,5-3 cm kalınlığında ve 0,7-1,5 cm genişliğinde ölçülür. Menopoz sonrası folliküler gelişimin durması nedeniyle boyutları küçülür. Over, mezooveryum ile broad ligamente, ovaripropiyum ligament ile uterusu, süspensoryum ovari yani infundibulopelvik ligament ile de pelvis yan duvarına tutunur. Overler dışta bir korteks ve içte bir medülladan oluşur. Overin en dış tabakası olan yüzey epiteli mezodermden farklılaşan basit küboidal epitel ile döşelidir ve overyan tümörlerin büyük kısmı bu yüzey epitelinden köken alır. Korteksi ise oositler ve foliküllerin etrafındaki granüloza hücreleri oluşturur. Medülla düz kas liflerini, kan damarlarını, sinirleri ve lenfatikleri içeren bir bağ dokudan oluşur. Overler, infundibulopelvik ligament içinde seyreden, abdominal aortadan direk ayrılan overyan arterlerle ve hipogastrik arterin dalı olan uterin arterden ayrılan overyan dallarla kanlanır. Overin venöz dolaşımında ise sağ overyan ven direk olarak inferior vena kavaya dökülürken, sol overyan ven sol renal vene dökülür. Overlerin lenfatik drenajı alt abdominal aortadaki paraaortik lenf nodlarına dökülür.

Fallop tüpleri (*oviducts*) yaklaşık 7-14 cm uzunluğunda olmakla birlikte anatomik olarak 4 bölgeye ayrılır. Uterusun kornual duvarı boyunca uzanan uterus ile tubanın birleştiği parçasına interstisyel tuba, uterustan çıktıktan sonra dar ve düz olarak seyreden kısmına istmus, devamında genişleyerek gelen merkezi parçasına ampulla ve overin etrafını parmaksı çıkıntılarla yani fimbrialarla kuşatarak ovulasyon zamanında oositi yakalayan kısma ise infundibulum denir. Tuba silyalı kolumnar epitelle döşelidir. Bu silyalar ovulasyon esnasında fimbriyalar tarafından yakalanan oositin uterusu doğru taşınmasından sorumludur. Tubalar overyan ve uterin arterlerce beslenirler (12-14).



Şekil 2.1: Kadın üreme sisteminin anatomisi

2.3. Pelvik Kitlelerin Değerlendirilmesi

Adneksiyal kitlesi olan bir hastanın değerlendirilmesinin amacı, kitlenin en olası etiyolojisini belirlemektir. Bu süreç çoğu zaman zordur, çünkü adneksiyal kitleler birçok dokudan köken alabilir ve kesin tanı cerrahi ile konulur. Adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde kitlenin anatomik yerleşimi, hastanın yaşı ve üreme durumu önemli rol oynar.

Adneksiyal kitleler yaşa göre farklı dağılım gösterirler. İntrauterin dönemde çoğunlukla foliküler over kistleri görülür ve bu kistlerin görülme sıklığı, ileri anne yaşı, maternal diyabet, preeklampsi, Rh izoimmunizasyonu gibi bazı durumlarla artar. Yenidoğanda en sık görülen pelvik kitleler sıklıkla maternal hormonal stimülasyona bağlı olarak ortaya çıkan fizyolojik kistlerdir. Fetüslerde veya yenidoğanlarda tespit edilen intraabdominal kitlenin ayırıcı tanısında, üreme yolu anomalileri, idrar yollarında obstrüksiyon yaratan anatomik bozukluklar, urakal kist gibi genitoüriner sistem rahatsızlıkları, mezenterik veya omental kist, volvulus, kolon atrezisi, bağırsak

duplikasyonu gibi gastrointestinal sistem rahatsızlıkları, splenik kist, pankreatik kist ve lenfanjiyom gibi çeşitli bozukluklar düşünülmelidir.

Prepubertal dönemde pelvik kitlelerin çoğu jinekolojik nedenlerle ilişkilidir ve kitlelerin çoğu fonksiyonel kistlerdir. Neoplastik lezyonların çoğu germ hücreli tümörler ve dermoid kistlerdir. Malign over tümörleri nadirdir (13). Germ hücreli tümörler ilk 10 yaşta en sık görülen overyan tümörlerdir ancak adölesan çağa doğru sıklığı azalır (15). Bu yaş grubunda genel olarak over maligniteleri tüm overyan kitlelerinin % 10' unu ve çocukluk çağı kanserlerinin % 1' ini oluşturmaktadır (16). Çocuklarda pelvik kapasite küçük olduğu için büyük kitleler abdominal muayene ile kolayca anlaşılır ancak bu dönemdeki kitleler genelde asemptomatik seyreder ve akut başlangıçlı ağrı genelde torsiyon ve rüptür ile ilişkilidir. Hastalar kronik pelvik ağrı, üriner ve bağırsak semptomları gibi özgül olmayan şikayetlerle kliniğe başvurabilirler. Abdominal ve pelvik şikayetleri olan çocuklarda bimanuel rektoabdominal muayene ve abdominal palpasyon önemlidir. Prepubertal çağda wilms tümörü ve nöroblastoma overyan kitle ile karışabilir (15).

Adölesanlarda görülen adneksiyal kitlelerin dağılımı puberte öncesine benzer ancak üreme fonksiyonlarının da başlamasıyla gebelik, pelvik inflamatuvar hastalıklar, endometrioma gibi bazı benign durumlarda artış görülür (13). Ayrıca menstrasyonun başlamasıyla fonksiyonel kistler ve üreme yollarını tıkayıcı özellikteki anatomik bozukluklar da bu yaş grubunda tanı alabilirler. Anatomik bozuklukların tanısında ultrasonografi yetersiz kalabilir, bu durumda MR en yararlı görüntüleme yöntemidir (17).

Üreme çağındaki kadınlarda folliküler ve luteal kistlerin dahil olduğu fonksiyonel kistler oldukça sıktır. Üreme çağında dış gebelik, gebelik ve gebeliğe bağlı; erken intrauterin gebelikte korpus luteum kisti, gebede kıllanmaya, ses kalınlaşmasına ve dışı fetüste virilizasyona neden olan, doğum sonrası kendiliğinden gerileyen gebelik luteoması, hormonal etkiyle desidualize olmuş endometrioma, hemorajik dejenerasyon gösteren myomlar adneksiyal kitle olarak kliniğe başvurabilir.

Over tümörlerinin üçte ikisi reproduktif dönemde görülür ve % 80 ila % 85'i iyi huyludur. Bir primer over tümörünün malign olma ihtimali 45 yaşından küçük bir hasta için % 15' in altındadır. Reproduktif dönemde, oral kontraseptif kullanımı, over kistlerinin gelişme riskini azaltmasına rağmen düşük dozlu haplar daha az fayda sağlamaktadır (18-19). Epitelyal over tümörleri yaşla birlikte artış gösterme eğilimine

girer. Seröz tümörler genellikle benignedir ve % 5 ila % 10' unda borderline malignite potansiyeli vardır ve % 20 ila % 25' i maligndir. Müsinöz over tümörleri büyük boyutlara ulaşabilmelerine rağmen bu tümörlerinin yalnızca % 5-10' u maligndir. Paraoveryan tümörlerde ise malignite olasılığı oldukça düşüktür ve 5 cm'den büyük kitlelerde malign olma ihtimali daha yüksektir (15). Postmenopozal kadınlarda, over kistleri ve uterin myomlar hala sık karşılaşılan patolojiler olmakla birlikte, over kanseri ağırlıklı olarak menopoz sonrası kadınların hastalığıdır. Over kanserinin insidansı yaşla birlikte artar ve ortalama hasta yaşı 56 - 60 yaştır. Postmenopozal kadınların çoğunun düzenli jinekolojik bakım almamaları ve belirtilerin hastalığa özgün olmaması over kanserinde erken tanı şansını azaltmaktadır (15).

Tablo 2.1: Adneksiyal Kitlelerin Yaşa Göre Dağılımı

İnfantil	Prepubertal	Adölesan	Reproduktif	Perimenopozal	Postmenopozal
Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Fonksiyonel kist	Myomlar	Over tümörleri
Germ hücreli tümör	Germ hücreli tümör	Gebelik	Gebelik	Epitelyal over tümörü	Fonksiyonel kist
		Benign/kistik teratom/ diğer germ hücreli tümörler	Myomlar	Fonksiyonel kist	İnflamatuvar / malign bağırsak hastalıkları
		Obstrüktif vajinal/ uterin anomaliler	Epitelyal over tümörü		Metastazlar
		Epitelyal over tümörü			

Kadınlarda gelişen pelvik kitleler çoğu zaman kadın üreme organlarıyla ilgili olmakla birlikte jinekolojik organlardan tamamen bağımsız olarak da gelişebilmektedir. Adneksiyal patolojiler asemptomatik olarak seyredebilir ve rutin muayene esnasında saptanabilir ancak bazen ağrı, basınç ve dolgunluk hissi, batında şişkinlik, dismenore, disparoni, anormal uterin kanama gibi belirtilerle de kliniğe başvurabilir. Kadın genital sistemi ile ilgili leiomyom, adenomyozis, benign ya da fonksiyonel over kistleri, overyan maligniteler, uterin ve servikal divertikül, overyan kistin veya overin torsiyonu, endometrioma, hematometra, paratubal kistler gibi birçok patoloji adneksiyal kitle olarak

tanı alabilmektedir (13). Bunun yanı sıra gastrointestinal sistem divertikülleri ya da maligniteleri, retroperitoneal organ maligniteleri, apendiks apsesi ya da mukoseli, pelvik böbrek, üreter veya mesane divertikülü, diğer organ metastazları gibi jinekolojik olmayan nedenlerle de gelişebilir (5).

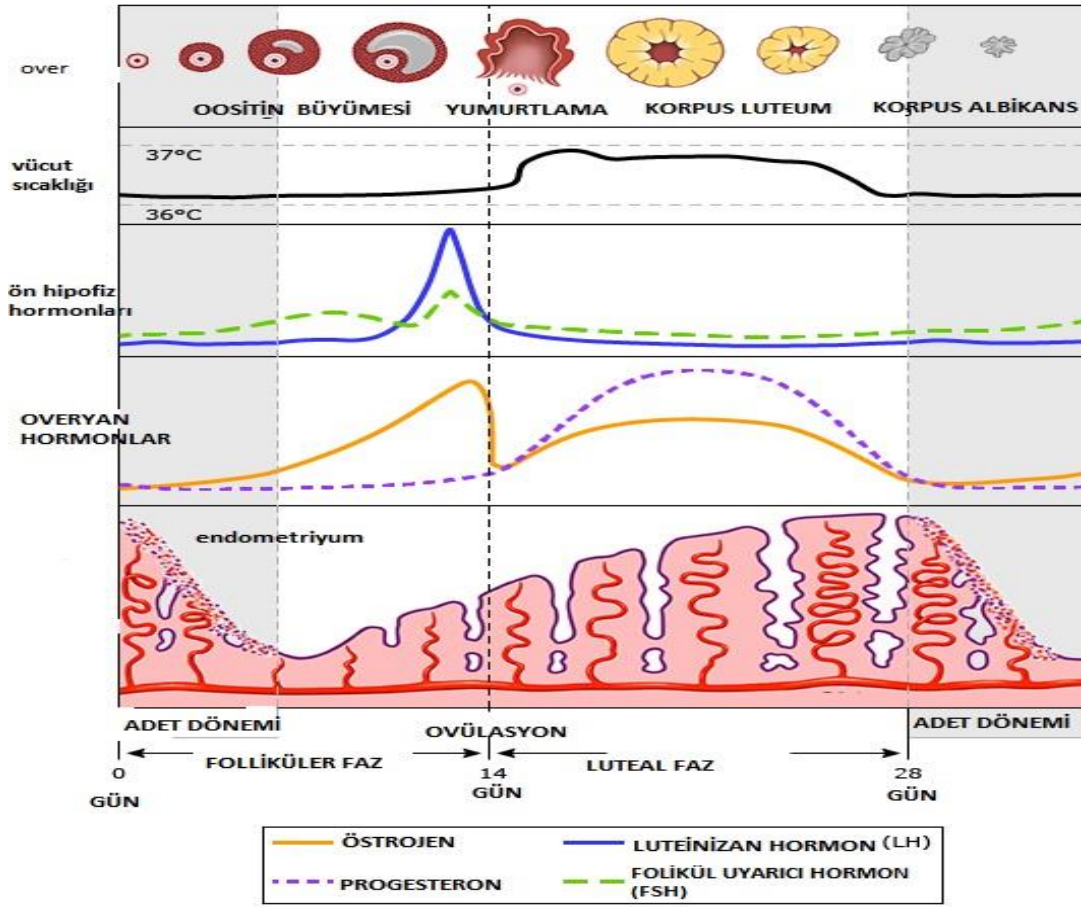
Tablo 2.2: Adneksiyal Kitlelerin Ayırıcı Tanısı

	Benign	Malign
Over	Fonksiyonel (fizyolojik) kist Gebelik luteoması Teka lutein kisti Polikistik over sendromu Endometrioma Kistadenom Benign overyan germ hücreli tümörler (örn. matür teratom) Benign seks kord-stromal tümör	Epitelyal karsinom Epitelyal borderline neoplazm Malign overyan germ hücreli tümör Malign seks kord stromal tümör
Tubal	Ektopik gebelik Hidrosalpinks	Epitelyal karsinom Seröz tubal intraepitelyal neoplazi
Over ve Tuba Kaynaklı Olmayan	Paraoveryan kist Paratubal kist Uterin myomlar (saplı veya servikal) Tuba-overyan apse	Metastatik endometriyum kanseri
Jinekolojik Olmayan	Divertiküler apse Apendisit/ mukosel Sinir kılıfı tümörleri Üreteral divertikül Pelvik böbrek Mesane divertikülü Gaz/ feçes distansiyonu	Gastrointestinal kanserler Retroperitoneal sarkomlar Metastatik kanserler

2.3.1. Overe Ait Neoplastik Olmayan Kitleler

Fonksiyonel Kistler

Fonksiyonel kistler overin en sık karşılaşılan neoplastik olmayan kistleridir. Folikül kisti, korpus luteum kisti, teka-lutein kisti fonksiyonel kistler olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.2: Ovulatuvar siklus

Normal ovülasyon sürecinde, FSH'nın uyarıcı etkisiyle foliküller gelişir, olgunlaşır ve daha sonra oositi serbest bırakmak için rüptüre olur yani ovulasyon meydana gelir, bunu korpus luteumun oluşumu takip eder, FSH'nın aşırı uyarıcı etkisi ve preovulatuvar dönemde ovulasyonu sağlayacak ani LH artışının olmaması sonucunda foliküller rüptüre olmayıp folikül kistlerini (fizyolojik kistler olarak da adlandırılır) meydana getirirler (20).

Foliküler kistler düzgün yüzeyle, ince cidarlı ve septasız kistlerdir, etrafı granüloza hücreleri ile çevrilidir ve içerdikleri sıvı östrojen açısından zengindir. Çapı 3 cm'den küçük olan basit kistler normal fizyolojik kistler olarak kabul edilir. Fizyolojik kistler oldukça büyüyebilir ancak genellikle 10 cm'den küçüktürler. Siklusun foliküler fazının uzaması, ovülasyonun olmaması folikülde üretilen yoğun miktardaki östrojen tarafından uyarılan aşırı endometriyal kalınlaşmanın bir sonucu olarak menstural düzensizlikler ortaya çıkar. Neyse ki foliküler kistlerin çoğu 6 hafta içinde kendiliğinden geriler, hormonal tedavi verilmesi gonadotropinleri baskılaması nedeniyle yeni kistlerin oluşumunu engelleyebilir ancak mevcut kist üzerinde etkisi yoktur. Basit kistler büyük olasılıkla iyi huylu olmalarına rağmen, asemptomatik dahi olsalar ihmal edilmemelidirler. Uygun izleme rağmen gerilemeyen ya da büyümeye devam eden kistlerde ek görüntüleme yöntemi ve cerrahi gerekli olabilir. Kistin yırtılması nedeniyle cerrahi gereklilik nadiren ortaya çıkar ve bu durum genellikle semptomatik tedavi ile düzelir (12).

Korpus luteum, ovulasyondan sonra progesteron sentezleyerek, erken gebelik haftalarında gebeliğin devam etmesini sağlayan kalın duvarlı bir oluşumdur. Çapı 3 cm'yi geçerse korpus luteum kisti olarak adlandırılır ancak bazen çapı 5 ila 12 cm'yi bulabilir. Kist eğer 14 günden daha fazla progesteron sentezlemeye devam ederse birkaç günden 2 haftaya kadar uzayabilen adet gecikmesi meydana gelebilir. Bazen ovülasyonun gerçekleştiği alandan korpus luteum içine kanama meydana gelir ve bu durumda hızla büyüyen bir luteal faz kisti ortaya çıkar ki bu kiste korpus hemorajikum denmektedir (12). Korpus hemorajikum ultrasonografide içindeki kan ve fibrin seviyesine göre daha karmaşık görünür ve hastalar ağrı, rahatsızlık hissi ve adneksiyal kitle ile kliniğe başvurabilir (21). Eğer korpus hemorajikum rüptüre olursa, geç luteal dönemde, batın içine kanama nedeniyle akut karın bulguları ve kanamanın miktarına bağlı olarak hipovolemi meydana gelebilir. Bu ani başlangıçlı ağrı ve kanama kendini sınırlayabilir. Kanama bozukluğu olan ve antikoagülan kullanan hastalar korpus hemorajikum gelişimi için risk altındadırlar (12).

Teka lutein kistleri ise gebelikle ilişkili ve genellikle bilateral kistlerdir. Normal gebeliklerde sık görülmez ancak çoğul gebelik, klomen veya insan menopozal gonadotropin, insan koryonik gonadotropin ile ovulasyon indüksiyonu ve trofoblastik hastalıklarda daha sık ortaya çıkar. Düzgün yüzeyle, multikistik, ince duvarlı ve sarı renkli olan bu kistler çoğunlukla kendiliğinden gerilerler (12, 21).

Luteoma hamilelikte ortaya çıkan neoplastik olmayan bir overyan kitledir; esasen kistik olmaktan ziyade solid yapıdaki bir korpus luteumdur. Bir luteoma bazen klinik, makroskopik veya mikroskopik incelemede bir neoplazma ile karıştırılır. Luteomalar doğumdan sonra kendiliğinden kaybolur ya da sezaryen esnasında cerrahi yaklaşımla tedavi edilir. Katı bir adneksiyal kitle ve maternal hirsutizm veya dişi fetüste virilizasyon varlığında tanıda şüphelenilmelidir (22). Tüm bu kistler neoplastik olmamasına ve kendiliğinden kaybolma ihtimallerinin yüksek olmasına rağmen torsiyon ve kanama gibi acil cerrahi gerektirecek durumlar nedeniyle dikkatle değerlendirilmelidir (21).

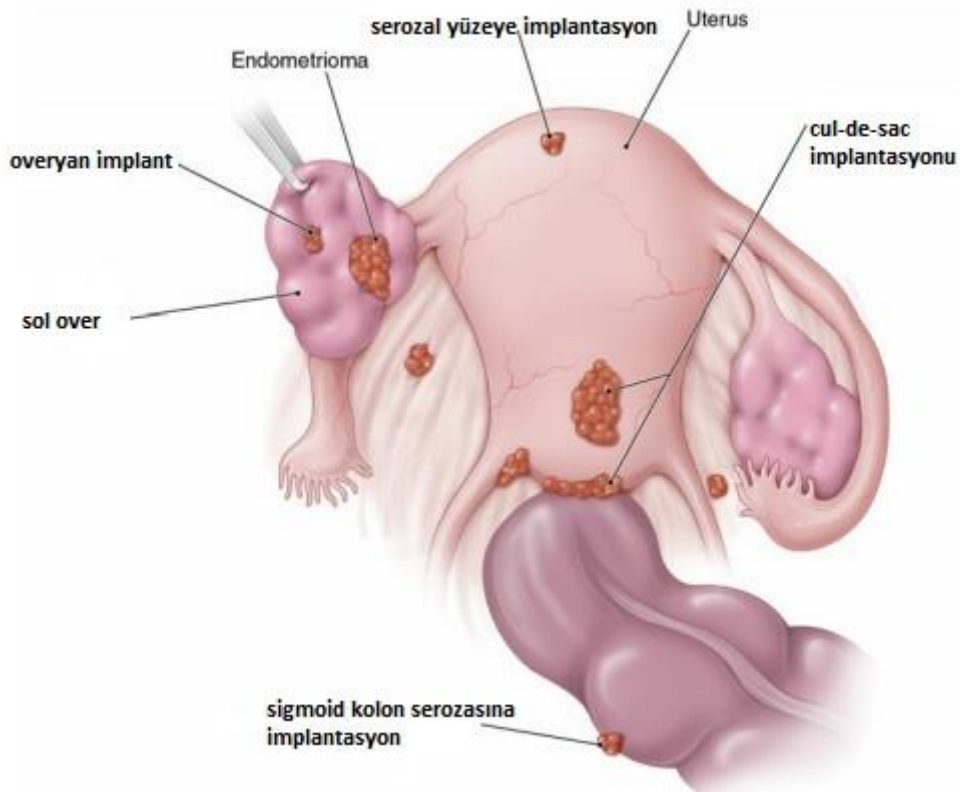
Polikistik Over Sendromu (PKOS)

Polikistik over sendromu (PKOS) bazı kadınlarda çok sayıda küçük foliküler kist bulunan genişlemiş overlerle kendini gösterir. Overlerin genişlemesine rağmen, PKOS'lu hastalar nadiren adneksiyal kitle ile başvururlar. PKOS'un klasik fenotipi obez, kıllanma artışı gösteren ve adet düzensizliği olan kadınlardır. PKOS'u tanımlamak için yeterli spesifikite ve sensiviteye sahip olduğu düşünülen Rotterdam kriterlerine göre ultrasonografi kriterleri her bir over için çapı 2 ila 9 mm arasında değişen 12 veya daha fazla folikül bulunması ya da artan over hacmidir ($0,5 \times \text{over uzunluğu} \times \text{genişliği} \times \text{kalınlığı} > 10 \text{ ml}$). Klinik ya da biyokimyasal olarak hiperandrojeneminin tanımlanması ve hastanın oligomenoreik ya da amenoreik olması diğer kriterlerdir. PKOS adet düzensizliği, infertilite, insülin direnci, obezite ve hirsutizmi yönetmek için tedavi edilebilir (23).

Endometrioma

Endometriozis, endometriyal glandların ve destek dokusunun normal yerleşim yeri olan uterin kavite dışındaki anatomik bölgelere yerleşmesidir. Bu odaklar sıklıkla overler, uterusun destekleyici bağları, douglas, mesane peritonu ve bağırsaklar üzerinde görülür. Endometriozis, 35-45 yaş arası, beyaz ve daha önce gebe kalmamış kadınlarda daha sık görülür. Endometrioma ise bu odakların büyümesi ve kistik hal alması sonucu meydana gelir. Her adet dönemi ile kist içine kanama olur ve bu kan kistin varlık süresine ve kanama miktarına bağlı olarak koyu kahverengi renk alır ki bu nedenle çikolata kisti olarak adlandırılır. Pelvik ağrı en sık rastlanan belirtidir, dismenore, ağrılı cinsel ilişki ve infertilite gibi şikayetler de başvuru nedeni olabilir. Vakaların % 50' sinde her iki over de tutulmaktadır. Pelvik muayenede cul de sac nodüleritesi görülebilir. Ayrıca

yapışıklıklara bağlı olarak uterus ve overler fikse olarak palpe edilebilir. Ultrasonografide homojen ekoda ‘buzlu cam görünümü’, septasyonlar, kist duvarında nodülarite görülebilir. Kist duvarında hemosiderin yüklü makrofajların varlığı mikroskopik olarak tanı koydurucudur (21). Artmış serum CA125 düzeyleri orta ve şiddetli endometriozis ile uyumludur. Bununla birlikte, CA125 seviyeleri, myomlar, overin epitelyal kanseri ve pelvik inflamasyon gibi birçok durumda, sigara içenlerde ve jinekolojik olmayan durumlarda (siroz, pankreas ve akciğer kanserleri) yüksek seviyelere çıkabildiğinden CA125’in tanı koymak için değeri sınırlıdır (12).



Şekil 2.3: Endometriozis implantlarının yerleri

Üreme çağı yaş grubundaki over kitlelerinin çoğu fonksiyonel kist olmasına rağmen, hastaların yaklaşık % 25' inde fonksiyonel olmayan over neoplazmların olduğu kanıtlanmıştır. Üreme yaş grubunda, bu neoplazmların % 90' ı benignedir ancak postmenopozal hastalar da dahil edildiğinde malignite riski yaklaşık % 25' e çıkmaktadır. Bu nedenle yaşlı hastalarda ve üreme çağındaki hastalarda süreklilik gösteren overyan kitleler özel bir değerlendirme gerektirmektedir. Ne yazık ki, bu kitleler büyük değilse, belirti ve bulgu vermezse fark edilmezler.

Over, çöломik epitel, germ hücreler ve mezenşimden köken alan dokudan oluşur ve bu bileşenlerin herhangi biri neoplastik değişime (iyi huylu veya kötü huylu olabilir) uğrayabilir. Over neoplazmları genellikle köken aldığı hücre tipine göre kategorize edilir. Epitelyal hücre tümörleri, over neoplazmalarının en büyük sınıfını oluşturur.

2.3.2. Overe Ait Neoplastik Kitleler

Benign Neoplastik Lezyonlar

Overlerin en sık görülen benign epitelyal neoplazmları seröz ve müsinöz kistadenomlardır. Benign kistik teratom veya dermoid kist gibi germ hücreli tümörler üreme çağında en sık görülen over neoplazmalarıdır. Stromal hücre tümörleri, daha nadir olarak görülürler (12). Benign kistadenomların boyutları 5 ila 50 cm arasında değişebilir. Benign neoplazmlar kendiliğinden gerilemez, yayılma veya metastaz yapma potansiyeline sahip değildir ancak bazı çalışmalar invaziv kansere veya intraepitelyal neoplaziye dönüşümün varlığını göstermişlerdir.

Seröz Kistadenom

Seröz tümörlerin % 70' i iyi huylu seröz kistadenomlardır; ancak tüm seröz tümörlerin yaklaşık % 10' unda intraepitelyal hücresel değişiklikler vardır ki bu düşük malignite potansiyeline sahip oldukları anlamına gelir. Seröz tümörlerin % 20' sinin ise hem histolojik kriterler hem de klinik davranışları göz önüne alındığında malign potansiyel taşıdıkları gösterilmiştir (12). Seröz kistadenomlar, müsinöz kistadenomlardan daha yaygındır, fakat müsinöz kistadenomlar kadar büyük boyutlara ulaşmazlar. Seröz kistadenomlarda, kist içeriği genellikle berrak ve sarı renktedir. Kist yüzeyi düz, cidarı ince ve çoğunlukla uniloküledir ancak septasyonlar da görülebilir. Bazı seröz tümörlerde küçük parmaklı çıkıntılar kist yüzeyinde karnıbahar benzeri görünüme sebep olabilir. Solid komponentte artma ve geniş nekroz alanları maligniteyi düşündürür. Mikroskopik olarak kist duvarı tuba epiteline benzer şekilde silyalı kolumnar epitel ile döşelidir ve karakteristik olarak papiller implantların dejenerasyonunun bir son ürünü olan küçük kalsifiye granüller görülür ki bunlara 'psammom cisimciği' denir. Bu yapıya fibrozisin eklenmesi halinde kist, kistadenofibrom olarak adlandırılır. Çoğu seröz kistadenom asemptomatik seyreterek ya rutin muayene esnasında ya da başka bir nedenden dolayı yapılan görüntüleme esnasında tesadüfen fark edilir. Tümör boyutu büyükse ya mesane ve bağırsaklara bası semptomlarıyla ya da torsiyon veya rüptürün bir sonucu olarak akut başlangıçlı ağrı ile kendini gösterebilir (21).

Seröz kistadenom tedavisi düşük malign potansiyeli olmasından dolayı cerrahidir. Küçük tümöre sahip genç hastalarda overyan kistektomi fertilitenin korunması için yeterli olabilir ancak büyük tümöre sahip hastalarda tek taraflı ooforektomi yapılabilir. Çocuk arzusu bulunmayan hastalarda gelecekteki ve diğer overdeki malignite riskini ortadan kaldırmak amacıyla iki taraf overin de alınması önerilebilir (12). Eğer hasta cerrahi için uygun bir aday değilse 6 ayda bir yapılan seri ultrasonografi takibine alınmalıdır. Uluslararası overyan tümör analiz grubunun 2012 yılından bu yana devam eden ve yaklaşık 2623 kişinin ortalama 22 aylık takibi ile gerçekleştirdikleri çalışmanın 2017 yılında sunulan ara raporuna göre, bu kişilerde iki yıl içinde malign bir tümör saptama olasılığı % 0,7, torsiyon saptanma olasılığı % 0,4 ve kist rüptürü olasılığı ise % 0,2 olarak tespit edilmiştir (24).

Müsinöz Kistadenom

Müsinöz kistadenom, seröz kistadenomdan sonra overin en sık karşılan 2. tümörüdür. Malignite oranı % 15 olup bu oran seröz tümörlere nazaran düşük bir orandır. Bu kistik tümörler, bazen tüm pelvisi doldurarak karın boşluğuna kadar uzanan büyüklükte olabilir ve makroskopik olarak oval şekilli, şeffaf veya gri kapsüllü, visköz bir akışkan ile dolu tümörlerdir. Papiller yapılar nadiren görülür. Mikroskobide goblet hücrelerinin ağırlıkta olduğu ve bu hücrelerden müsinde zengin içerikli sıvı salgısının yapıldığı görülmüştür. Bu özelliği nedeniyle kist duvar epiteli endoservikal kanalı döşeyen epitele benzemektedir. Kist duvar epitelinin, germinal epitelin basit metaplazisinden kaynaklandığına inanılmaktadır. Bazen tüm diğer bileşenlerinin kaybolduğu bir teratomdan kaynaklanabilir. Nadiren epitelinde müsinöz dönüşümün olduğu bir Brenner tümöründen oluşabilir. Ultrasonografide genellikle multiloküler septasyonlar izlenir.

Seröz kistadenomların çoğu iki taraflı olmasına rağmen müsinöz kistadenomlar genellikle tek taraflı olma eğilimindedir. Bu nedenle çocuk sahibi olmak isteyen kadınlarda, diğer over normal şekil, boyut ve görünümdeyse bu overin cerrahi olarak çıkarılması gerekli değildir.

Seröz karsinom ve seröz borderline tümörlerde bilateral olma olasılığı sırasıyla % 55 ve % 60 iken müsinöz karsinom ve müsinöz bordeline tümörlerin her birinde bu olasılık % 5' düşmektedir. Over tümörlerin bilateral olma olasılıkları tablo 2.3'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Over tümörlerinin iki taraflı olma sıklığı

Tümör Histolojisi (WHO)	İki Taraflı Olma Sıklığı (%)
Seröz kistadenom	12-23
Seröz borderline tümör	55
Seröz karsinom	60
Müsinöz kistadenom	5
Müsinöz borderline tümör	5
Müsinöz karsinom	5
Matür kistik teratom	15
Disgerminom	15
Diğer malign germ hücreli tümörler	1
Granüloza hücreli stromal tümör	5
Metastatik tümörler	70

Benign Brenner Tümör

Brenner tümörleri makroskopik olarak fibromlara benzer ve çoğunlukla belirti vermedikleri için tesadüfen saptanır. Bu tümörler, histolojik olarak mesaneyi döşeyen epitele yani transizyonel hücreli epitele benzeyen hücreleri çevreleyen büyük miktarda stroma ve fibrotik dokuya sahip olmaları nedeniyle solid tümörler olarak tanımlanırlar (12). Brenner tümörü çoğunlukla yaşlı kadınlarda özellikle de müsinöz tümörlerle beraber görülürler, nadirdirler ve tüm over tümörlerinin sadece % 2' sini oluştururlar (25). Çoğunlukla iyi huyludurlar, nadiren malign dönüşüm gösterirler (26). Brenner tümörleri genellikle hormon salgılamazlar ancak son yıllarda birçok vaka postmenopozal endometriyal hiperplazi ile birliktelik göstermiştir ki bu durum bu neoplazmin östrojen salgıladığını düşündürmektedir (21).

Benign Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler, primer germ hücrelerinden köken alır. Her yaştan kadınlarda görülen en yaygın tümördür, matür kistik teratom, dermoid kist veya dermoid tümör olarak da adlandırılırlar. Bu tümörlerin % 80' i üreme çağında görülür. Ortalama görülme yaşı 30'dur. Matür kistik teratomlar ektodermal (deri, kıl folikülleri, yağ bezleri), mezodermal (kas, üriner) ve endodermal kaynaklı (akciğer, gastrointestinal) iyi farklılaşmış dokuları içerebilirler (27). Olguların yaklaşık % 10-17' sinin bilateral olduğu saptanmıştır (28).

Benign kistik teratomlar, karakteristik olarak, saç, diş ve/veya cilt içeren, yağlı, kalın, yapışkan ve çoğu zaman kötü kokulu materyal içeren kistik kitlelerdir. Teratom ve normal over dokusu arasında solid bir çıkıntı (*Rokitansky çıkıntısı*) bulunur. En büyük hücresel farklılaşma bu kavşak bölgesinde bulunur. Bu nedenle bu bölge olgunlaşmamış ya da kötü huylu komponentleri dışlamak için patoloğ tarafından dikkatle incelenmelidir (29).

Dermoid kistler çoğunlukla asemptomatiktir. Kitlenin büyüklüğüne bağılı olarak belirtiler ortaya çıkabilir. Kistin rüptürü sonucu batın boşluğuna yağlı kist içeriğinin dökülmesiyle belirgin bir granümatöz inflamasyon gelişir ki; bu durum kimyasal peritonite neden olur. Bu nedenle yoğun yapışıklıklar oluşabilir ancak; bu durum nadiren meydana gelir. Dermoid kistler, akustik gölgelenme içeren hiperekogen kitle, dermoid mesh olarak da adlandırılan benekli ya da çizgisel hiperekogen alanlar, kistin sıvı içeriğine bağılı olarak değişen sıvı-sıvı seviyeleri ve kalsifikasyonlar gibi karakteristik ultrasonografi görüntülerine sahiptirler. Bu nedenle dermoid kistlerin tanısında ultrasonografi girişimsel herhangi bir işlem yapılmadan tanı koymaya olanak sağlar (30,31). Dermoid kistlerin cerrahi olarak çıkarılmasına kistin boyutuna, hastada belirti oluşturup oluşturmadığına, cerrahi riskine, malignleşme potansiyeline bakılıp karar verilmelidir. Torsiyon, rüptür gibi durumlar acil cerrahi gerektirir. Bu kistlerin yaklaşık % 10 ila % 20' si iki overi de tutar bu nedenle cerrahi esnasında diğeri overi kontrol etmek gereklidir.

Monodermal iyi özelleşmiş teratomlar, baskın bir histolojik hücre tipinden oluşan dikkate değer bir teratom çeşididir. Hastalar, olgun tiroid dokusundan oluşan struma ovarinin, tiroid hormonlarını salgılaması nedeniyle kliniğe hipertiroidi ile başvurabilir. Struma ovarii overyan teratomların % 2,7' sini oluşturur, çoğunlukla matür kistik

teratomlarla, nadiren de kistadenomlarla ilişkilidir (27). Genellikle sağ overde saptanan ve tek taraflı olma eğilimli olan bu kitlenin boyutu nadiren 10 cm'in üzerine çıkar. Ancak bu teratomların 20 cm'e varan boyutlara ulaştığı da bildirilmiştir (32).

Benign Stromal Hücre Tümörleri

Stromal hücreli tümörler genellikle gelişmekte olan gonaddaki iyi özelleşmiş seks kord stromadan köken alan solid tümörlerdir. Overyan seks kord-stromal neoplazmları fibromlar, fibrotekomlar, granüloza hücre neoplazmaları, sertoli veya sertoli-leydig hücre neoplazmaları ve ginandroblastoma gibi çeşitli histolojik alt tiplere ayrılır (33, 34).

Bu tümörler fibroblastik hücre farklılaşması gibi çeşitli morfolojik özellikler gösterebilir, epitelyal olmayan farklılaşma (örneğin kıkırdak ya da iskelet kası) veya epitelyal farklılaşma alanları (heterolog elementler) içerebilirler. Bunun nedeni, bu neoplazmların köken aldığı hücre grubunun hala çeşitli hücrelere farklılaşma kapasitesine sahip olmasıdır. Bu tümörlerin çoğu overyan hücre grubundan oluşur. Ancak testis (sertoli hücresi), over ve testiküler hücrelerin her ikisinden de (ginandroblastoma) oluşabilir. Sadece kadın genital hücrelerinden oluşursa granüloza-teka hücreli tümör, sadece erkek genital hücrelerinden oluşursa sertoli-leydig hücreli tümör olarak adlandırılırlar. Her iki tümör de hormon salgılayan tümörlerdir. Bu nedenle fonksiyonel tümör olarak sınıflandırılırlar. Granüloza-teka hücreli tümör östrojen salgılar, sertoli-leydig hücreli tümörler ise androjen salgılar. Bu nedenle, özellikle bir adneksiyal kitlenin varlığına, anormal uterin kanama, endometriyal hiperplazi veya karsinom, çocukta erken ergenlik gibi östrojen fazlalığını işaret eden durumlar veya virilizasyon, hirsütizm gibi androjen fazlalığını gösteren durumlar eşlik ediyorsa bu hastalarda fonksiyonel seks kord stromal tümörlerden şüphe edilmelidir (35,36).

Overyan seks kord stromal tümörler bölgesel yayılım gösterirler ve genellikle epitelyal tümörlerin aksine erken tanı alırlar, lenf düğümlerine nadiren metastaz yaparlar (37, 38). Bu tümörler çocukluk çağı da dahil olmak üzere tüm yaş gruplarında eşit sıklıkta görülürler (12).

Tablo 2.4: Seks kord stromal tümörlerin sınıflandırılması ve özellikleri

Tümör Tipi	Sıklık (%)	Geliş Belirtisi	Bilateral (%)	Eşlik Eden Durumlar
Fibroma	70	Kitle	8	Meigs ve Gorlin sendromları
Tekoma-Fibrotekoma	17	Postmenopozal kanama, kitle	3	Endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser (% 20)
Granüloza Hücreli Tümör (Yetişkin)	7	Postmenopozal kanama, kitle	9	Endometriyal hiperplazi, endometriyal kanser (% 7)
Granüloza Hücreli Tümör (Jüvenil)	<1	Anormal kanama, Erken puberte	1-2	Olier hastalığı, Maffucci sendromu
Sertoli-Leydig Hücreli Tümör	3	Virilizasyon (% 38), amenore, anormal kanama	1-2	-

Fibromlar, seks kord stromal tümörlerinin en yaygın olanlarıdır. Saf fibromlar, çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülen, genellikle tek taraflı, solid ve iyi huylu neoplazmlardır. Hormonal olarak aktif değildirler. Ultrasonografide bir fibroma, hiper veya hipoekoik alanlara sahip, kalsifiye ve/veya kistik dejenerasyon gösteren bir kitle olarak görünebilir. Vakaların % 10-15' inde batında sıvı birikimi yani asit görülür, hidrotoraks genelde büyük kitlelerde ve vakaların % 1' inde görülür (39). Overdeki fibroma asit ve/veya plevral efüzyonun eşlik etmesi Meigs sendromu olarak adlandırılır (40). Sıvı birikimi muhtemelen kılcal damarlardan geçirgenliği artıran vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi maddelerle ilişkilidir (41, 42). Fibromun çıkarılması, asit ve hidrotoraksın gerilemesine neden olur (43). Artmış serum kanser antijen 125 (CA125) düzeyleri ile ilişkili birkaç Meigs sendromu vakası bildirilmiştir (44). Bu nedenle, ne asit ne plevral efüzyon ne de artmış CA125 düzeyleri, pelvik kitlesi olan bir kadında ileri evre epitelyal over karsinomunun bir göstergesidir.

Bazal hücreli deri kanserleri ile overyan fibromların birliktelik göstermesi, nevoid bazal hücreli karsinom sendromu veya Gorlin sendromu olarak adlandırılır. Ayrıca odontojenik keratokistler, beyin neoplazmları ve mezenterik kistleri içeren başka bulgular da eşlik edebilir. Gorlin sendromu, otozomal dominant olarak kalıtılır. Gorlin sendromundan sorumlu gen 9. Kromozom üzerindeki PTCH1 genidir. Bu genin overyan fibromların gelişimi ile ilişkili olup olmadığı ise belirsizdir (45).

Overin Malign Neoplastik Lezyonları

Over kanseri kadınlarda en sık görülen 7. kanserdir ve gelişmiş ülkelerde görülme sıklığı artmaktadır. Bir kadının over kanserine yakalanma ihtimali yaşla birlikte artar (46). Bu hastalığın mortalite oranı, genelde ileri evrelerde tanı alması nedeniyle tüm jinekolojik kanserlerden daha yüksektir (12). Over kanserinde sağ kalım tanı esnasındaki tümör evresine bağlıdır, evre 1 hastalıkta tanı alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı % 90'ın üzerindedir. Bu oran bölgesel yayılım gösteren hastalık için yaklaşık % 75 ile % 80'e, uzak metastaz yapmış hastalıkta ise % 25'e düşmektedir (47).

Over kanseri aslında çoklu histolojik alt tiplere sahip heterojen bir grup neoplazmdan oluşur. Bu heterojenite over kanserinin taranması aşamasında sonuçları etkileyebilir. Over malignitelerinin çoğunluğunu seröz, müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli tümörlerin dahil olduğu epitelyal tümörler oluşturur, geri kalan kısım, germ hücrelerinden ve diğer dokulardan kaynaklanır (48). Borderline veya "düşük malignite potansiyeli olan kistadenomlar" olarak bilinen bir epitelyal tümör grubu daha iyi prognoza sahiptir. Bir diğer epitelyal tümör alt grubu olan benign kistadenomlar düşük de olsa malign dönüşüm ihtimaline sahiptir.

Over kanserinin oluşumunda 2 hipotez ortaya atılmıştır. Bunlardan ilki tekrarlanan ovülasyondur. Her ovülasyon over epitelinde küçük bir travma ile sonuçlanır ve bu da malign dönüşüme neden olabilir (49). Bu hipotez, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik veya laktasyonla ovülasyonun periyodik olarak baskılandığı kadınlarda, epitelyal over kanseri insidansının daha düşük olduğu gözleminden kaynaklanmaktadır. İkinci hipotez ise overin gonadotropinlere maruz kalmasının bir sonucu olarak yüksek östrojen seviyelerinin kanserojen olabileceğine dayanır. Bu hipotez, over tümörlerinin gonadotropin reseptörleri içermesi nedeniyle ortaya atılmıştır (50). Gonadotropik hipoteze göre, birden fazla gebelik öyküsü olan kadınlar, epitelyal over kanseri için artmış risk altında olmalıdırlar çünkü reproduktif dönemde daha yüksek seviyelerde

gonadotropinlere sahiptirler. Buna rağmen kanıtlar, birden fazla gebelik öyküsünün azalmış bir epitelyal over kanseri riski ile ilişkili olduğunu göstermektedir (51, 52).

Risk Faktörleri

Over kanseri için yüksek risk altında olan kadınların belirlenmesi, tarama stratejilerinden en fazla yararlanacak bir grubu tanımlamaya yardımcı olur. Over kanseri için bilinen risk faktörleri arasında yaş, genetik, endokrin ve üreme gibi bazı etkenler bulunur ki bazı çevresel faktörlerin de riski artırdığı kanıtlanmıştır. Epitelyal over, tubal ve peritoneal karsinom sıklığı yaşla birlikte artmaktadır. Yapılan çalışmalarda epitelyal over kanseri riskinin, 50 yaşından küçük kadınlar için her yıl yaklaşık % 2, 50 yaşından büyük kadınlar için ise her yıl % 11 arttığı gösterilmiştir (53). Erken adet görmek (< 12 yaş) artmış epitelyal over kanseri riski ile ilişkilendirilmesine rağmen bazı çalışmalar bunu desteklememektedir. Ancak geç menopoza giren (> 52 yaş) kadınlarla, 45 yaşından önce menopoza giren kadınların karşılaştırıldığı bir çalışmada, geç menopoza giren kadınlardaki epitelyal over kanserine yakalanma riski, istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olarak saptanmıştır (54, 55). Daha önce hiç gebe kalmamış olmak over kanserini artıran bir diğer risk faktörüdür (56). Miada kadar gelmiş her gebelik over kanseri riskini % 8 azaltmıştır (54). Bazı veriler, multiparitenin fallop tüpü karsinom riskini de azaltabileceğini düşündürmektedir (57). Spontan ya da indüklenmiş düşüklerin ise over kanserinden koruyucu bir etkisi yoktur (58, 54).

İnfertilite epitelyal over kanseri için bir risk faktörüdür, ancak infertilite tedavisi over kanseri riskini bağımsız olarak artırmaz (56).

Endometriozisin epitelyal over kanserinin bazı histolojik alt tipleriyle ilişkili olduğu kanıtlanmıştır. Endometriozis öyküsü bulunan ve epitelyal over kanseri tanısı alan 8000 kadının sonuçlarının incelendiği bir meta-analizde, endometriozis ile berrak hücreli kanser, endometrioid kanser ve düşük dereceli seröz karsinom arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Ancak yüksek dereceli seröz karsinomlarla ya da müsinöz karsinomlarla arasındaki ilişki anlamlı değildir (60). Bir literatür taraması endometriozisin malign dönüşüm riskinin % 2,5 olduğunu ortaya koymuştur (61).

Polikistik over sendromu olan kadınların over kanseri için yüksek risk altında olduğu gösterilmiştir (62).

Menopoz sonrası hormon tedavisinin epitelyal over kanseri ile ilişkisi net değildir ancak; gözleme dayalı çalışmalarda hormon replasman tedavisinin over kanseri riskinde küçük fakat anlamlı bir artışa sebep olduğu gösterilmiş ve bu riskin östrojen progesteron tedavisiyle karşılaştırıldığında, tek başına östrojen içeren tedavilerde daha yüksek olduğu ortaya konmuştur (63, 64, 65).

Rahim içi aracın tipinin belirtilmediği bir çalışmada, rahim içi araç kullanımı ile artmış over kanseri riski arasında ilişki olduğu gösterilmiş, buna karşılık menoraği tedavisi için günlük 20 mcg levonorgestrel salgılayan rahim içi araç kullanılarak 30-49 yaş arası 30.000'den fazla kadının tarandığı bir başka çalışmada ise over kanseri riskinin azaldığı bildirilmiştir (66, 67).

Over kanseri için bilinen en güçlü risk faktörü aile öyküsüdür (68). Over kanseri vakalarının dörtte birinde genetik mutasyonların var olduğu tahmin edilmektedir (69, 70). BRCA1 ve BRCA2 olmak üzere çeşitli over kanseri sensivite genleri tanımlanmıştır. Ancak BRIP1, RAD51C, RAD51D ve yanlış uyum onarım genleri (Lynch sendromu) de rol oynamaktadır (71, 72).

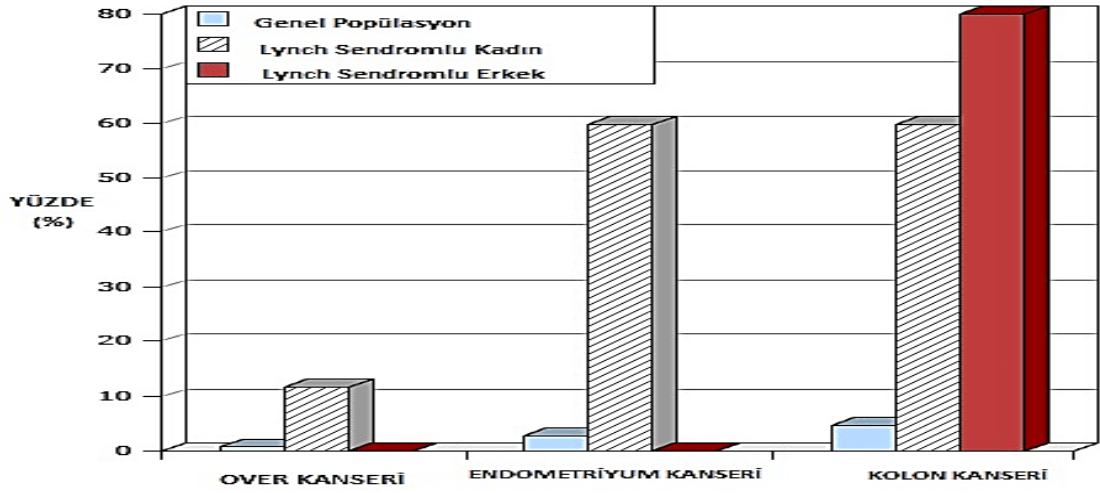
BRCA gen mutasyon taşıyıcıları için over ve meme kanseri riski artmıştır. Yaşam boyunca over kanserine yakalanma riski BRCA1 mutasyon taşıyıcıları için % 35-46, BRCA2 mutasyon taşıyıcıları için % 13-23 arasındadır (80). BRCA1 gen mutasyonunu taşıyan kadınlar, tipik olarak, diğer kadınlara göre daha erken yaşta over kanseri tanısı alır ki ortalama tanı yaşı 50'dir. BRCA2 mutasyonuna sahip kadınlar ise over kanseri tanısını genel popülasyona benzer şekilde ortalama 60 yaşında alırlar (81, 82). BRCA taşıyıcıları ile genel popülasyon karşılaştırıldığında over kanserinin tanı esnasındaki evresi benzerdir; hastaların yaklaşık % 70' i evre III veya IV hastalığa sahipken başvurmaktadır. BRCA1 ve 2 mutasyonuna sahip hastalarda en sık görülen over kanseri histolojik fenotipi seröz adenokarsinom olmakla birlikte, müsinöz ve borderline tümörler nadiren görülür (70, 83).

Bir BRCA gen mutasyonuna sahip olmak, fallop tüpü ve peritoneal karsinom için en önemli risk faktörüdür. BRCA mutasyon taşıyıcıları nadiren (yaşam boyu insidansı % 0,6'dır) primer tubal kanser tanısı alır. Primer fallop tüpü kanseri olan kadınların % 16 ila % 43'ünde özellikle BRCA1 olmak üzere BRCA mutasyonları tanımlanmıştır (84, 85). BRCA mutasyonları olan 846 hastayı kapsayan beş çalışmanın gözden geçirilmesi sonucunda; riski azaltmak için profilaktik bilateral salpingo-ooferektomi yapılan

hastaların % 1,7'sinde periton kanseri saptanmıştır (86). Daha sonra, 1045 hastayı kapsayan geniş bir prospektif çalışma, BRCA mutasyon taşıyıcılarında, bilateral salphingooferektomiden 20 yıl sonra dahi % 4,3 kümülatif peritoneal karsinom insidansı olduğunu göstermiştir. Bu risk BRCA1 mutasyonuna sahip olan hastalarda daha yüksek olarak saptanmakla birlikte birkaç vakada BRCA2 mutasyonu da tespit edilmiştir (87).

BRCA1 ve BRCA2 dışında BRIP1, RAD51C, RAD51D, PALB2 ve BARD1 gen mutasyonları, over kanseri olan kadınlarda, genel popülasyona göre daha sık görülmüştür (72). Daha yüksek genetik geçişe sahip BRCA1 ve BRCA2 genlerine kıyasla, BRIP1 mutasyonu için yaşam boyu over kanserine yakalanma riski % 5,8, RAD51C için % 5,2, RAD51D için % 12' dir (72, 73).

Lynch sendromu (herediter nonpoliposis kolorektal kanser [HNPCC]) kolon kanserinin yanı sıra endometriyal, over, ürogenital ve diğer gastrointestinal kanserlerle de ilişkilidir (88). Kolorektal kanserler, Lynch sendromunun karakteristik özelliğidir ancak; endometriyum kanseri de sıklıkla eşlik eder; endometriyum kanseri % 70' e varan oranla Lynch sendromunda 2. en sık görülen malignitedir. Buna ek olarak Lynch sendromlu kadınlarda yaşam boyu over kanserine yakalanma riski % 3-14' tür. Bu genel popülasyondaki % 1,5 olan riskle karşılaştırıldığında, Lynch sendromuna sahip kadınlarda, over kanserinin görülme sıklığının da arttığı söylenebilir (89, 90). Lynch sendromlu kadınlar, over kanserlerine sahip tüm kadınların % 1' ini oluştururlar (91). Lynch sendromlu kadınlarda over kanserinin histolojik tipi epitelyal papiller seröz karsinomdur ancak; endometrioid, müsinöz ve berrak hücreli karsinomlar dahil olmak üzere diğer tipler de bildirilmiştir. Vaka kontrol çalışmalarından elde edilen verilerde, Lynch sendromlu kadınların evre I veya II hastalığa sahip olma olasılığının genel popülasyona göre daha fazla olduğu gösterilmiş, bununla birlikte beş yıllık genel sağ kalım oranlarında bir fark olmadığı ortaya konulmuştur (92, 93).



Şekil 2.4: Lynch sendromunda sık görülen kanserlerin dağılımı

Sigara içmenin (bırakılmış dahi olsa) müsinöz over kanserine yakalanma riskini hafifçe artırdığı ancak seröz over kanserine yakalanma riskini artırmadığı sistematik bir derlemede ortaya konulmuştur (74).

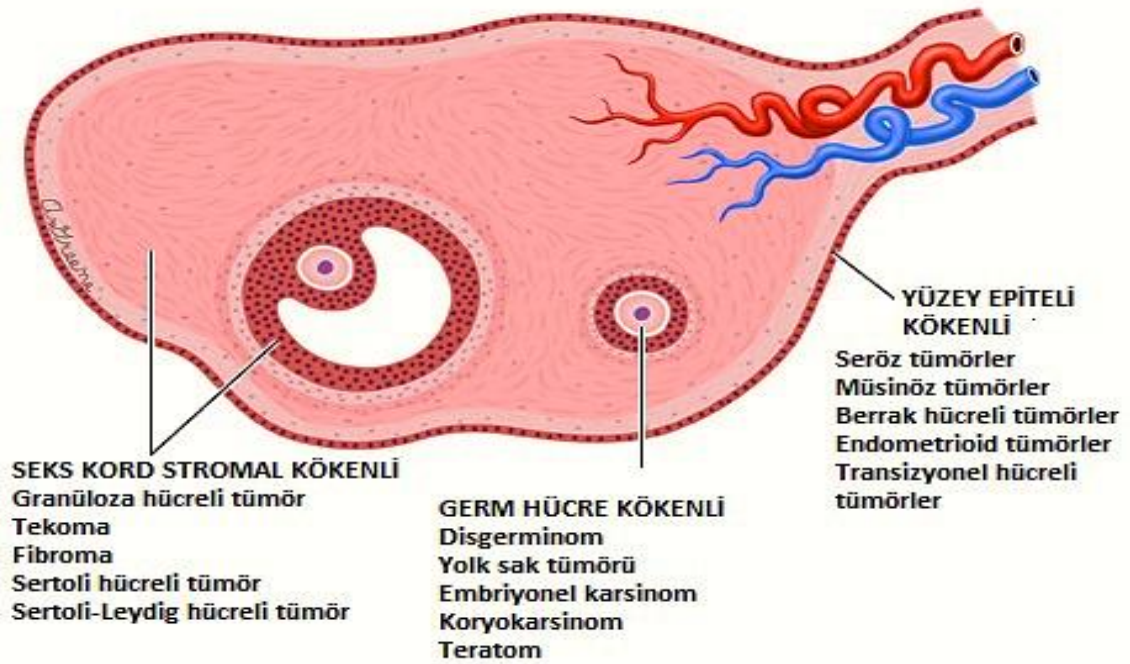
Bazı gözlemsel çalışmalar perine bölgesine uygulanan pudranın riski artırdığını söylese de mevcut kanıtlara dayanarak, talk pudranın over kanseri riskini artırdığı net olarak görülmemektedir. Talk pudra ve over kanseri arasındaki olası ilişki, talkın yapısı itibarıyla kanserojen olduğu bilinen asbeste benzerliği ile açıklanabilir. Ayrıca yıllar önce talk pudrası asbest ile kontamine olmuştur. Ayrıca yapılan 18 kohort çalışmanın değerlendirildiği bir meta-analizde asbest maruziyetinin epitelyal over kanseri riskini önemli ölçüde artırdığı kanıtlanmıştır (75).

Uzun yıllar beslenmenin over kanseri üzerindeki etkisi araştırılmış, neticede hayvansal kaynaklı yağlardan zengin beslenme alışkanlığına sahip kadınlarda, epitelyal over kanseri riski artmış olarak bulunmuştur (76). Buna rağmen süt ve süt ürünleri ile ilgili yeterli kanıt bulunamamıştır (77). Yedi çalışmanın derlendiği bir meta analizde, yüksek soya alımının epitelyal over kanseri riskini azalttığı saptanmıştır (78). Ayrıca D vitamini desteği ile over kanseri arasında bir ilişki bulunamamıştır (79). Fiziksel aktivite ve over kanseri riski arasında açık bir ilişki yoktur ancak yüksek vücut kitle indeksinin over kanseri riskini artırdığı aşîkârdır (94, 95). Alkol kullanımı ile over kanserinin ilişkisi gösterilememiştir (96).

Oral kontraseptiflerin her beş yıllık kullanımının yaşam boyunca over kanserine yakalanma riskini % 20 düşürdüğü kanıtlanmıştır. Ancak bu düşüş müsinöz tümörler için daha az geçerlilik göstermektedir (97). Bazı çalışmalar oral kontraseptif kullanımının fallop tüpü karsinomu riskini de azalttığını düşündürmektedir (57). Bunların yanı sıra çocuk doğurmuş olmak, 12 aydan fazla emzirmek, tubal ligasyon, salpingooferektomi, histerektomi over kanseri riskini azaltan diğer faktörlerdir.

Histolojik Sınıflandırma ve Evreleme

Over kanserleri tıpkı overin iyi huylu neoplazmları gibi hücre kökenine göre adlandırılırlar. Malign epitelyal hücre tümörleri en sık görülen tiptir ve over yüzey epiteliinden köken alır. Malign germ hücreli tümörler 2.sıklıkta görülen tümörlerdir ve daha çok genç kadınlarda ortaya çıkar. Germ hücre tümörleri histolojik olarak embriyonik olmayan yapılar içerebilir ve embriyonik üç katmana ait yapılardan oluşabilir. Seks kord stromal tümörler ise 3.sıklıkta görülen over tümörleridir. Testis veya overdeki germ hücreleri dışındaki mezenkimden köken alırlar. Steroid hormon salgısı yapabilirler. Lipoid hücre tümörleri son derece nadir karşılaşılan tümörlerdir, histolojik olarak adrenal beze benzerler. Gonadoblastom germ hücre ve seks kord stromal elemanlarını içerir, genelde disgenetik gonadada meydana gelir. Overin metastatik kanserleri gastrointestinal sistemden (krukenberg), memeden, endometriyumdan kaynaklı olabilir.



Şekil 2.5: Over tümörlerinin hücresel kökenleri

Malın Epitelial Over Neoplazmları

Malın overyan tümörlerin % 85 - 90' ını epitelial tümörler oluşturur. Bu grup overin yüzey epitelinden yani çölomik epitelden köken alır ve kendi içinde 5 histolojik türe ayrılırlar. Yüksek dereceli seröz karsinomlar, epitelial tümörlerin % 70-80' ini, müsinöz kistadenokarsinomlar % 3' ünü, endometrioid karsinomlar % 10' unu, düşük dereceli seröz karsinomlar % 17' sini ve berrak hücreli karsinomlar % 6' sını oluşturur (21, 98).

Bu tümörlerin yönetimi, büyük ölçüde, tümör derecesi ve evre gibi faktörlere bağlıdır. Bununla birlikte, bu tümörleri doğru bir şekilde sınıflandırmak önemlidir, çünkü her biri farklı epidemiyolojik ve genetik risk faktörlerine sahiptir ve her birinin öncü lezyonları, yayılım karakterleri, moleküler biyolojileri, tedaviye yanıtları ve prognozları birbirinden farklıdır (99, 100). Yüksek dereceli seröz karsinoma ve düşük dereceli seröz karsinomanın birbirinden farklı moleküler patogenezi olması nedeniyle temelde farklı neoplazmalar olduğu kabul edilmektedir (101, 102). Buna ek olarak bazı moleküler çalışmalar uzun zamandır ayrı bir subtip olarak tanımlanan transizyonel hücreli karsinomun da seröz karsinomun bir alt kümesi olduğunu ortaya koymuştur.

Yüksek Dereceli Seröz Karsinomlar

Yüksek dereceli seröz karsinom en yaygın over kanseri tipidir ve tüm malın overyan neoplazmların yaklaşık % 70 ila % 80' ini oluşturur. Hastaların tanı aldığı yaş aralığı 45 ila 65 olmakla birlikte, bu kanserin ortalama tanı yaşı 57' dir (103). Yüksek dereceli seröz karsinomların çoğu ileri evrede (evre III veya IV) teşhis edilir ve genel olarak kötü bir prognoza sahiptir. Tanı esnasında over ile sınırlı tümör (< % 10) nadirdir (104). Yüksek dereceli seröz karsinomlar mikroskopik düzeylerden 20 cm çapa kadar genişleyebilir. Tümörün dış yüzeyi pürüzsüz olabilir veya frajil yüzey papillalarına sahip olabilir. Tipik olarak seröz veya hemorajik sıvı ile dolu, yumuşak papiller çıkıntıları mevcut olan, kistik ve multiloküle kitlelerdir, yumuşak ya da sert solid alanlar içerebilirler. Hemorajik ve nekroze alanlar sıklıkla mevcuttur. Metastazlar genellikle periton ve omentum boyunca bulunur. Bunlar genellikle değişen boyutlardaki sert nodüllerdir, birleşip daha büyük boyutlara ulaşarak omental kek oluşumuna neden olabilirler. Bununla birlikte vakaların % 25' ine varan oranlarda omentum normal görünebilir, ancak bu vakalarda patolojik inceleme sonucunda omentumda mikroskopik boyutlarda tümör izlenmiştir. Yüksek dereceli seröz karsinomlar karmaşık papiller,

glandüler, mikrokistik ve sert solid alanlar içerebilirler, bu tümörler normal stromayı infiltre eder, yok eder ve/veya değiştirir. Psammoma cisimleri görülebilir ancak yüksek dereceli karsinomların en önemli özelliği belirgin mitotik aktiviteye sahip sitolojik atipidir. Atipik nükleuslar, normal nükleusun 3 katı veya daha fazla büyüklükte ve hiperkromatik olarak izlenir. Tümörde dev hücreler yaygındır. Mitotik oran genellikle çok yüksektir, incelenen 10 alanda (HPF) ≥ 12 mitozun görülmesi yüksek dereceli seröz karsinomlar için yüksek mitotik oran olarak tanımlanmıştır (105, 106). İmmünohistokimyasal olarak, yüksek dereceli seröz karsinomlar p53 ve p16'yı güçlü ve yaygın bir şekilde eksprese eder, ayrıca çoğu durumda WT-1, östrojen reseptörü ve PAX-8'i de eksprese eder. HNF-1 beta ve kalretinin eksprese etmez ve yüksek Ki67 proliferatif indeksine sahiptir (107, 108).

Moleküler çalışmalarla, yüksek dereceli seröz karsinomaya sahip kadınların % 10'unda BRCA1 veya BRCA2 mutasyonları saptanmıştır (109). Hastaların yaklaşık % 50-80'inin, BRCA mutasyon durumundan bağımsız olarak p53 mutasyonuna sahip olduğu ortaya konulmuştur (107, 110). PTEN ve PI3CA'daki mutasyonlar da bildirilmiştir, ancak bu mutasyonlar genellikle % 10' un altındadır.

Düşük Dereceli Seröz Karsinom

Yüksek dereceli seröz karsinomun aksine, düşük dereceli seröz over karsinomu nadirdir ve tüm over karsinomu vakalarının % 5' inden azını oluşturur (111). Yüksek dereceli seröz karsinomlar gibi, düşük dereceli seröz karsinomlar da tipik olarak ileri evrede teşhis edilir ve uzun süreli prognoz kötüdür. Bununla birlikte, bu neoplazmlar yüksek dereceli seröz karsinomlardan farklı olarak yavaş büyüyen ve platin bazlı kemoterapiye nispeten direnç gösteren tümörlerdir (112, 113). Bu tümörler genellikle noninvaziv seröz borderline tümörlerle birlikte bulunur. Borderline seröz tümörler düşük dereceli tümörlerden daha yaygındır ve muhtemelen düşük dereceli seröz karsinomlar, borderline seröz neoplazmın ilerlemesi sonucu meydana gelmektedir.

Makroskopik olarak genellikle yüksek dereceli seröz tümörlerden veya seröz borderline neoplazmlardan ayırt edilemez ancak yüksek dereceli seröz tümörlere göre daha az hemoraji ve nekroz alanları içerir. Ekstra overyan implantlar, stromal reaksiyon ve bol psammom cisimciği içermesi nedeniyle sert ve dayanıklıdır. Mikroskopide nükleer tekdüzelik, mitoz sayısının 10 inceleme alanı başına 12' den küçük olması ve çok sayıda psammom cisimciği içeren hyalinize stromaya sahip olması ile yüksek dereceli seröz

karsinomdan, stromal invazyonun bulunmasıyla da borderline tümörlerden ayrılır. Bu tümörler immünohistokimyasal olarak düşük Ki67 oranlarına sahip olmakla beraber p53 ekspresyonu değişken (zayıf ya da aşırı) olabilir. Düşük dereceli seröz tümörler, WT-1, östrojen ve progesteron reseptörü eksprese ederken HNF-1 beta ve kalretinin eksprese etmezler.

Düşük dereceli seröz tümörler ile borderline seröz tümörler, yüksek dereceli seröz karsinomlardan farklı olarak p53 veya BRCA1 ve 2 mutasyonlarından ziyade BRAF ve KRAS gibi mutasyonları içerirler (101). Bu bulgular, seröz karsinogenezde iki yolun olduğunu düşündürmüştür. Birinci yol p53' teki mutasyonların önemli bir rol oynadığı yüksek dereceli seröz karsinomlar için tipiktir. İkinci yol KRAS ve BRAF'ın önemli bir rol oynadığı düşük dereceli seröz neoplazmlar için tipiktir. KRAS ve BRAF mutasyonlarının seröz borderline tümörlerde de izlenmesi, borderline tümörlerin düşük dereceli seröz karsinomların öncü lezyonu olduğunu ve düşük dereceli seröz karsinomların da yüksek dereceli seröz karsinoma ilerlemesinin bu moleküler farklılık nedeniyle mümkün olmayacağını düşündürmüştür (114).

Endometrioid Karsinom

Endometrioid karsinomlar tüm over karsinomlarının yaklaşık % 10' unu oluşturur. Endometrioid karsinom en sık 50' li yaşlarda tanı alır ve ortalama tanı yaşı 56' dır (115, 116). Endometrioid karsinomlar seröz karsinomlardan farklı olarak sıklıkla erken evrede tanı alır. Ayrıca düşük dereceli seröz veya berrak hücreli karsinomların aksine nispeten kemoterapiye duyarlıdırlar. Bundan dolayı bu hastalar çok daha iyi prognoza sahiptirler.

Primer overyan endometrioid adenokarsinom tipik olarak düşük derecelidir. Bununla birlikte, yüksek dereceli endometrioid karsinomlar, yüksek dereceli seröz karsinomlardan morfolojik ve moleküler olarak ayırt edilemez. İmmünohistokimyasal ve genetik çalışmalar yüksek dereceli endometrioid karsinomun ayrı bir tümör tipi olmadığını, yüksek dereceli seröz karsinomun bir alt tipi olduğunu düşündürmektedir. Hastaların % 42' sinde pelvik veya overyan endometrioze varlığının kanıtlanması bu tümörlerin endometrioze ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir (117, 118). Bu vakaların % 15-20' sinde eş zamanlı endometriyum kanseri de mevcuttur. Eşzamanlı bir endometriyal karsinomun varlığında overdeki lezyonun metastaz olma ihtimali oldukça yüksektir, ancak overden endometriyuma metastaz ve eşzamanlı over ve endometriyal kanserine yakalanmış olma ihtimalleri de göz ardı edilmemelidir (119).

Bu tümörler makroskopik olarak genellikle düzgün yüzeyle, kistik veya solid alanlar içerebilen oldukça fragil, hemoraji ve nekroz alanları içeren oluşumlardır. Histolojik olarak düşük dereceli endometrioid karsinom endometriyum kanserine benzer, karmaşık glandüler, kribriform ve/veya villoglandüler bir yapıya sahiptir. Glandlar tipik olarak, ince eozinofilik sitoplazmalı ve düşük-orta derecede atipik çekirdeklere sahip olan hücrelerle kaplıdır. Eğer yüksek nükleer dereceli hücreler tespit edilirse, yüksek dereceli seröz karsinom teşhisi düşünülmelidir. Endometrioid tümörler immunohistokimyasal olarak da endometriyum kanserine benzer. Bu neoplazm, vimentin, östrojen reseptörü, progesteron reseptörü, PAX-8 ve CA125'i eksprese eder; p16 ve p53 ekspresyonu ya hiç yoktur ya da bazı odaklarda yer yer mevcuttur. WT-1, kalretinin ve inhibin eksprese etmezler. Yüksek dereceli endometrioid karsinomlar p53, p16 ve WT-1'in yaygın ve güçlü ekspresyonuna sahip olmalarıyla da yüksek dereceli seröz karsinomların bir alt tipi olduğunu düşündürmektedir ancak bu konu tartışmalıdır.

Overin endometrioid karsinomunda çeşitli gen mutasyonları tanımlanmıştır. CTNNB-1 (beta-katenin) ve PTEN genlerindeki somatik mutasyon en sık görülen genetik anormalliklerdir. Tümör baskılayıcı olarak davranan büyük bir multi-protein kompleksinin bir bileşeni olan PIK3CA ve ARID1A genlerindeki mutasyonlar sıklıkla görülür (120, 121, 122). Overin endometrioid karsinomlarda yüksek düzeylerde mikrosatellit instabilitesi saptanmakla beraber bu histopatolojik alt tip Lynch sendromu ile ilişkili olarak da ortaya çıkabilir (123).

Berrak Hücreli Karsinom

Bu tümörler tıpkı endometrioid karsinom gibi sıklıkla erken evrede (evre I veya II) tanı alır ve uzak metastazın olmaması nedeniyle nispeten iyi prognoza sahiptir. Bununla birlikte, berrak hücreli karsinomlar ileri evrede tanı aldıklarında, seröz veya endometrioid karsinomdan daha kötü prognoza sahiptir. Bunun nedeni, berrak hücreli karsinomun, platin bazlı kemoterapiye dirençli olmasıdır (124, 125). Berrak hücreli karsinomlar ayrıca vasküler tromboembolik olaylarla ve paraneoplastik hiperkalsemiyle de ilişkilidir (126, 127). Endometrioid karsinoma benzer şekilde, berrak hücreli karsinom da sıklıkla endometrioizis ile ilişkilidir (128). Ayrıca tubal ligasyonun berrak hücreli karsinom gelişimine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Bunun nedeni, tüplerin bağlanması retrograd menstrüasyonu engelleyip endometrioizis gelişimini önlemesi olabilir (129).

Berrak hücreli karsinomların ortalama büyüklüğü 15 cm'dir. Tümör genellikle kalın duvarlı, sulu veya müsinöz sarımsı sıvı içeriğine ve kalın nodüllere sahip, kist ya da kistlerden oluşur. Özellikle berrak hücreli adenofibrom veya berrak hücreli borderline tümör zemininde ortaya çıkan tümörlerde solid veya bal peteği gibi bir yüzey dikkati çeker. Endometriozis zemininden gelişen tümörler genellikle çikolata-kahverengi sıvı içeriğine sahip olmakla beraber, kist duvarında kalınlaşmış, nodüler çıkıntılar mevcut olabilir. Bu çıkıntılar malign dönüşümün en fazla olduğu alanlardır.

Mikroskopide solid, tubülokistik ve papiller yapılara sahip fibröz stroma içerisindeki berrak sitoplazmalı hücreler görülür ve bu hücrelerin çekirdeği kistin içine ya da lümene doğru çıkıntı yapmıştır ki bu yapılanmaya kabara çivisi (hobnail) görünümü denmektedir. Berrak hücreli karsinomlarda mitotik aktivite diğer epitelyal tümörlere göre daha düşüktür (115, 130)

Berrak hücreli karsinomlar, östrojen reseptörü ve WT-1 eksprese etmezler. Bu tümörler tipik olarak hipoksi ile indüklenebilir faktör 1 alfa (HIF-1 a), glipikan-3 ve hepatosit nükleer faktörü 1-beta (HNF-1 beta) sentezlerler. HNF-1 beta diğer epitelyal over karsinomlarında sentezlenmez, berrak hücreli karsinomların % 82-100' ünde HNF-1 beta pozitifliği olması nedeniyle bu belirteç berrak hücreli karsinomlar için hassas ve özgün bir işaret olarak görünmektedir (131, 132, 133). Berrak hücreli karsinomlarda KRAS, PTEN ve PIK3CA mutasyonlarının varlığı bildirilmiştir (134, 135, 136). Buna ek olarak, endometrioid over karsinomuna benzer şekilde, mikrosatellit instabilite oldukça fazladır ve bu tümörün de Lynch sendromu ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (137, 138, 139). Yine endometrioid karsinoma benzer şekilde, ARID1A mutasyonu da tanımlanmıştır (140).

Müsinöz Karsinom

Müsinöz karsinomlar primer over kanserlerinin % 3-4' ünü oluşturur (141, 144). Bu tümörler sıklıkla, 40' lı yaşların sonunda, 50' li yaşların başında görülür ancak 14 kadar genç yaşta ve 87 kadar ileri yaşta tanı alabilir (145). Overin neredeyse tüm müsinöz karsinomları, evre I' de saptanır. Müsinöz neoplazmlar tüm over neoplazmlarının % 10 ila 15' ini oluştururlar. Yaklaşık % 80' i benign müsinöz kistadenomlar olmakla beraber, geri kalanların çoğu müsinöz borderline tümörlerdir (141, 142, 143).

Bununla birlikte, overde saptanan müsinöz karsinomların çoğu gastrointestinal sistemden kaynaklanan metastazlardır (146). Overin primer müsinöz karsinomu ve

müsinöz borderline tümörler sıklıkla aynı tümörde birlikte görülür. Bu durum primer over müsinöz karsinomlarının müsinöz borderline neoplazmlardan kaynaklandığını düşündürmektedir (141, 145, 147).

Over kaynaklı müsinöz karsinomlar 8 ila 20 cm arasında değişen boyutlarda olabilir ancak 20 cm' den daha büyük ebatlara da ulaşabilir (144). Tipik olarak tek taraflı ve over ile sınırlıdır. Dış yüzey genellikle yüzey tutulumu olmaksızın pürüzsüzdür (141). Over yüzey tutulumu olan, her iki overde de mevcut olan ve over dışında çeşitli anatomik alanlara yayılmış olan müsinöz tümörler genellikle gastrointestinal sistemden metastaz olarak değerlendirilirler (148, 149). Overyan müsinöz karsinomlar, peritoneal yüzeylerde yaygın mukoid kitleler ve jöle kıvamındaki asit varlığıyla karakterize psödomiksoma peritonei olarak adlandırılan hastalıkla beraberlik göstermez. Psödomiksoma peritonei'nin, tarihsel olarak over kaynaklı müsinöz bir neoplazmin rüptüründen kaynaklandığına inanılmasına rağmen, artık apendiksten overe metastaz yapan bir tümörden kaynaklandığı kabul edilmektedir. Psödomiksoma peritonei'ye nadir olarak teratomlardan kaynaklanan müsinöz neoplazmlar yol açabilir, fakat bu kuraldan ziyade bir istisnadır (145, 150, 151).

Overin müsinöz karsinomuna ait hücrelerin çoğunluğunu gastrointestinal sistem hücrelerine benzemekle birlikte bağırsak, endoserviks veya gastrik pilor hücrelerine de benzeyebilirler. Aynı histoloji müsinöz borderline neoplazmlarda da görülmektedir. Bir müsinöz karsinom ve müsinöz borderline neoplazm arasındaki en önemli fark, invazyonun varlığıdır. Bu neoplazmlar genel olarak 3 mm'den veya 10 mm²'den büyük stromal invazyon alanlarıyla karmaşık glandüler bir yapılanma gösterir (145, 152). Müsinöz karsinomlar için iki 'invazyon modeli' tanımlanmıştır: İnfiltratif invazyon ve genişleyici (ekspansif) invazyon. İnfiltratif tipte invazyon; desmoplastik stromal reaksiyonla birlikte stromaya infiltre olan bezler, hücre kümeleri veya hücreler şeklindedir ve bariz yıkıcı stromal invazyon vardır. İnfiltratif invazyona sahip tümörler daha kötü prognoza sahiptir. Buna karşılık, genişleyici invazyon modeli belirgin stromal invazyon göstermez, ancak çok sayıda bezin oluşturduğu karmaşık bir yapıya sahiptir. Bu nedenle bazı uzmanlar tarafından “noninvaziv karsinom” olarak da adlandırılmıştır (144). Müsinöz neoplazmın genişlemeci invazyon modeline sahip tümörleri, gerçekten invaziv olmayan karsinomlar olduğu fikrini destekleyerek daha iyi prognoz ile ilişkilendirilmiştir.

Müsinöz karsinomlar, CK7 ekspresyonuna ek olarak CK20 ve CDX2 dahil olmak üzere sıklıkla gastrointestinal belirteçlerini eksprese eder (153, 154). Bu tümörler bazen

p16 eksprese edilebilirler ancak genellikle östrojen ve progesteron reseptörü, WT-1 ve CA125 eksprese etmezler (155, 156). Bu nedenle, immünohistokimya, overdeki bir müsinöz neoplazmin overin primer tümörü veya metastatik lezyonu olup olmadığı hakkında yardımcı olmaz.

Over müsinöz karsinomların % 75' inden fazlası KRAS mutasyonuna sahiptir (157, 158). Aynı KRAS mutasyonları müsinöz kistadenomlarda ve müsinöz borderline neoplazmlarda da görülür, bu da müsinöz kistadenomların borderline neoplazma, borderline neoplazmların da müsinöz karsinoma ilerleme modeline destek verir (159, 160, 161). Ayrıca, overyan müsinöz karsinomlar, köken aldığı doku türünden bağımsız olarak karakteristiği olan MUC2, MUC3 ve MUC17 gibi birkaç müsin genini eksprese eder (161).

Transizyonel Hücreli Karsinom

Transizyonel hücreli karsinom histolojik olarak ürotelyuma benzeyen epitelyal elementlerden oluşan bir neoplazmdır (162, 163). Transizyonel hücreli karsinomların, malign Brenner tümörlerinin örnekleri olduğuna inanılmaktaydı. Bununla birlikte, moleküler ve immünohistokimyasal veriler, daha önce transizyonel hücre karsinomları olarak sınıflandırılan neoplazmların, yüksek dereceli seröz karsinom ile aynı immünofenotip ve genetik mutasyonlara sahip olduğunu göstermiştir (162,164, 165). Bu nedenle, şu anda transizyonel hücreli karsinomun, epitelinin morfolojik olarak malign ürotelyuma benzediği bir yüksek dereceli seröz karsinomun alt kümesi olduğuna inanılmaktadır.

Karsinosarkom

Malign mikst müllerian tümör olarak da adlandırılan karsinosarkom, over karsinomlarının % 2 ila % 7,5' unu oluşturur ve ortalama görülme yaşı 75' tir (115). Bu tümörler oldukça büyük ebatlara ulaşır genellikle ileri evrede tanı alırlar. Bol miktarda kanama ve nekroz alanları içerirler. Histolojide tipik olarak malign epitelyal hücrelerle stromal elemanların homojen dağılımı dikkati çeker. Diğer alt tipler bildirilmiş olmasına rağmen, malign epitelyal bileşenler en çok yüksek dereceli seröz karsinoma benzer hücrelerdir. Malign stromal bileşenler ise genellikle belirgin nükleer atipi ve yüksek mitotik indekse sahip, hiperkromatik işsi hücreler içerir. Kıkırdak, osteoid ve rabdomiyoblastlar gibi heterojen bileşenler de sıklıkla görülmektedir. Over karsinosarkomlarının çoğunluğu monoklonal olması nedeniyle bunların metaplastik

karsinomlar olduğu düşünölmektedir. Oldukça agresif tümörlerdir ve bu neoplazmların, yayılma şekli, platin bazlı kemoterapiye yanıtları ve prognozları yüksek dereceli seröz karsinoma benzerdir (166, 167).

Farklılaşmamış (Undiferansiye) Karsinom

Dünya Sağlık Örgütü (WHO), farklılaşmamış over karsinomunu primer over karsinomu olarak tanımlamaktadır ve nadir olarak görölen bu tümörler ya hiç farklılaşma göstermez ya da çok az bir farklılaşma göstermektedirler. Yüksek dereceli seröz karsinomlar sıklıkla farklılaşmamış odaklar içerdikinden, undiferansiye karsinom, muhtemelen yüksek dereceli seröz karsinom spektrumunun en uç tümörlerini temsil eder. Global gen ekspresyonu çalışmaları ve pozitif WT-1 immünofenotipi de, çoğu undiferansiye karsinomların aslında yüksek dereceli seröz karsinom olduğu hipotezini desteklemektedir (119, 168).

Sınırdaki (Borderline) Epitelyal Over Neoplazmları

1970'lerin başlarında, invazyon gibi malign özellikler göstermeyen ancak bazen intraperitoneal yayılım gösteren bir grup neoplazm borderline tümörler olarak tanımlanmıştır(115). Bu neoplazmlar benign kistadenomlarla invaziv karsinomlar arasında bir davranışa sahiptirler. Bu kategori tanımlandığından beri noninvaziv epitelyal over tümörlerini tanımlamak için borderline, atipik proliferatif ve düşük malignite potansiyeli tümör olmak üzere birçok terim kullanılmıştır (169, 170). Borderline terimi şu anda patoloğlar, jinekoloğlar ve onkoloğlar tarafından en çok kullanılan terimdir ve bu terim Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından da kabul edilmiştir (119).

Borderline tümörler başlangıçta sadece seröz neoplazmlarda tanımlanmış olmasına rağmen müsinöz, endometrioid ve berrak hücreli neoplazmlarda da mevcut olduğu saptanmıştır. Berrak hücreli borderline neoplazmlar nadirdir ve genellikle berrak hücreli karsinom ile ilişkilidir. Borderline tümörler tüm primer over tümörlerinin % 14 ila % 15'ini oluşturur (171).

Seröz Borderline Tümörler

Seröz borderline tümörler, borderline tümörler arasında en sık görölen histolojik alt tiptir ve borderline over tümörlerinin yaklaşık % 65' ini ve over seröz neoplazmlarının da % 15 ila 20' sini oluşturmaktadır. Ortalama tanı yaşı 35 ila 40 yaş arasındadır (172, 171, 173). Bu tip neoplazmlar genellikle over ile sınırlıdır ve yavaş büyüme eğilimi

gösterirler. 10 yıllık sağ kalım oranı % 95-100 olmakla birlikte geç rekürrens sıktır (169). Hastaların % 35' inde peritoneal yayılım ve bölgesel lenf nodu tutulumu olmasına rağmen prognoz mükemmeldir (174, 175). Bununla birlikte, özellikle invaziv implantları, peritoneal yayılımı veya lenf nodu tutulumu bulunan hastalar, düşük dereceli invaziv seröz karsinoma ilerleme ve artmış nüks riskine sahiptir (169).

Seröz borderline neoplazmlar bir kist içinde ortaya çıkma eğilimindedir, ancak ince ve bol papiller projeksiyonlara (parmaksı çıkıntılar) sahiptir. Bu papiller projeksiyonlar hemen hemen her zaman kistin iç yüzeyinde bulunur, ancak bazen kistin dış yüzeyinde olabilir. Adenofibromların katı, sağlam parmaksı çıkıntılarının aksine, bu çıkıntılar kolayca parçalara ayrılabilir. Peritoneal implantlar genellikle sert ve fibrotik olmakla birlikte genellikle daha küçük ve daha kalsifiye olmasına rağmen metastatik seröz karsinomaya benzerler.

Seröz borderline tümörlerin en önemli mikroskopik özelliği, epitelyal tabakalaşmayı ve hiyerarşik dallanan papiller yapıları oluşturan seröz epitelyal proliferasyondur. Bu epitelyal proliferasyon ve tabakalaşma, seröz borderline tümör tanısı koyabilmek için tümörün en az % 10' unda mevcut olmalıdır, % 10' dan daha az epitelyal proliferasyon ve tabakalaşma içeren kistlerde ise tanı, bazı odaklarda borderline değişiklik gösteren seröz kistadenom olmalıdır.

Bazen, epitelyal proliferasyon ve tabakalaşma daha karmaşık hale gelebilir, kribriform (kalbur gibi) bir yapılanmaya yol açabilir veya tümör, merkezi bir papilladan direkt olarak çıkan uzun bir mikropapilladan oluşan hiyerarşik olmayan bir dallanma modeli gösterebilir. Kribriform veya mikropapiller yapı, tümörün % 10' undan veya 5 mm' den fazlasını oluşturuyorsa, bazı uzmanlar bu tümörü mikropapiller seröz karsinom olarak tanımlarlar. Bu tümörler belirgin bir invazyon alanı bulunmadan daha kötü prognoza sahiptirler ve düşük dereceli seröz karsinom gibi davranırlar.

Daha karmaşık yapılanmaya ek olarak, seröz borderline tümörlerin yaklaşık % 10' u mikroinvazyon alanlarına sahiptirler. Mikroinvazyon, hücre ya da hücre kümelerinin, papiller çıkıntıyı veya kist duvarının stromal çekirdeğini 5 mm'den daha küçük bir alandaki istilas olarak tanımlanır. İnvaziv hücreler sıklıkla bol eozinofilik sitoplazmaya sahiptir ve bu nedenle kesin bir yıkıcı stromal yanıtı tanımlamak zor olabilir. İnvaziv alan 5 mm'den büyükse tümör borderline zemininden gelişen düşük dereceli seröz karsinom olarak adlandırılır.

Cerrahi sırasında, hastaların yaklaşık % 35' inde serozal ve omental yüzeylerde peritoneal implantlar bulunur (171). Tümörün ekzofitik uzanımının over yüzeyinde varlığı ile peritoneal implantlar arasında ciddi bir ilişki vardır. 'Peritoneal implant' terimi, bu lezyonların invaziv olmadığını belirtmek için 'peritoneal metastaz' yerine kullanılmaktadır. Seröz borderline tümörü olan kadınlarda tüm peritoneal implantların yaklaşık % 85-95' i invaziv değildir (176). Bu implantlar ayrıca peritoneal lenf düğümlerinin sinüslerinde de bulunabilir. Genel olarak, seröz borderline tümörlerde invaziv implantlar nadir olarak görülür. Yüksek evre seröz borderline tümörü olan hastaların bile sadece % 4 ila % 13' ü "invaziv" olan implantlara sahiptir (177).

Seröz borderline tümörler immünohistokimyasal olarak düşük dereceli seröz karsinoma benzerler. Düşük Ki67 proliferasyon hızına sahiptirler, zayıf veya güçlü p53 ekspresyonu, WT-1, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörünün nükleer ekspresyonu mevcuttur. HNF-1 beta ve kalretinin seröz borderline neoplazmlarda eksprese edilmez (110). Moleküler düzeydeki çalışmalar seröz borderline tümörler ile düşük dereceli seröz karsinomların benzer şekilde önemli kromozomal instabilite olmadan BRAF ve KRAS mutasyonlarına sahip olduğunu göstermiştir. Bu nedenle düşük dereceli karsinomların borderline seröz tümörlerden kaynaklandığı düşünülmektedir (101, 102, 110)

Müsinöz Borderline Tümörler

Müsinöz borderline tümörler seröz borderline tümörlerden farklı olarak hemen hemen her zaman over ile sınırlıdır. Müsinöz borderline tümörler genellikle pürüzsüz, beyaz bir kapsülle çevrili büyük, tek taraflı, multiloküler kistlerdir. Bu kistler genellikle müsinöz materyal ile doludur ve kırılabilir papiller çıkıntılar mevcut olabilir. Müsinöz borderline tümörlerin küçük bir kısmı endometriotik kist ile ilişkili olabilir ve endometriomanın tipik özelliklerini sergileyebilir. Kistin içerdiği solid alanlar, invaziv karsinomu ekarte etmek için dikkatli bir şekilde örneklenmelidir. Tüm borderline neoplazmlar gibi müsinöz borderline tümörler de kribriform büyüme modeli gösteren proliferatif ve tabakalaşmış epitelyumla kaplanmış kistlerden ve salgı bezlerinden oluşur, ancak invazyon izlenmez. Müsinöz borderline tümörler, içerdiği epitel tipine göre gastrointestinal tip ve endoservikal (seromüsinöz) tip olmak üzere ikiye ayrılır. Müsinöz borderline tümörlerin çoğu müsin salgılayan goblet hücrelerinden zengin olan gastrointestinal hücre tipindedir (146, 145). Bununla birlikte endoservikal tipte de benzer bir mimari vardır, farklı olarak tümör silyalı görünüme sahip hücreler tarafından kaplanır (178). Hem gastrointestinal hem de endoservikal tipte hafif ve orta dereceli sitolojik atipi

mevcuttur ve hiçbir invazyon tespit edilmemiştir. Müsinöz bir borderline neoplazm belirgin nükleer atipi sergiler ancak invazyon göstermezse, yüksek dereceli intraepitelyal neoplazili müsinöz borderline tümör olarak kabul edilir.

Seröz borderline tümörler gibi, müsinöz borderline tümörlerin yaklaşık % 10 ila % 20' si mikroinvazyona sahiptirler. Bu, 5 mm' den küçük bir boyuttaki stromal istilayı ifade eder. Stromal invazyonun 5 mm' den büyük olması durumunda tümör, invaziv karsinom olarak sınıflandırılır. Seröz borderline tümörlerden farklı olarak peritoneal implantlar müsinöz borderline tümörlerle ilişkilendirilememiştir (179). Peritoneal müsinöz lezyonlar mevcut ise, primer neoplazmin büyük olasılıkla over dışında bir karsinom olduğu düşünülür.

Gastrointestinal tipte olan overyan müsinöz tümörler kistadenom, borderline neoplazm veya invaziv karsinom olup olmadığına bakılmaksızın CK7, CK20 ve CDX2 eksprese ederler. Ayrıca östrojen reseptörü, progesteron reseptörü ve WT-1 eksprese etmezler. Endoservikal tipte müsinöz borderline tümörler CK7, östrojen reseptörü ve progesteron reseptörü eksprese etmelerine rağmen CK20, CDX2 ve WT1 eksprese etmezler (154). Müsinöz borderline tümörlerin, müsinöz kistadenomlarda ve müsinöz karsinomlarda görülen aynı KRAS mutasyonlarına sahip olduğu gösterilmiştir. Bu moleküler veriler, overe ait müsinöz neoplazilerin, kistadenomdan borderline tümöre, borderline tümörden de invaziv karsinoma, tümör progresyonunun sürekliliğinin morfolojik izlenimini daha da desteklemektedir (161). Ayrıca, müsinöz neoplazmlardaki gen ekspresyon modelinin de, overyan seröz, endometrioid ve berrak hücreli karsinomlarda görülenlerden farklı olması, bu epitelyal over tümörlerinin gerçekten ayrı tümörler olduğu fikrini desteklemektedir.

Endometrioid Borderline Tümörler

Endometrioid morfolojiye sahip bir overde invaziv endometrioid adenokarsinomlar ile kistadenomlar / adenofibromlar arasında biyolojik bir potansiyele sahip bazı neoplazmlar bildirilmiştir (180). Endometrioid borderline tümörler nadirdir; tüm borderline neoplazmların % 2 ila % 10' unu oluştururlar ve sıklıkla postmenopozal kadınlarda görülür. Endometrioid borderline tümörlerin çoğunluğu tek taraflıdır ve genellikle erken evrede tanı alırlar ayrıca prognozu gayet iyidir (181). Endometrioid borderline tümörler benign endometrioid kistadenomlar ve adenofibromlara benzerdir; genellikle sert pürüzsüz bir yüzeye sahiptir, berrak veya kanlı sıvı içeren çok sayıda küçük

kistten oluşmuştur. Nekroz alanları içermez ve eğer nekrotik alanlar tespit edilirse kitle karsinom açısından dikkatle incelenmelidir. Histolojik olarak, çoğu endometrioid borderline tümör nodüler bir mimariye sahip adenofibromatoz oluşumlardır. Bununla birlikte, adenofibromlardan farklı olarak, tümörün epitelyal bileşeni daha proliferatiftir ve sıklıkla endometriyumun kompleks atipili hiperplazisine benzer bir görünüme sahiptir. Endometrioid borderline tümörlerde mikroinvazyon da görülebilir ve 5 mm' den küçük destrüktif stromal invazyon olarak tanımlanır.

Bu tümörün immünohistokimyasal fenotipi ve moleküler biyolojisi overin endometrioid adenokarsinomuna benzer; bu tümörlerde yüksek mikrosatellit instabilite içeren PTEN, CTNN-B1, PI3CA ve ARID1A mutasyonları mevcuttur (120, 123, 134, 182). Bu immünohistokimyasal ve genetik veriler, endometrioid kistadenomdan endometrioid borderline tümörün, borderline tümörden de endometrioid adenokarsinomun gelişmiş olduğu fikrine destek vermektedir.

Tablo 2.5: Epitelyal hücreli over tümörlerinin sınıflandırılması

		<i>Benign</i>	<i>Borderline</i>	<i>Malign</i>
<i>Epitelyal Hücre Kökenli</i>	Seröz	✓ Seröz kistadenom ✓ Seröz kistadenofibrom ✓ Seröz yüzey papillomu	✓ Atipik proliferatif seröz borderline tümör ✓ Mikropapiller seröz borderline tümör (noninvaziv düşük dereceli seröz karsinom)	✓ Seröz karsinom (düşük / yüksek dereceli)
	Müsinöz	✓ Müsinöz kistadenom ✓ Müsinöz adenofibrom	✓ Müsinöz borderline tümör (atipik proliferatif müsinöz tümör)	✓ Müsinöz karsinom
	Endometrioid	✓ Endometrioid kist ✓ Endometrioid kistadenom ✓ Endometrioid adenofibrom	✓ Endometrioid borderline tümör ✓ Atipik proliferatif endometrioid tümör	✓ Malign potansiyelli endometrioid tümörler (endometrioid karsinom)
	Brenner	✓ Benign brenner tümör	✓ Borderline brenner tümör / atipik proliferatif brenner tümör	✓ Malign brenner tümör
	Berrak Hücreli Tümörler	✓ Berrak hücreli kistadenom ✓ Berrak hücreli adenofibrom	✓ Berrak hücreli borderline tümör / atipik proliferatif berrak hücreli tümör	✓ Berrak hücreli karsinom

Malign Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli malign tümörler sıklıkla genç kadınlarda görülür ve 20 yaşından önce en sık karşılaşılan over kanserleridir. Bu tümörler α -fetoprotein (AFP) ya da human koryonik gonadotropin (HCG) salgılayarak fonksiyonel olabilir. Dolayısıyla bu tümörlerde AFP ve HCG bir biyobelirteç olarak kullanılabilir. En fazla görülen malign germ hücreli tümörler disgerminom ve immatür teratomlardır. Bunların dışında miks

germ hücreli tümör, endodermal sinüs tümörü ve embriyonel tümörler de görülmektedir. Germ hücreli tümörler tüm over tümörlerinin % 20' sini oluştururlar, bu tümörlerin % 97' si benign, % 3' ü maligndir. Germ hücreli malign tümörler nadir görülen tümörlerdir; tüm over kanserlerinin % 1 ila % 2' sini oluşturur. Germ hücreli malign tümörler, tüm evrelerde tanı alabilir ve tipik olarak iyi prognozludur; 10 yıllık sağ kalım % 91' in üzerindedir. Yaşlı kadınlar ve ileri evre hastalığı olan hastalar için sağ kalım oranları daha düşüktür. Disgerminomlar histolojik alt tipler arasında en iyi sağ kalım oranına sahiptir. Bu tümörler için bilinen bir risk faktörü yoktur.

Germ hücreli tümörler, farklılaşma derecesine göre sınıflandırılırlar. İki sınıf vardır: Disgerminomu ve gonadoblastomu içeren farklılaşmamış germ hücre tümörleri ve diğer tüm germ hücre tümörlerini içeren farklılaşmış tümörler. Germ hücreli malign tümörler doğrudan yayılım ile abdominal ve pelvik peritoneal yüzeylere, hematogen ve lenfatik yayılımla akciğerlere ve karaciğer parankimine metastaz yapabilirler. Bu tümörlerde hematogen ve lenfatik yayılım epitelyal tümörlerden daha yaygındır (21).

Disgerminom ve Gonadoblastom

Disgerminomlar tüm over tümörleri arasında nadir görülmekle birlikte (yaklaşık % 2), malign germ hücre tümörlerinin % 32,8' ini oluştururlar (183). Olguların % 75' i ergenler ve genç erişkinlerde ortaya çıkar (184). Genç kadınlarda sık görülmelerinden dolayı hamilelik sırasında sık saptanan malign neoplazmlardan birisidir. Bununla birlikte, disgerminomlar 7 aydan 70 yaşa kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir.

Disgerminomların malign olduğu düşünülse de, histolojik atipinin derecesi değişkendir. Bu tümörlerin yaklaşık üçte biri agresif davranır. Tümör, farklılaşmamış germ hücrelerinden oluşur. Hücreler, histolojik olarak, berrak sitoplazmalı ve düzgün sınırlıdır ayrıca merkezi yerleşimli düzenli çekirdeğe sahiptirler. Tümörün stroması küçük lenfosit kümeleri tarafından infiltre edilir ve tümörde çoğunlukla granülomlar görülür. Disgerminoma testis seminomuna histolojik olarak benzer bir görünüme sahiptir. Disgerminomlar, makroskopik olarak krem renginde, lobüle ve sert bir kitle olarak görülür (29).

Disgerminomlar fenotip olarak dişi ancak karyotipinde Y kromozomu bulunan bir gonadoblastoma zemininden de gelişebilir. Bu grupta, saf gonadal disgenezisi (46XY) olan, miks gonadal disgenezisi (45X/46XY) olan veya tam androjen duyarsızlığı (46XY) olan hastalar bulunmaktadır. Gonadoblastomlar testosteron ya da östrojenler üretebilirler.

Buna bağı olarak genital organların gelişimsel anormallikleri, primer amenore veya virilizasyonla kliniğe başvurabilirler. Gonadoblastom, vakaların yaklaşık olarak % 50' sinde disgerminom zemininde gelişse de yolk sac tümörü, immatür teratoma, embriyonal karsinom veya koryokarsinom gibi diğer malign germ hücre bileşenleri baskın olabilir. Bir gonadoblastomun var olup olmadığının belirlenmesi önemlidir, çünkü bu hastalarda gonadektomi, gonadal neoplazinin gelişimini önlemek için yapılmalıdır (185, 186). Bu nedenle disgenetik gonadlara sahip olma riski taşıyan kadınlar karyotip analizi yapılarak preoperatif olarak tespit edilmelidir; çünkü operasyon esnasındaki frozen inceleme güvenilir değildir.

Disgerminomlar genellikle hızlı büyüyen tümörlerdir. Hastalar genellikle hemoperitoneum, torsiyon ya da rüptür nedeniyle karında şişlik ve ağrı ile başvururlar. Tümör hormonal olarak aktif ise menstrüel anormallikler oluşabilir.

Disgerminomlar plasental alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenaz (LDH) üreten sinsityotrofoblastik dev hücreler içerebilir (187, 188). Bu belirteçlerin seri ölçümleri, hastalığın izlenmesi için yararlı olabilir. Ayrıca disgerminomların % 3 ila % 5' i insan koryonik gonadotropini (hCG) üretir ancak birkaç vakadaki sınırdan yükselmeler (genellikle ≤ 16 ng/mL ve yolk sac bileşeni içeren tümörlerde) dışında alfa fetoprotein (AFP) salgılamazlar. Hastaların % 75' i evre I hastalık ile başvurmaktadır, vakaların % 10 ila % 15' inde diğer overin tutulumu söz konusudur (189, 190). Bilateral olma eğilimi disgerminomlarda diğer malign germ hücre tümörlerine göre daha fazladır.

İmmatür Teratomlar

Malign teratom, teratoblastoma veya embriyonel teratom olarak da adlandırılan immatür teratomlar yaşamın ilk 20 yılında görülmekle birlikte over teratomlarının % 1' inden azını, tüm malign germ hücreli tümörlerin % 35,6' sını oluştururlar (27, 183). Bu tümörler tipik olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden yani üç germ hücre katmanından köken alan dokuların gelişigüzel bir şekilde düzenlenmesinden meydana gelir. İmmatür teratomlar histolojik olarak derecelendirilen tek malign germ hücreli tümörlerdir. Farklılaşma derecesi I (iyi diferansiye) ile III (kötü diferansiye) arasında değişir, histolojik kesitlerdeki immatür nöral elementleri içeren doku oranına göre derecelendirilir (191). Derece, over dışına yayılma riskinin önemli bir göstergesidir. İmmatür teratomlarda yolk sac tümör odaklarının varlığı, daha agresif davranış ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir (192). Belirtiler diğer malign germ hücre tümörlerine benzer,

bazı durumlarda, alfa fetoprotein (AFP) veya laktat dehidrogenaz (LDH) serum düzeyleri yükselebilir.

Yolk Sac Tümörleri

Yolk sac tümörleri tüm malign germ hücre tümörlerinin % 14 ila % 20' sini oluşturur (183, 193). Tümör yapısının primitif yolk kesesine benzerliği nedeniyle bu adlandırma yapılmıştır. Bu neoplazmlar genellikle genç kızlarda ve genç kadınlarda görülür; ortalama tanı yaşı 23' tür, hastaların üçte biri premenarş döneminde (194, 195). Histolojik olarak, bu neoplazmlar, tek katlı yassılaştırmış küboidal hücreler, retiküler ve ödemli stroma tarafından kaplanan tübüllerden veya boşluklardan oluşur (196). Bazı alanlarda merkezdeki damarları invaze eden papiller yapılar bulunur ki bu yapılar Schiller-Duval cisimcikleri denmektedir (29). Hastalar genellikle karın ağrısı ve pelvik kitle ile başvururlar. Ağrı akut olabilir ve apandisit olarak yanlış teşhis edilebilir. Bu tümörler hızlı büyüyerek, yoğun intraperitoneal yayılım gösterip, agresif seyredebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda serum alfa fetoprotein (AFP) seviyeleri yükselmiştir ve eğer artmışsa, tedaviye yanıtı ve tedavi sonrası izlem için yararlıdır (197, 198). Serum laktat dehidrogenaz (LDH) de yükselebilir (199).

Embriyonel Karsinom

Embriyonel karsinom, malign germ hücre tümörlerinin % 4' ünü oluşturmaktadır (183, 199). Testisin embriyonal karsinomunu andırır ve overin en agresif malign tümörlerinden biridir. Ortalama tanı yaşı 15'tir.

Bu tümörler, histolojik olarak, papiller veya glandüler yapılar oluşturabilir. Neoplastik hücrelerin yüksek proliferatif aktivitesini yansıtan atipik mitotik figürler mevcuttur. Sinsityal hücrelere benzeyen, insan koryonik gonadotropin (hCG) üreten çok çekirdekli dev hücreler mevcut olabilir (27). Embriyonal karsinom, abdominopelvik kitleye neden olmakla birlikte bu hastalar, ağrı şikayetiyle kliniğe başvururlar (200). Bu neoplazmların çoğu hCG üretir, bazıları da alfa fetoprotein (AFP) de salgılar.

Miks Germ Hücreli Tümörler

Miks germ hücreli neoplazmlar iki veya daha fazla malign germ hücre tümöründen meydana gelir. Tüm malign germ hücre tümörlerinin % 5,3' ünü oluşturmaktadır (183). Bir yolk kesesi tümörü ile disgerminom bileşenleri sıklıkla bulunur. Eğer tümörde disgerminom mevcutsa, karşı taraftaki overde % 10 oranında

tutulmuş olacaktır. Bu tümörler içerdiği doku tipine bağlı olarak laktat dehidrogenaz (LDH), alfa fetoprotein (AFP) veya insan koryonik gonadotropin (hCG) gibi tümör belirteçlerini salgılayabilir.

Poliembriyoma

Poliembriyomalar, normal embriyolara morfolojik olarak benzeyen embriyonel dokulardan oluşur (29). Bu malign germ hücreli tümörler çok nadirdir ve çoğu durumda, immatür teratoma gibi diğer germ hücre elemanları ile ilişkilidir. Genellikle genç kızlarda görülür ve erken puberte belirtileri ile başvurabilir. Poliembriyomalar yaygın lokal yayılım ve uzak metastaz yapmaları nedeniyle oldukça agresif bir tümörlerdir (201). Serumda insan koryonik gonadotropin (hCG) ve alfa fetoprotein (AFP) seviyeleri yükselmiş olarak bulunabilir.

Koryokarsinom

Gebelik ile ilişkili olmayan koryokarsinomlar, nadir karşılaşılan ancak oldukça malign davranan germ hücre tümörleridir (27). Koryokarsinomlar over kaynaklı olmaktan çok plasental kaynaklıdır; primer bir over koryokarsinomunun tahmini insidansı 369.000.000'de 1'dir. Tüm malign germ hücre tümörlerinin % 2,1' ini oluştururlar (183). Over kökenli koryokarsinomlar, malign germ hücrelerinin ekstraembriyonik farklılaşmasından kaynaklanır. Oldukça kötü huylu olan bu germ hücreli tümörler, trofoblastik yapılara farklılaşmakta ve sıklıkla diğer malign germ hücre elementlerini içermektedir.

Gebelik ile ilişkili olmayan over koryokarsinomu histolojik olarak gebelik ile ilişkili primer gestasyonel koryokarsinom ile aynı özelliklere sahiptir (202, 203). Bu iki koryokarsinomun ayrımı DNA analizi ile yapılır ki; tümör içindeki paternal DNA'nın varlığı, gestasyonel (plasental) koryokarsinom ile ilişkilidir (204). Tüm koryokarsinomlar, kız çocuklarda izoseksüel erken puberteye ve düzensiz vajinal kanamalara neden olabilen insan koryonik gonadotropini (hCG) salgılar. Bu nedenle tedaviye yanıtın izlenmesi için hCG'nin serum seviyeleri kullanılabilir.

Gestasyonel koryokarsinomlar gibi, overde ortaya çıkan koryokarsinomlar da başta akciğer, karaciğer, beyin, kemik, vajina olmak üzere birçok farklı bölgeye erken hematojen metastaz yapma eğilimindedir. Gestasyonel koryokarsinomların aksine, overyan koryokarsinomlar kemoterapiye nispeten dirençlidirler.

Gonadal Stromal Tümörler

Bu tümörler hormon salgılamaları nedeniyle fonksiyonel tümörler olarak adlandırılırlar, benign ya da malign olabilirler ancak malign tümörleri nadirdir. Salgılanan hormonlar genellikle kadın ve erkek üreme hormonları ve adrenal steroid hormonlardır. Bu grupta en fazla görülen tümör granüloza hücreli tümörlerdir.

Granüloza Hücreli Tümörler

Bu tümörler, her yaşta ortaya çıkabilir, malignite potansiyeli en fazla olan overyan seks kord-stromal tümörleridir. Tüm yumurtalık malignitelerinin % 2 ila % 5' ini oluştururlar (205). Granüloza hücreli tümörler, bazı hastalarda endometriyal hiperplazi veya endometriyal karsinoma neden olabilecek kadar fazla miktarlarda östrojen salgılayabilirler. Bu durumda endometriyal örnekleme önem taşımaktadır (12). Görüldüğü yaş grubuna göre iki alt tipi tanımlanmıştır: Yetişkin tip ve juvenil tip. Bu neoplazmların % 95' i orta yaşlı ve yaşlı kadınlarda (ortalama tanı yaşı 50-54 yaşdır) görülen erişkin alt tipidir. Juvenil tip ise tüm granüloza hücre tümörlerinin % 5' ini oluşturur (206). Genellikle ergenlikten önce gelişir ve bu nedenle çocuklar ve genç kadınlar arasında daha yaygındırlar. Bu alt tip yetişkin tipine göre daha yüksek proliferasyon oranına ve daha düşük geç rekürrens riskine sahiptirler. Granüloza hücreli tümörler, sigara içmeyen, obez (vücut kitle indeksi > 30) olan kadınlarda daha sık görülür ve bu kadınların ailelerinde genellikle meme veya yumurtalık kanseri öyküsü vardır (207). Geçmişte sigara içmiş ya da halen sigara içen ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda risk azalmaktadır.

Histolojik olarak erişkin tipi granüloza hücreli tümörler, yuvarlak, sitoplazmadan fakir ve 'kahve çekirdeği' şeklinde yarıklı çekirdek içeren hücrelerden oluşur. Atipi ve mitoz genellikle nadirdir. Hücreler, merkezi bir oyuk etrafında küçük kümeler veya rozetler halinde dizilebilirler. 'Call-Exner cisimcikleri' olarak adlandırılan bu dizilimler, primordiyal folikülleri andırır ve yaygın olarak mevcut olduğunda, bir mikrofolliküler patern oluşturur (208).

İmmünohistokimyasal olarak bu tümörlerde inhibin en duyarlı ve özgün belirteçtir (209, 210). Kalretinin tipik olarak pozitifdir, fakat seks kord stromal tümörler için özgül değildir. CD99, mülleryan inhibe edici madde (MIS), vimentin, WT1, SF-1, sitokeratin, S-100 protein ve düz kas aktini dahil olmak üzere diğer belirteçler özgül ve ayırıcı değildir (211, 212, 213). Granüloza hücreli tümörlerin % 94' ünde ve overyan

endometrioid tümörlerinin % 10 ila % 20' sinde ve overin metastatik karsinomlarında da inhibin pozitifliği mevcuttur.

Normal granüloza hücrelerinin gelişiminde rol oynayan FOXL2 genindeki somatik mutasyonlar, yetişkin tipi granüloza hücreli tümörlerin % 97' sinde tanımlanmıştır (214, 215). Bu gendeki mutasyonlar, juvenil tip granüloza hücreli tümörlerin % 10' unda ve tekomaların % 21' inde de saptanmıştır.

Granüloza hücresi tümörleri ve endometrial neoplazmlar (kompleks endometriyal hiperplazi ve adenokarsinom) arasında kanıtlanmış bir ilişki vardır (216). Bu nedenle, anormal uterin kanaması olan tüm kadınlarda, adneksiyal kitleyle birlikte kalın (≥ 5 mm) endometriyuma sahip tüm postmenopozal kadınlarda ve preoperatif overyan granüloza hücreli tümör tanısı alan hastalara preoperatif endometriyal biyopsi önerilmektedir. Endometriyal biyopsi, granüloza hücreli tümöre sahip olan kadınların % 25 ila % 50' sinde endometrial hiperplazi ve intraepitelyal neoplaziyi, % 5 ila % 10' unda da endometriyum karsinomunu saptayacaktır (217, 218, 219). Granüloza hücreli stromal tümörler ile ilişkili endometriyum adenokanserleri genellikle erken evre ve iyi diferansiye olma eğilimindedirler (220).

Sertoli Leydig Hücreli Tümörler (Arrhenoblastom)

Sertoli-leydig hücreli tümörler, granüloza hücreli tümörlerin aksine nadir görülen tümörlerdir. Sertoli-leydig hücreli tümörler overyan neoplazmların % 0,5' inden daha azını oluştururlar (27). İyi huylu veya kötü huylu olarak davranabilirler. Hastaların % 75' i 40 yaş altında olmakla birlikte, bu tümörler tüm yaş gruplarında ortaya çıkabilirler. Bu neoplazmlar androjen üreten testis yapılarının varlığı ile karakterizedir. Hirsütizm, virilizasyon ve adneksiyal kitle ile başvuran hastalarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Bu tümörler fonksiyonel olarak aktif olmamasına rağmen, virilizasyona neden olabilir.

Sertoli-leydig hücre tümörleri ile ilişkili iki gen mutasyonu bildirilmiştir. FOXL2, başlangıçta yumurtalık granüloza hücresi tümörlerinde mevcut olan somatik bir nokta mutasyonu olarak tanımlanmış ancak ilerleyen zamanlarda sertoli-leydig hücre tümörlerinin % 50' sinde de aynı mutasyona rastlanmıştır (214). Bununla birlikte, alfa-inhibin, kalretinin ve FOXL2 seks kord-stromal tümörlerinin teşhisine yardımcı olacak bir immün belirteç paneli oluşturur. Tanımlanan diğer mutasyon ise bir germ line mutasyonu olan DICER1' dir. Sertoli-leydig hücre tümörlerinde somatik DICER1 mutasyonları da yaygındır (221).

Saf sertoli hücreli tümörler genellikle östrojen sentezlerler, aynı zamanda dirençli hipertansiyon ve hipokalemiye yol açan renini de salgılayabilirler. Ayrıca, bu tümörler Peutz-Jeghers sendromu ile ilişkili olabilir. Saf leydig hücreli tümörler oldukça nadirdir, bu tümörler androjen salgılayabilir ancak bu sadece birkaç vaka bildirilmiştir. Bu nadir tümörlerin hemen hemen hepsi tek taraflı olmakla birlikte tanı esnasında overle sınırlıdır (222, 223). Diğer stromal hücre tümörleri, malignite potansiyelini nadiren gösteren fibromlar ve tekomalardır. Malign eşdeğerleri, fibrosarkom ve malign tekoma olarak adlandırılır.

Diğer Overyan Tümörler

Nadiren overde saptanan bir kitle lenfomanın ilk belirtisi olabilir. Primer overyan lenfoma da bildirilmiş olmasına rağmen bu tümörler genellikle vücudun başka bir yerindeki lenfoma ile birlikte bulunurlar. Bu tümörlerin yönetimi diğer lenfomalara benzerdir. Malign mezodermal sarkom (karsinosarkom), bir diğer nadir görülen over tümörüdür, genellikle agresif davranış gösterir, geç evrelerde teşhis edilir ve sağ kalım oranı kötüdür. Klasik olarak Krukenberg tümörü, gastrointestinal sistem ve meme gibi diğer bölgelerden metastatik olan bir over tümörünü tanımlar. Genellikle bilateraldir ve yaygın metastatik hastalık ile ilişkilidir. Overe metastaz yapan başka bir kanser meme kanseridir ve otopsi verileri ile vakaların dörtte birinde over metastazı saptanmıştır.

Tablo 2.6: Epitelyal olmayan over tümörleri

Mezenkimal Tümörler	✓ Düşük dereceli endometrioid stromal sarkom ✓ Yüksek dereceli stromal sarkom
Miks Epitelyal-Mezenkimal Tümörler	✓ Adenosarkom ✓ Karsinosarkom
Gonadal Stromal Kökenli	✓ Yetişkin / juvenil granüloza hücreli tümör ✓ Sertoli-leydig hücreli tümör ✓ Yağ hücreli fibroma
Germ Hücre Kökenli	✓ Disgerminom ✓ Yolk Sak Tümör ✓ Teratom (Matür / İmmatür) ✓ Endodermal Sinüs Tümörü ✓ Koryokarsinom ✓ Embriyonal Karsinom ✓ Miks Germ Hücreli Tümör
Mezotelyal Tümörler	✓ Adenomatoid tümör ✓ Mezotelyoma
Çeşitli Hücre Kaynaklı	✓ Lenfoma, myeloid neoplazmlar ✓ Sarkom ✓ Metastatik (meme, kolorektal, endometriyum) ✓ Wilms tümörü ✓ Paraganglioma ✓ Wolfian tümör

2.3.3. Tubal Hastalıklar

Tubalar normalde palpe edilemez ve asemptomatik hastada adneksiyal hastalığın ayırıcı tanısında genellikle düşünülmez. Tubayla ilgili sık karşılaşılan patolojiler ektopik gebelik, salpenjit, hidrosalpinks, tuba-overyan apse ve endometrioizistir.

Tubanın ve Mesosalpinksin Benign Hastalıkları

Paraoveryan kistler, regrese olmuş Wolffian kanal yapıları, tubal epitelyum ve peritonum inklüzyonlarını içeren mezosalpinksten gelişir. Bunlar tubanın ucunda, fimbriyanın yakınında yerleşen, Morgagni'nin hidatik kistleri olarak adlandırılan

paratubal kistlerden ayırt edilirler. Her ikisi de genellikle küçük ve semptomatiktir, ancak nadiren büyük boyutlara ulaşabilirler.

Fallop Tüpünün Karsinoması

Primer fallop tüpü karsinomu genellikle adenokarsinomlardan oluşur ancak nadiren adenoskuamöz karsinom ve sarkomanın dahil olduğu diğer tipler de bildirilmiştir. Tubal kanserler tüm jinekolojik malignitelerin % 1'ini oluşturur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi postmenopozal dönemdedir.

Hidrosalpinkse benzeyen bu tümörler, genellikle tek taraflı ve büyük boyutlara ulaşabilen tümörlerdir. Çoğunlukla asemptomatiktir, tanı konuluncaya kadar tümör ilerlemiş olur. En yaygın şikayet postmenopozal kanama ve düzensiz vajinal kanamalardır. Bunun dışında vajinal akıntı, ağrı ve pelvik kitle diğer semptomlar arasındadır. Tubanın primer tümörlerinin nadir görülmesine rağmen uterus ve overyan tümörlerin metastazı sık görülür. Nadir görülen diğer tubal neoplazmlar ise miks mülleryan tümör, primer koryokarsinom, fibrom ve adenomatoid tümörlerdir (12).

2.4. Adneksiyal Kitlelerin Tanısı

Diğer tüm hastalıklarda olduğu gibi, adneksiyal kitlelerin tanısında da anamnez ve fizik muayene büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle öncelikle gebelik ve acil durumlar ekarte edilerek; yaş, menopoz durumu, doğum sayısı ve şekli, soy ve özgeçmişi, eşlik eden hastalıklar, geçirilen operasyonlar da dahil olmak üzere kapsamlı bir anamnez alınmalıdır, sonrasında fizik muayene, görüntüleme ve laboratuvar tetkiklerle tanı desteklenmelidir. Pelvik ağrı ya da baskı hissi, adneksiyal kitle ile ilişkili en sık görülen belirtidir (224). Bazı kadınlar düzensiz vajinal kanama ile başvurabilirler. Bu belirtilerin başlangıcı, ağrı varsa konumu, süresi, sürekli veya aralıklı olup olmadığı ve bunun menstrüel siklus gibi diğer faktörlerle ilişkili olup olmadığı sorgulanmalıdır. Adneksiyal kitle ile başvuran hastalarda ateş öyküsü veya vajinal akıntı şikayeti mevcutsa bu hastalar tuba-overyan apse açısından değerlendirilmelidir. Ateşsiz persistan serohemorajik vajinal akıntı, tubal kanserin bir bulgusu olabilir. Hastalar infertilite öyküsü açısından da sorgulanmalıdır. Çünkü endometrioma ya da hidrosalpink infertiliteye neden olabilir. Bununla birlikte infertilitenin kendisi, düşük malignite potansiyelli over tümörleri açısından bir risk faktörü olabilir (59). Over kanseri özellikle seks kord-stromal tümörler gibi hormon üreten tümörlerin ürettiği hormonlarla ilgili semptomlara da yol açabilir.

Fizik muayeneye hastanın ateş, nabız, tansiyon, solunum sayısı gibi vital bulguların ölçülmesi ile başlanmalıdır. Ardından servikal, aksiller, supraklaviküler ve inguinal lenf nodları palpe edilmelidir. Jinekolojik muayene perinenin inspeksiyonu ile başlamalıdır. Ardından bimanuel muayene ve gerekiyorsa rektovajinal muayene yapılmalıdır. Bu muayeneler, hekimlere, kitlenin düzensiz yüzeyli olup/olmadığı, asitin varlığı, bilateralitesi, fiks olup olmadığı hakkında bilgi verir (5). Premenarş yaş grubunda overlerin palpe edilmesi güçtür. Eğer palpe edilebiliyorsa altta yatan bir patoloji vardır. Üreme çağındaki kadınlarda ise overler, hastanın yaşına, vücut kitle endeksine, geçirilmiş abdominal cerrahi öyküsüne, uterusun boyut ve pozisyonuna bağlı olarak palpe edilebilir. Perimenopozal kadınlarda hala rezidual fonksiyonel kistler bulunmaktadır, ancak postmenopozal kadınlarda folliküller tükendiğinden overler gonadotropinlere yanıtsız kalmaktadır. Bu nedenle doğal yoldan menopoza giren bir kadında menopozun 3.yılından itibaren overleri palpe etmek zorlaşır. Üreme çağındaki kadınlarda saptanan overyan kitlelerin % 10' u maligndir ancak postmenopozal yaş grubundaki kadınlarda palpe edilen adneksiyal kitleler büyük çoğunlukla malign karakterlidir ve cerrahi gereklilik arz eder (12).

Görüntüleme yöntemleri tanı koymada oldukça yardımcıdır. Ultrasonografi, kolay ulaşılabilir, ucuz olması ve iyi tolere edilmesi nedeniyle ilk tercihtir.

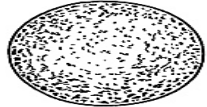
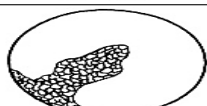
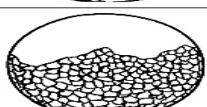
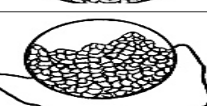
Ultrasonografinin temel amacı, adneksiyal kitlenin malignite potansiyelini belirlemektir. Fizyolojik kitlelerin çoğu kistik bir yapıdadır. Genel olarak, ultrasonografik değerlendirmede kitle içinde solid alanlar yoksa malignite olasılığı düşüktür denilebilir. Ovülatuar bir menstrasyon döngüsü esnasında, genellikle 20 ila 25 mm çapında, yuvarlak, düzgün cidarlı, anekojen kistler dominant follikülü simgeler. Ovülasyon sonrası ortaya çıkan korpus luteum kisti aynı ultrasonografik özellikleri sergileyebilir ve dominant folikülden daha büyük olabilir. Bu özelliklerini sergileyen kistler 'basit kistler' olarak adlandırılır. Bazen, bir oositin serbest bırakılmasından sonra, korpus luteum sıvı içeriğinin çoğunu veya tamamını kaybeder, kalınlaşmış duvarları olan korpus luteum ultrasonografik olarak 'katı' görünen bir yapıya döner. Bazen de folikül, dominant folikül ya da korpus luteum içine hemoraji gelişir, en yaygın ovulasyon zamanında olur ve hemorajik bir korpus luteum kisti olarak adlandırılır. Hemorajik korpus luteum kistleri tipik olarak 3 ila 5 cm çapındadır ancak daha büyük olabilirler. Postmenopozal kadınlarda da sporadik ovülasyon meydana gelebilir, fakat bu hemen hemen her zaman, son adet dönemini takip eden ilk birkaç yıl içinde gerçekleşir; bu nedenle postmenopozal bir

kadında neoplastik olmayan hemorajik kistin varlığı, son adet dönemini izleyen ilk beş yılda mümkün olmakla birlikte oldukça nadirdir (225).

Ultrasonografi görüntülemenin çalışma prensibi, ultrasonografi dalgalarının, elde tutulan bir dönüştürücünün kristal yüzeyinden vücuda iletilmesi, vücuttaki bu yapılardan da kristale geri yansıyan dalgaların (eko) kaydedilmesi esasına dayanır. Gri skala ultrasonografi görüntüsü, incelenen dokudan yansıyan ses dalgasının kristale dönmesi için gereken süreye ve sinyal yoğunluğuna bağlı olarak, dokunun gri tonunun bir pikseli olarak görüntülediği tekniktir. Bu, iki boyutlu bir anatomik görüntüleme sağlar.

Ultrasonografide, adneksiyal kitlelerin malignite olasılığını belirlemede IOTA çalışma grubu tarafından tanımlanan ve "Basit Kurallar" olarak adlandırılan bir yöntem ortaya konulmuştur. İyi huylu bir tümörün B (benign) özellikleri ve kötü huylu bir tümörün M (malign) özelliklerinin göstergesi olan beş ultrasonografik özellik tanımlanmıştır. B-özellikleri şunlardır: Herhangi bir boyutta unilokule kist; katı (solid) bileşenin olmaması veya 7 mm' den küçük katı bileşen varlığı; akustik gölgeleme; çapı 10 cm' den küçük düzgün yüzeyli multiloküler kist; Dopplerde akım olmaması. M-özellikleri ise şunlardır: Düzensiz solid tümör; asit varlığı; en az dört papiller yapı; 10 cm' den büyük düzensiz yapıda multiloküler ya da solid tümör; Dopplerde çok güçlü akımın varlığı. Kitlede herhangi bir özellik gözlenmemişse veya çelişen bulgular mevcutsa, bu kurallar, tümörü iyi huylu veya kötü huylu yerine 'sonuçsuz' olarak sınıflandırır (226). Bu nedenle başka sınıflama arayışlarına girilmiş ve over tümörlerinde malignite riskinin tahmininde, ultrasonografik morfolojik indeks sistemi değerlendirilmiştir. İyi huylu bir tümörü malign bir tümörden ayırt etmek için kullanılan morfolojik indeks sistemi gözlemciler arasındaki değişkenliği en aza indirir ve yorumlanabilirliği en üst düzeye çıkarır (227, 228, 229).

Ueland ve arkadaşlarının bildirdiği tümör morfolojisi indeksi, Şekil 2.6' da gösterilmiştir. Bu sınıflamada, tümör hacmi ve tümör morfolojisi kategorilerinde, 1 ile 5 arasında, toplamda ise 0 ile 10 arasında değişen bir puanlama sistemi geliştirilmiştir. Bu sınıflama sistemine göre 5'in altındaki değerlere sahip kitlelerin benign, 7'nin üstündeki değerlere sahip kitlelerin ise genellikle malign özellik gösterdiği belirtilmiştir (230).

	TÜMÖR HACMİ	TÜMÖR YAPISI
0	<10 cm ³	
1	10–50 cm ³	
2	>50–100 cm ³	
3	>100–200 cm ³	
4	>200–500 cm ³	
5	>500 cm ³	

Şekil 2.6: Morfolojik indeks

Depriest ve arkadaşları bu skorumu sistemini geliştirerek; ultrasonografik olarak kitlenin hacmi, kist duvarının yapısı ve adneksiyal kitledeki septa yapısına dayanan bir skorumu sistemi geliştirmişlerdir. Bu sınıflamada her bir kategoride puan ölçeği 0' dan 4' e, toplam puan ölçeği ise 0' dan 12' ye kadar değişmektedir. Bu sınıflama sistemine göre 5'in altındaki değerlere sahip kitlelerin benign, 5 ve üzeri değerlere sahip kitlelerin ise malign özellik gösterdiği belirtilmiştir. Tablo 2.7' de, puanın nasıl hesaplandığı gösterilmektedir (230, 231)

Tablo 2.7: Depriest ve arkadaşlarının tanımladığı morfolojik indeks

Tümör	0	1	2	3	4
yapısı					
Hacim	<10 cm ³	10-50 cm ³	50-200 cm ³	200-500 cm ³	>500 cm ³
Kistin duvar yapısı	Düz, <3 mm	Düz, >3 mm	Papiller projeksiyon <3 mm	Papiller projeksiyon ≥3 mm	Çoğunlukla solid
Septa yapısı	Septasız	<3 mm ince septa	3-10 mm kalın septa	Solid alanlar ≥10 mm	Çoğunlukla solid

Ultrasonografi hala ilk tercih olmasına rağmen kitlenin tanısı ve yayılımı hakkında bilgi veren başka görüntüleme yöntemleri de mevcuttur. Bunlardan bilgisayarlı tomografi, over kanserinin evrelemesinde veya tesadüfen saptanan kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılabilir, ancak iyonize radyasyon maruziyeti vardır ve yumuşak doku çözünürlüğü magnetik rezonans görüntüleme ya da ultrasonografi kadar iyi değildir. Magnetik rezonans görüntüleme iyonize radyasyon maruziyetinin bulunmaması ve mükemmel yumuşak doku çözünürlüğüne sahip olması nedeniyle ultrasonografide veya tomografide tanımlanamayan lezyonların tanınmasında etkindir ancak pahalı bir yöntemdir ve tomografi ve ultrasonografi gibi kolayca uygulanamaz. PET/CT over kanserinin evrelemesinde ve nüks over kanserinin değerlendirilmesinde kullanılabilir. Anatomik olarak tüm vücut görüntülenebilir, iyonize radyasyon kullanılması ise dezavantajdır (14).

Görüntüleme yöntemleri ve indeksler dışında adneksiyal kitlelerin malignite potansiyelinin değerlendirilmesinde serum biyobelirteçleri de önemli rol oynar. Malignite şüphesi mevcut olan kadınlarda, biyobelirteçlerin preoperatif ölçümü, malignite olasılığı ve tedavinin izlemi için bir başlangıç seviyesi belirlemek gibi birkaç fonksiyona sahiptir (232, 233). Ek olarak, biyobelirteçler optimal bir sitoredüksiyonun mümkün olup olmadığını tahmin etmede de rol oynayabilir (234).

MUC16 geni tarafından kodlanan CA125 antijeni, hem çöломik (perikardiyum, plevra, periton) hem de müllerian (fallop tüpü, endometriyal, endoservikal) epitelden elde edilen büyük bir transmembran glikoproteindir (235, 236, 237). Bu antijenin serum seviyesinin ölçümü, over kanseri için en çok incelenen biyokimyasal yöntemidir. Serum CA125 değerleri, erken evre hastalığı olan kadınların yaklaşık % 50' sinde ve ilerlemiş over kanseri olan kadınların % 80' inde artmaktadır (238). Bununla birlikte, CA125'in spesifitesi sınırlıdır. CA125 seviyeleri, sağlıklı kadınların yaklaşık yüzde 1' inde yüksektir. Ayrıca menstruel siklus sırasında serum seviyeleri artış gösterebilir (239). CA125, endometriozis, myoma uteri, asit ile birlikte veya asit olmaksızın siroz, pelvik inflamatuvar hastalık, herhangi bir sebepten dolayı plevral veya peritoneal sıvı birikimi, endometriyum, meme, akciğer ve pankreas kanserleri de dahil olmak üzere çeşitli iyi huylu ve kötü huylu durumlarda yüksek seviyelere ulaşabilir (240, 241, 242, 243,244).

CA125 seviyeleri etnik köken, yaş ve sigara içme durumuna göre de değişir; siyahi kadınlarda ve sigara içenlerde daha düşük saptanır, yaşla birlikte düzeyi artar (245). Yine de, asemptomatik postmenopozal kadınlarda yapılan prospektif bir çalışmada, yüksek CA125 düzeylerinin (≥ 30 U/mL) over kanseri riski için güçlü bir belirleyici olduğu bulunmuştur (246). Premenopozal kadınlarda, CA125'i yükselten benign jinekolojik ve jinekolojik olmayan nedenlerin sıklığından ötürü, CA125 ile ilgili çalışmalar daha ziyade postmenopozal hastalar üzerinde yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda, postmenopozal kadınlarda overyan neoplazmların saptanması için ölçülen CA125 seviyesinin spesifitesi, % 3 gibi düşük bir pozitif prediktif değerle % 98,6 ila % 99,4 arasında saptanmıştır (6).

Özellikle epitelyal over kanseri için CA125' in bir biyobelirteç olarak kullanılmasına 1983' te başlanmıştır (239). Şu anda CA125 bu kanser türü için en yaygın kullanılan biyobelirteçtir ve bilinen epitelyal over kanserli kadınlarda tedaviye yanıtı izlemek için FDA tarafından onaylanmıştır. Buna rağmen CA125' in tanısal performansı sınırlıdır; CA125 testi, özellikle erken evre over kanseri için düşük sensitivite ve düşük spesifiteye sahiptir. Premenopozal kadınlarda spesifite daha düşüktür, CA125 esas olarak, postmenopozal kadınlarda tanıya yardımcıdır. CA125' in over kanseri tanısı için tanısal performansı, 77 çalışmanın meta-analizinde gösterilmiştir (247). 35 U/mL üstündeki CA125 değerleri yüksek değerler olarak kabul edilir, % 78' lik bir duyarlılığa ve % 78' lik bir özgüllüğe sahiptir. Duyarlılığı azaltan bir faktör de CA125' in, over kanserlerinin müsinöz, berrak hücreli ve miks müllerian tümörlerinin de dahil olduğu diğer histolojik tiplerinde tutarlı bir şekilde yükselmemesidir (100, 236).

CA125 tek başına ya da diğer serum biyobelirteçler veya pelvik ultrasonografi ile kombine edilerek bir adneksiyal kitlenin değerlendirilmesi için kullanılır.

Malignite risk indeksi (RMI) ilk olarak 1990 yılında geliştirilmiştir ve adneksiyal kitlesi olan kadınlarda over kanseri riskini tahmin etmek için serum CA 125, pelvik ultrasonografide kitlenin özellikleri ve menopozal durumu bir indeks skoruyla birleştiren multimodal bir yaklaşımdır (258).

RMI, ultrasonografi skoru (U), menopoz durumu (M) ve serum CA 125 seviyesine göre hesaplanan ($RMI = U \times M \times CA\ 125$) bir skarlama sistemidir. Ultrasonografi skorunda (U) multiloküler olma, solid alanların bulunması, metastaz varlığı, asit varlığı, bilateral olma gibi özelliklerin her biri için 1 puan verilir ve formüle,

toplam puan 0 ise $U = 0$, 1 ise $U = 1$ ve puan 2 ila 5 arasında ise $U = 3$ olarak hesaplanır. Menopoz durumu (M) premenopozal hastalarda 1 olarak, postmenopozal hastalarda 3 olarak skorlanır. Postmenopozal hastalar, bir yıldan uzun süredir adet görmemiş veya histerektomi geçirmiş 50 yaşın üzerindeki kadınlar olarak tanımlanmıştır. Serum CA 125 düzeyi ise IU/mL olarak ölçülür. NICE (United Kingdom National Institute for Health and Clinical Excellence) kılavuzları, RMI puanı ≥ 200 olan tüm kadınların bir jinekolojik onkoloğa sevk edilmesini tavsiye eder (258, 259).

RMI sistemi diğer serum biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında, bir over tümörünün malignite riskini tahmin etmede en önemli üç klinik unsuru birleştirmesi bu sistemin avantajıdır. Bununla birlikte, formülde CA125'in gerçek değerlerinin kullanılması, erken evre kanserlerde ve CA125 düzeyinin sıklıkla yanıltıcı olduğu premenopozal kadınlarda sorun yaratabilir.

İnsan epididimis proteini 4 (HE4), 2008 yılında, özellikle epitelyal over kanserinin tekrarlayan veya progresif hastalığının izleminde kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır (248). HE4, tek başına ya da ROMA' nın bir bileşeni olarak adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde kullanılır. HE4, seröz, endometrioid ve berrak hücreli over kanserlerinde aşırı eksprese edilen WFDC2 geninin bir ürünüdür (249, 250). Ayrıca, CA 125' den farklı olarak, HE4' ün müsinöz over tümörlerinde de yüksek olduğu bulunmuştur (251).

HE4 ölçülen değeri ≤ 150 pM olmalıdır. Bu değer hem premenopozal hem de postmenopozal kadınlar için % 95' lik bir yüzdeyi temsil eder ve bu HE4 test kitinde FDA tarafından da kabul edilen normal değerdir.

Diğer tümör belirteçlerinden biri olan karsinoembriyonik antijen CEA normalde embriyonik veya fetal dokuda bulunan bir proteindir. Serum seviyeleri doğumdan hemen sonra tamamen kaybolur, ancak kolonda küçük miktarlarda varlığını sürdürebilir. Yetişkinlerde, CEA, özellikle mide ve bağırsaktan köken alan kanserlerde veya overin müsinöz kanserlerinde, meme, pankreas, tiroid, akciğer malignitelerinde yükselebilir. Ayrıca sigara içmek, overin müsinöz kistadenomu, kolesistit, karaciğer sirozu, divertikülit, inflamatuvar bağırsak hastalığı, pankreatit ve akciğer enfeksiyonları gibi benign durumlarda da CEA değerleri yükselebilir. CEA sınır değeri sigara içmeyenler için 3,8 mcg/L'dir. Sigara içenler için ise sınır değer 5,5 mcg/L'dir (252). CEA

biyobelirteci, benign ya da malign bir nedenden ötürü gelişen psödomiksoma peritonei hastalarının izleminde kullanılabilir (253).

CA19-9, over kanserinde yükselebilen, ancak over kanserinin yönetiminde seyrek olarak kullanılan bir müsin proteindir. CA19-9 tanı konulmuş gastrik kanser, pankreatik kanser, safra kesesi kanseri, kolanjiokarsinomu olan hastalarda tedaviye yanıtın izlemi veya kanser nüksünü saptamak için kullanılır (254).

Tablo 2.8: Over tümörlerinde sık kullanılan biyobelirteçler

Tümör histopatolojisi	Tümör belirteci
Epitelyal over kanseri	CA 125
Müsinöz kistadenokarsinom	CEA
Endodermal sinüs tümörü	AFP
Embriyonel hücreli kanser	hCG, AFP
Koryokarsinom	hCG
Disgerminom	LDH-1, LDH-2
Granüloza hücreli tümör	İnhibin

CA125 ve HE4 testleriyle, hastanın menopozal durumunun iki ayrı lojistik regresyon algoritması kullanarak yorumlanması sonucunda malignite riski algoritması (ROMA) ortaya konmuştur. ROMA, 2011 yılında, adneksiyal kitleye sahip bir kadının cerrahi girişim öncesi malign kitleye sahip olma olasılığını değerlendirmek için FDA tarafından onaylanmıştır. Premenopozal kadınlarda ROMA' ya göre yüksek malignite riski $\geq \% 13,1$, postmenopozal kadınlarda ise yüksek malignite riski $\geq \% 27,7$ olarak kabul edilmiştir (255). Çok merkezli bir çalışmada, over kanseri için insidansın $\% 24$ olduğu, yüksek risk taşıyan 531 kadın, prospektif olarak incelenmiş; postmenopozal kadınlar için $\% 92$ ve premenopozal kadınlar için $\% 76$ oranında sensitivite bildirilmiştir. (8) Bu modeli daha düşük riskli bir toplumda doğrulamak için, araştırmacılar over kanser insidansı $\% 10$ olan 472 kadını inceleyen çok merkezli ikinci bir prospektif çalışma

gerçekleştirmiştir (256). Bu düşük riskli hastalarla yapılan kohort çalışmasında, ROMA'nın postmenopozal kadınlardaki duyarlılığı % 92, özgüllüğü % 76 ve premenopozal kadınlardaki duyarlılığı % 100 ve özgüllüğü % 74 olarak saptanmıştır. Ayrıca pelvik kitlesi olan kadınların incelendiği 11 çalışmanın meta-analizinde, epitelyal over kanseri için ROMA'nın duyarlılığı % 89 ve özgüllüğü % 83 olarak raporlanmıştır (257). Erken evre epitelyal over kanseri tanısı için sensivite % 81, spesifite % 76 idi. Premenopozal kadınlar için sensivite % 82, spesifite % 82 idi. Postmenopozal kadınlar için sensivite % 93, spesifite % 79 olarak ortaya konmuştur.

2.5. Over Kanseriinde Evreleme ve Tedavi

Overyan, tubal ya da peritoneal kanser şüphesi olan olguların tanısı ve evrelemesi cerrahi müdahale ile mümkün olmaktadır. Bilateral salpingooferektomi, total ekstrasfasyal histerektomi, pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu ile infrakolik veya infragastrik omentektomi, over, fallop tüpü ve peritoneal karsinom için standart evreleme prosedürüdür. Vertikal orta hat insizyonları, evreleme ve sitoredüktif laparotomi için en iyi yaklaşımdır. Kesi yapıldıktan sonra peritoneal sitoloji toplanır. Asit yokluğunda 50-100 ml salin ile batin boşluğu yıkanarak yıkama sıvısı elde edilir. Eksplorasyon sistematik bir şekilde yapılır, pelvik organlar, ince ve kalın bağırsak, mezenter, apendiks, mide, karaciğer, safra kesesi, dalak, omentum, diyafram ve tüm periton incelenir. Ayrıca böbrekler, pankreas ve lenf nodları gibi retroperitoneal yapılar ve umblikus da palpe edilir. Tüm şüpheli alanlardan biyopsi alınır. Şüpheli alanlar belirgin değilse, mikrometastazların tespit edilmesine yardımcı olmak için douglas, mesane peritonu, parakolik alanlar ve bağırsak mezenteri dahil olmak üzere peritoneal yüzeylerden çoklu random biyopsiler alınır. Ayrıca her iki diyaframdan da biyopsi alınmalıdır. Apendektomi, splenektomi, kısmi hepatektomi, bağırsak rezeksiyonu, mesane veya üreter rezeksiyonu endike olabilir.

Over kanserine sahip çoğu kadın için, doğurganlığın korunması iyi bir seçenek değildir. Bununla birlikte, bir hastada evre IA over tümörü varsa ve doğurganlığın korunmasını arzu ediyorsa, tek taraflı salpingooferektomi evreleme ile birlikte yapılabilir.

Pelvik ve paraaortik lenf düğümlerinin örnekleme, evre I hastalığı olan hastaların üçte birinde ortaya çıkabilen mikroskobik evre III hastalık olasılığını dışlamak için gerçekleştirilir (260). Çünkü nodal hastalığı tespit etmede başarısız olmanın prognostik etkileri olabilir.

Şüpheli lenf düğümleri eksize edilir, eğer şüphelenilen bir lenf nodu yoksa rastgele örnekleme yapılır. Paraaortik lenf nodu metastazı, özellikle inferior mezenterik arterin üzerinde, pelvik lenf nodu metastazından daha sık görülür (261, 262).

Erken evre hastalığa sahip kadınlarda dahi bilateral lenf nodu örnekleme önerilir. (263, 264). İstisna olarak over ile sınırlı müsinöz tümörlerin lenf nodu metastazı oldukça nadirdir (265, 266). Bu nedenle müsinöz yumurtalık tümörleri olan kadınlarda, lenf nodu diseksiyonu dışında evreleme prosedürlerinin tamamı gerçekleştirilir. Laparotomi genellikle ilk tercihtir ancak seçilmiş hastalar için bazı uzman cerrahlar tarafından laparoskopik veya robotik cerrahi de planlanabilir. Minimal invaziv cerrahi girişimler tümörün bir bütün halinde çıkarılamaması, laparoskopik giriş yerlerinde metastaz, tüm yüzeylerin palpe edilememesi nedeniyle evrelemenin yanıltıcı olması gibi birçok teknik kaygıya neden olmaktadır (267, 268). Cerrahi olarak tam sitoredüksiyon artmış sağ kalım ile ilişkilidir. Sitoredüktif cerrahi sonrası kalan rezidüel tümör hacmi, sağ kalımla ters orantılıdır (269).

Evrelemede 2014 yılında yenilenen FIGO sistemi kullanılmaktadır. Hastalar bu evreleme sistemine göre tedavi alırlar (12). Hastaların büyük çoğunluğu, ileri evre hastalığa sahip olduğundan cerrahi öncesi veya sonrası kemoterapiye ihtiyaç duyulabilir. Birinci basamak kemoterapide, karboplatin veya sisplatin ile kombine edilen paklitaksel kullanılır. Nüks hastalıkta ifosfamid, doksorubisin, topotekan, gemitabin, etoposid, vinorelbin, dosetaksel, pemetrexed, bevasizumab, siklofosfamid, lökovorin ile kombine edilmiş 5-florourasil ve tamoksifen de dahil olmak üzere diğer kemoterapötik ajanlar kullanılabilir (12).

Tablo 2.9: Over tümörlerinin FIGO'ya göre cerrahi evrelemesi

Evre I	Evre I A	Tümör bir overle sınırlı, kapsül intakt ve yüzeyde tümöral infiltrasyon yok, batın yıkama sıvısında malign hücre yok
Tümör overde sınırlı	Evre I B	Tümör her iki overle sınırlı, kapsül intakt ve yüzeyde tümöral infiltrasyon yok, batın yıkama sıvısında malign hücre yok
	Evre I C	Evre I C1: tümör cerrahi sınırdadır
	Tümör bir ya da her iki overde de olabilir	Evre I C2: kapsül cerrahiden önce rüptüre olmuş ya da over yüzeyinde tümör mevcut
		Evre I C3: asitte ya da yıkama sıvısında malign hücre mevcut.
Evre II	Evre II A	Uterus veya tubada implantasyon mevcuttur.
Tümör bir veya her iki overi de tutmuş ve pelvik bölgeye yayılım göstermiştir.	Evre II B	Diğer pelvik intraperitoneal dokularda implant mevcuttur.
Evre III	Evre III A	Evre III A 1: Sadece retroperitoneal lenf nodu tutulumu mevcuttur. (III A 1 i: Metastaz ≤ 10 mm) (III A 1 ii: Metastaz > 10 mm)
Tümör bir veya her iki overi de tutmuş ve pelvis dışında abdominal periton veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu vardır.		Evre III A 2: Retroperitoneal lenf nodu tutulumu olsa da olmasa da mikroskopik ekstrapelvik yayılım vardır.
	Evre III B	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu olsa da olmasa da, 2 cm'den küçük makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz vardır.
	Evre III C	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu olsa da olmasa da, 2 cm'den büyük makroskopik, ekstrapelvik peritoneal metastaz vardır. Karaciğer ve dalak kapsül metastazı vardır.
Evre IV	Evre IV A	Pozitif sitoloji ile birlikte plevral efüzyon
Peritoneal metastaz haricinde uzak metastaz vardır.	Evre IV B	Karaciğer ve dalak parankim metastazı, inguinal lenf nodlarını da içeren abdomen dışı organ metastazı

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Bu çalışmaya Mart 2016 ile Ekim 2018 arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı jinekoloji ve jinekolojik onkoloji polikliniğine başvuran, gebe olmayan, 18-88 yaş arası, bilinen kanser hastalığı, karaciğer ya da böbrek yetmezliği bulunmayan ve pelvik kitle nedeniyle opere edilen 84 hasta dahil edilmiştir. Çalışma, prospektif olarak tanımlanmış ve tek merkezde, İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde yürütülmüştür. Bu tez çalışması için Malatya Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır. Operasyon planlanan hastalardan onam alınmıştır. Bu araştırma İnönü Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından 2018 / 869 proje numarası ile desteklenmiştir.

3.2. Veri Toplama Aşaması

Hastalardan detaylı anamnez alınarak; yaş, menopoz durumu, parite, aile öyküsü, bilinen hastalık öyküsü sorgulanmış ve kayıt altına alınmıştır. Hastalar operasyondan önce, litotomi masasında, Dr. Ayşe Gülçin Baştemur tarafından, Voluson E6 (GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) ultrasonografi cihazına ait IC5-9-D 7 MHz'lik transduser kullanılarak transvajinal ultrasonografi muayenesine alınmıştır. Ultrasonografide kitlenin duvar yapısı, septa kalınlığı, solid alan varlığı, bilateral olup olmadığı, intraabdominal metastaz ve asit varlığı değerlendirilmiştir. Hastalardan operasyon sabahı rutin biyokimya tüplerine 10 ml kan alınmış, alınan bu kan numuneleri 3500 devirde santrifüj edilerek, ayrılan serumlar eppendorf tüplerine konulmuştur. Numuneler analiz edilinceye kadar -80 derecede saklanmıştır. Analiz günü numuneler oda sıcaklığında çözdürülerek konik dipli polipropilen tüplere aktarılmış ve homojenizasyon için vortekslenmiştir. Hazırlanan numuneler Roche marka (Roche Diagnostics GmbH, Sandhofer Strasse 116, D-68305 Mannheim) e601 model cihazda, CA125 ve HE4 kitleriyle elektrokemilüminesans yöntemiyle analiz edilmiştir.

3.3. Verilerin Değerlendirilmesi

Ultrasonografi muayenesinde kitlelerin özellikleri Depriest ve arkadaşlarının geliştirdiği skorum sistemine göre değerlendirilmiş ve morfolojik indeksler hesaplanmıştır. Bu skorum sisteminin gereği olarak kitlenin hacmi, en, boy ve yüksekliğin, 0,523 katsayısı ile çarpımı sonucu hesaplanmıştır. 10 cm³ altı 0, 10-50 cm³

1, 50-200 cm³ 2, 200-500 cm³ 3, 500 cm³'den büyük hacimler 4 puan almıştır. Ayrıca kitlenin duvar yapısı 3 mm'den ince ve düz ise 0, 3 mm'den kalın ve düz ise 1, 3 mm'den küçük papiller projeksiyona sahipse 2, 3 mm'den büyük papiller projeksiyona sahip ise 3, solid alanlar baskın ise 4 puan almıştır. Septası olmayan kitleler 0, 3 mm'den ince septalar 1, 3 mm ile 10 mm arası septalar 2, 10 mm ve daha fazla solid alan içeren kitleler 3, tamamıyla solid kitleler 4 puan almıştır. Bu skarlama sistemine göre kitleler, toplamda 0 ile 12 arasında bir puan olarak değerlendirilmişlerdir.

ROMA yüzdeleri ise CA 125, HE4 seviyeleri ve hastanın menopozal durumunun formülize edilmesiyle hesaplanmıştır. Histerektomi olmuş, 50 yaşından büyük kadınlar postmenopozal çağda kabul edilmişlerdir. CA 125 ve HE4 değerleri IU/ml birimi ile ölçülmüştür.

Premenopozal kadınlar için;

$$\text{Prediktif İndeks (PI)} = -12.0 + 2.38 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.0626 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

Postmenopozal kadınlar için;

$$\text{Prediktif İndeks(PI)} = -8.09 + 1.04 \cdot \text{LN}[\text{HE4}] + 0.732 \cdot \text{LN}[\text{CA125}]$$

ROMA değeri yüzdesi = $\exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \cdot 100$ olarak hesaplanmıştır.

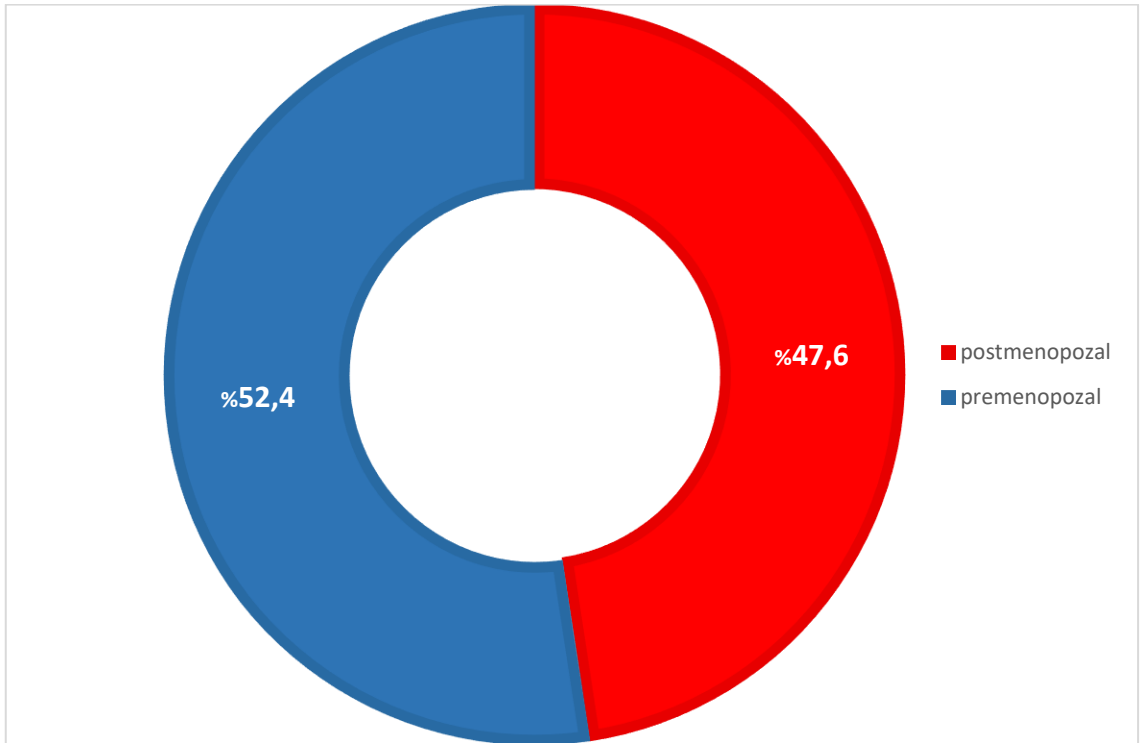
RMI skoru, hastanın ultrasonografi skoru ile menopozal durumu ve CA 125 değerinin çarpımına göre hesaplanmıştır. Ultrasonografi skoru 0 ile 3 arasında değişmektedir. Multiloküle kistler, solid alanlar, metastazlar, asit varlığı ve bilateral lezyonların her biri 1 puan olarak hesaplanır ve bunlardan hiçbiri yoksa 0, bunlardan biri mevcutsa 1, 2 ya da daha fazlası mevcutsa 3 olarak formülde yerini alır. Hasta premenopozal çağda ise M skoru 1, postmenopozal çağda ise M skoru 3 olarak değerlendirilir. CA 125 değeri IU/ml olarak ölçülmüş ve formülde yerini almıştır.

3.4. Verilerin İstatiksel Analizi

Veriler ortalama $\pm$ (standart sapma) ve sayı (yüzde) olarak verilmiştir. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk testi ile yapılmıştır. İstatistiksel analizlerde Mann-Whitney U testi, Yatesin düzeltmeli ki kare testi, Pearson korelasyon katsayısı ve tanı testleri (Roc analizi, sensitivite, spesitivite v.s.) uygun olan yerlerde kullanılmıştır. Analizlerde IBM SPSS Statistics 22.0 programı kullanılmış, istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.

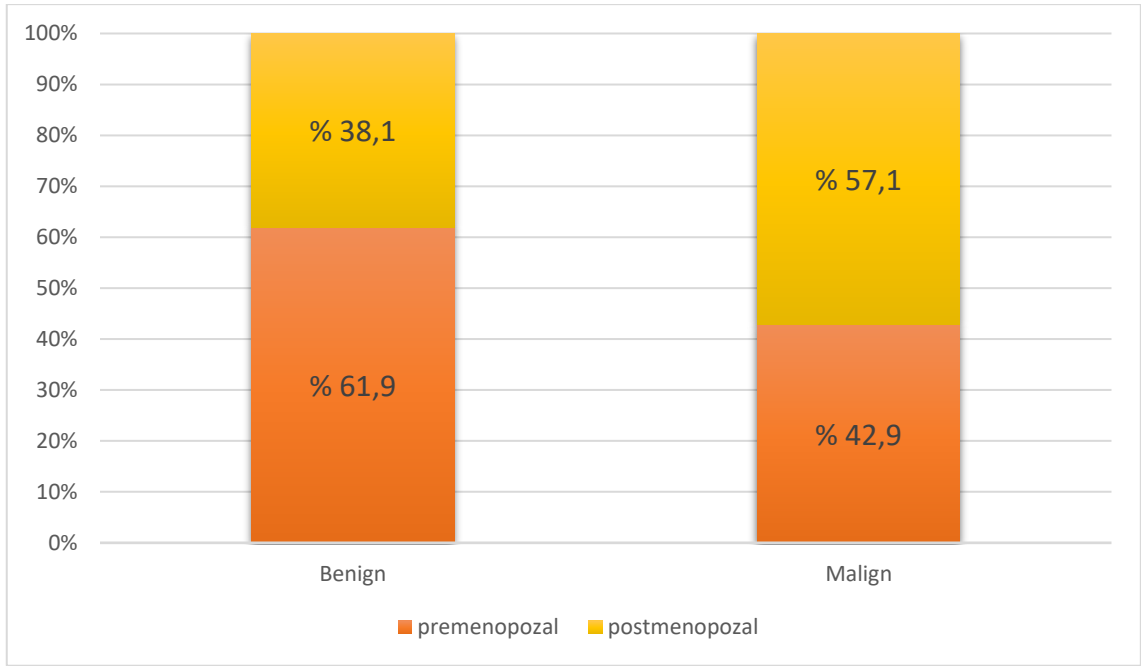
4. BULGULAR

Yapılan çalışmaya en küçüğü 18, en büyüğü 88 yaşında olmak üzere toplam 84 hasta dahil edildi, nihai patoloji sonucu benign gelen hastaların yaş ortalaması $47,8 \pm 15,08$ olarak, nihai patoloji sonucu malign gelen hastaların yaş ortalaması $51,3 \pm 16,2$ olarak saptandı. 84 hastadan 44'ü (% 52,4) premenopozal, 40'ı (% 47,6) ise postmenopozal çağdaydı.



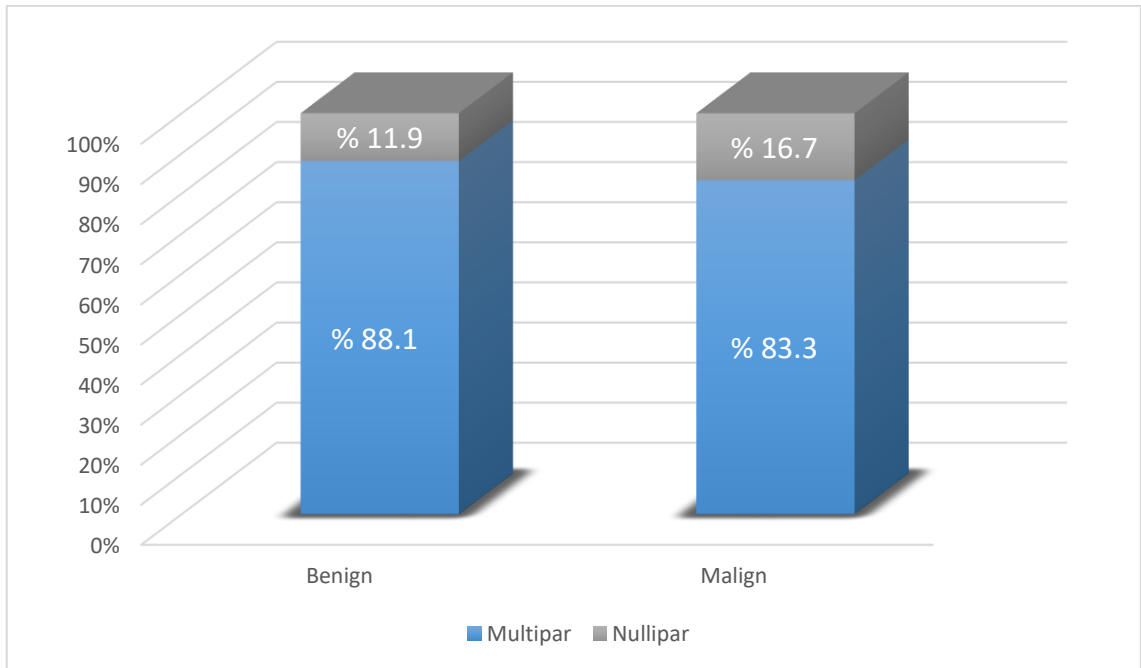
Şekil 4.1: Hastaların menopozal durumlarının karşılaştırılması

Patoloji sonucu benign olarak raporlanan hastaların % 61,9' unun (n=26) premenopozal dönemde, % 38,1' unun (n=18) ise postmenopozal dönemde olduğu; patoloji sonucu malign olarak raporlanan hastaların % 42,9' unun (n=18) premenopozal dönemde, % 57,1' inin (n=24) ise postmenopozal dönemde olduğu saptanmıştır.



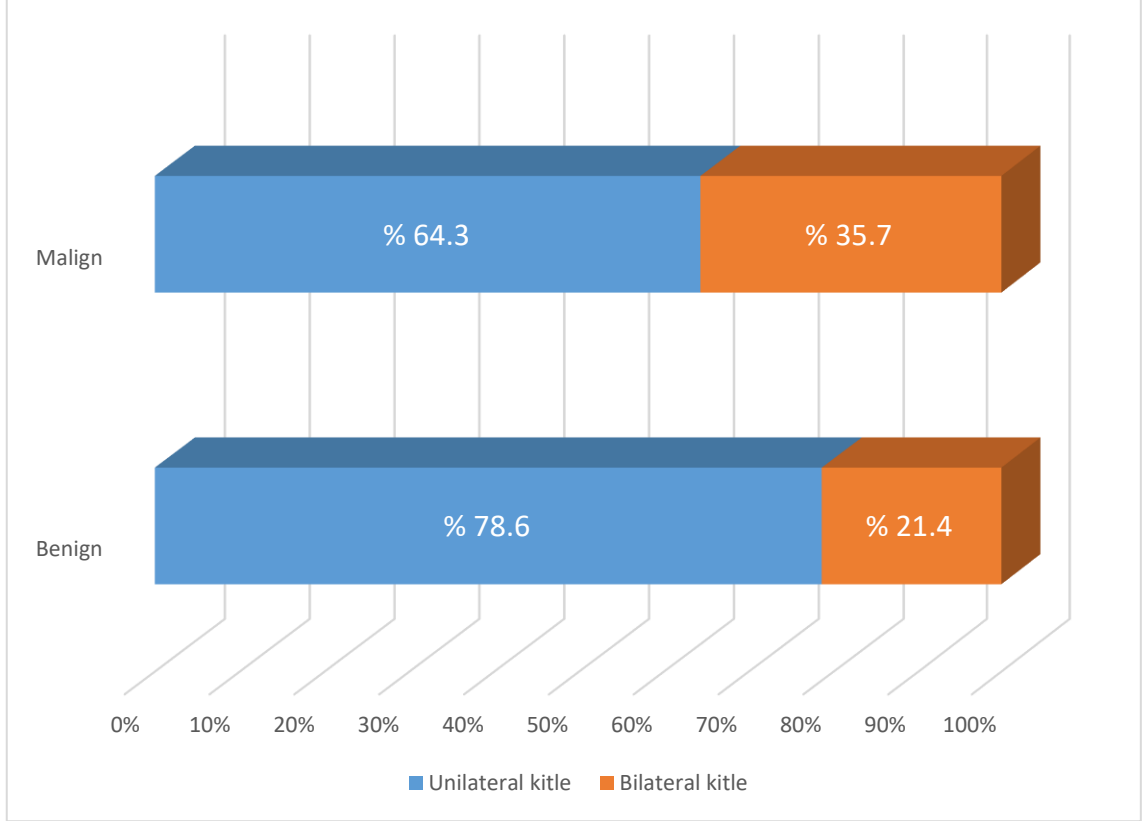
Şekil 4.2: Hastaların menopoz ve patolojilerine göre sınıflandırılması

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 85' i (n=72) en az bir çocuk doğurmuş olmakla beraber, patoloji sonucu benign olarak raporlanan hastaların % 11,9' u (n=5), patoloji sonucu malign olarak raporlanan hastaların % 16,7' si (n=7) nullipardı.



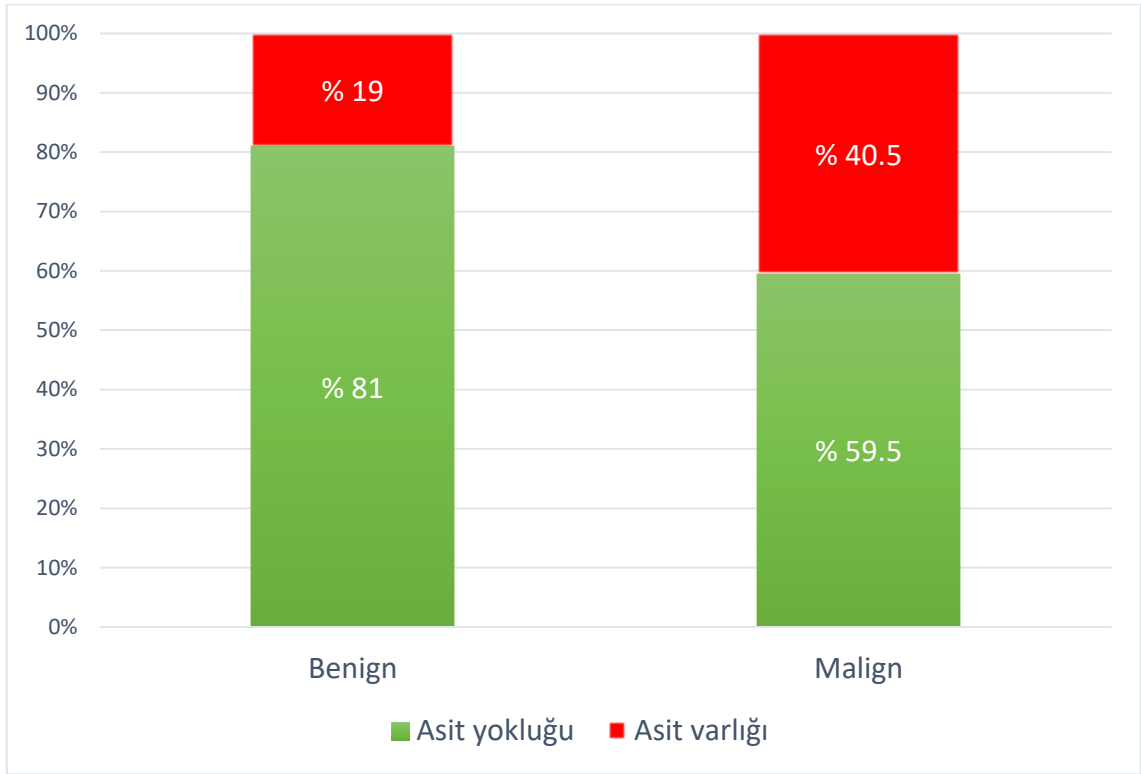
Şekil 4.3: Hastaların çocuk doğurma durumlarına göre karşılaştırılması

Hastaların bilateral kitleye sahip olma durumları patoloji sonuçlarıyla karşılaştırıldı. Patoloji sonucu benign olarak raporlanan hastaların % 21,4' ü (n= 9) bilateral kitleye sahipken, patoloji sonuçları malign olarak raporlanan hastaların % 35,7' si (n=15) bilateral kitleye sahipti.



Şekil 4.4: Hastaların bilateral ya da unilateral kitleye sahip olma durumları

Malign hastalığı düşündüren bir bulgu olan asit ile hastaların nihai patoloji sonuçları kıyaslandı. Patoloji sonucu benign olarak raporlanan hastaların % 19' unda (n=8) asit mevcutken, patoloji sonucu malign olarak raporlanan hastaların % 40,5' inde (n=17) asit varlığı söz konusuydu.

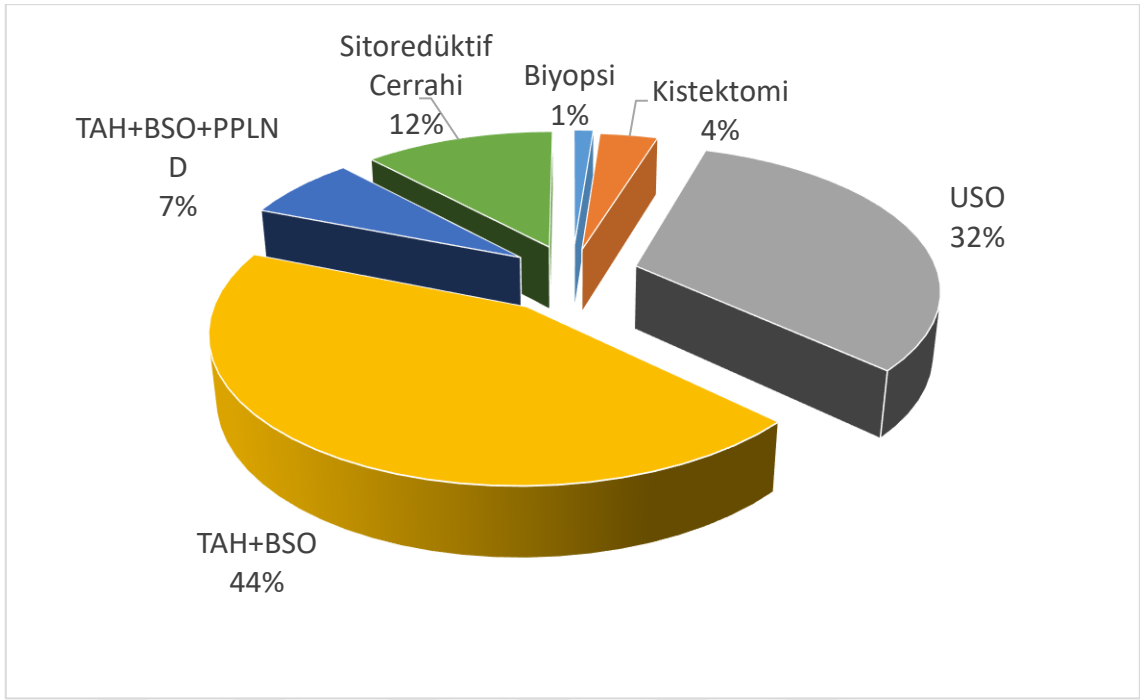


Şekil 4.5: Hastaların patolojileri ile asit bulgusunun karşılaştırılması

Nihai patolojisi benign olarak raporlanan hastaların % 16,6'sı (n=7) endometrioma, % 38,09'u (n=16) seröz kistadenom, % 21,46'si (n=9) müsinöz kistadenom, % 23,85'i (n=10) teratom olarak saptandı.

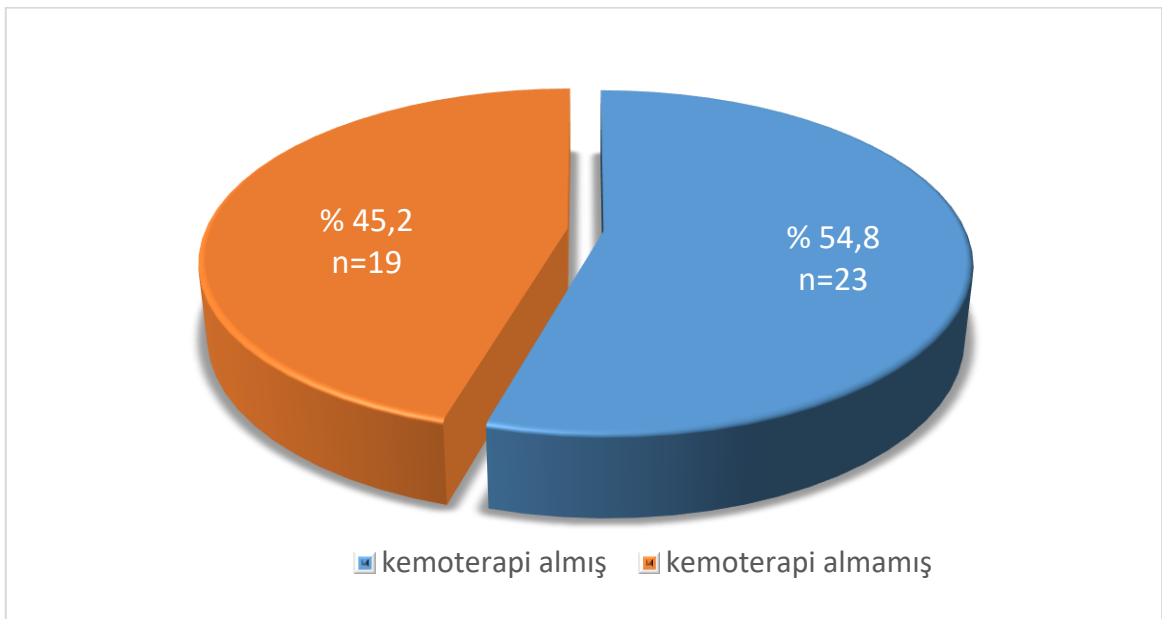
Nihai patolojisi malign olarak raporlanan hastaların ise % 52,78'i (n=23) yüksek dereceli seröz karsinom, % 11,90'ı (n=5) düşük dereceli seröz karsinom, % 11,90'ı (n=5) müsinöz karsinom, % 21,42'si (n=9) granüloza hücreli karsinom olarak saptandı.

Hastalar yapılan operasyonlar açısından değerlendirildi. Hastaların % 1,2' sinden biyopsi (n=1) alındı, % 3,6' sına kistektomi (n=3), % 32,1' ine salpingooferektomi (n=27), % 44' üne histerektomi ve bilateral salpingooferektomi (n=37), % 7,1' ine histerektomi ve bilateral salpingooferektomiye ek olarak pelvik-paraaortik lenf nodu diseksiyonu (n=6), % 11,9' una sitoredüktif cerrahi (n=10) yapıldı.



Şekil 4.6: Hastalara yapılan operasyonların şeması

Nihai patolojisi malign olarak raporlanan hastaların % 54,8' i (n=23) kemoterapi aldı, % 45,2' si (n=19) kemoterapi almadı.



Şekil 4.7: Malign patoloji sonucuna sahip hastaların kemoterapi alma oranları

CA125, HE4, morfolojik indeks, ROMA ve RMI testlerinin her biri operasyon öncesi değerlendirildi.

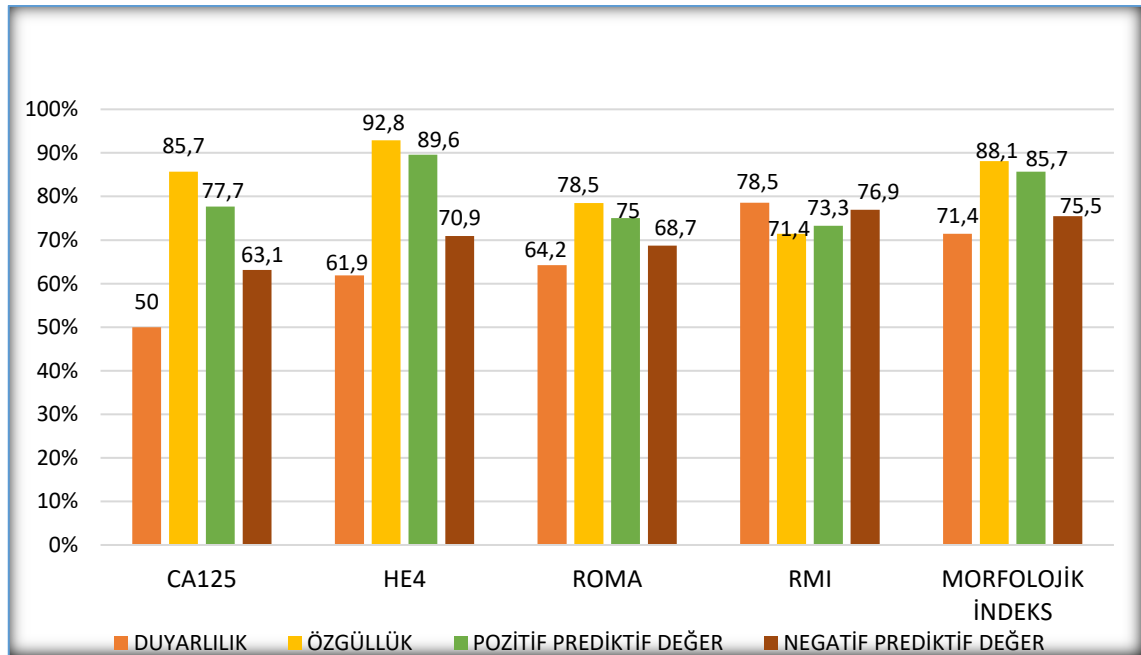
CA125 için sensivite % 50 (CI: % 34,1-65,8), spesifite % 85,7 (CI: % 71,4-94,5), pozitif prediktif değer % 77 (CI: % 61,1-88,6), negatif prediktif değer % 63,1 (CI: % 55,2-70,3) olarak saptandı.

HE4 için sensivite % 61,9 (CI: % 45,6-76,4), spesifite % 92,86 (CI: % 80,5-98,5), pozitif prediktif değer % 89,66 (CI: % 73,9-96,3), negatif prediktif değer % 70,9 (CI: % 62,1-78,3) olarak saptandı.

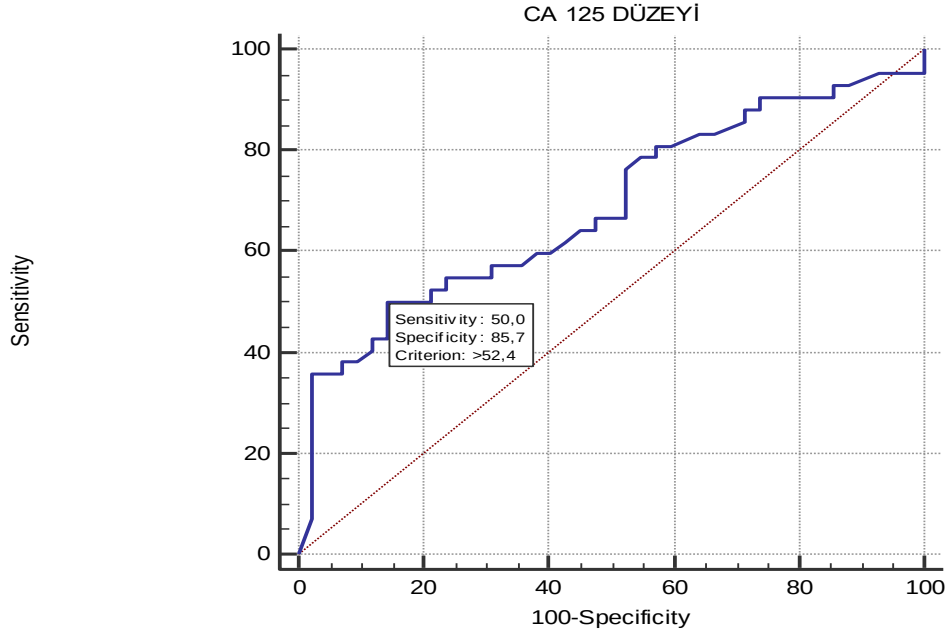
Morfolojik indeks için sensivite % 71,4 (CI: % 55,4-84,2), spesifite % 88,1 (CI: % 74,3-96,03), pozitif prediktif değer % 85,71 (CI: % 72-93,3), negatif prediktif değer ise % 75,5 (CI: % 65,3-83,4) olarak saptandı.

RMI için sensivite % 78,5 (CI: % 63,1-89,7), spesifite % 71,4 (CI: % 55,4-84,2), pozitif prediktif değer % 73,3 (CI: % 62,4-81,9), negatif prediktif değer % 76,9 (CI: % 64,4-85,9) olarak saptandı.

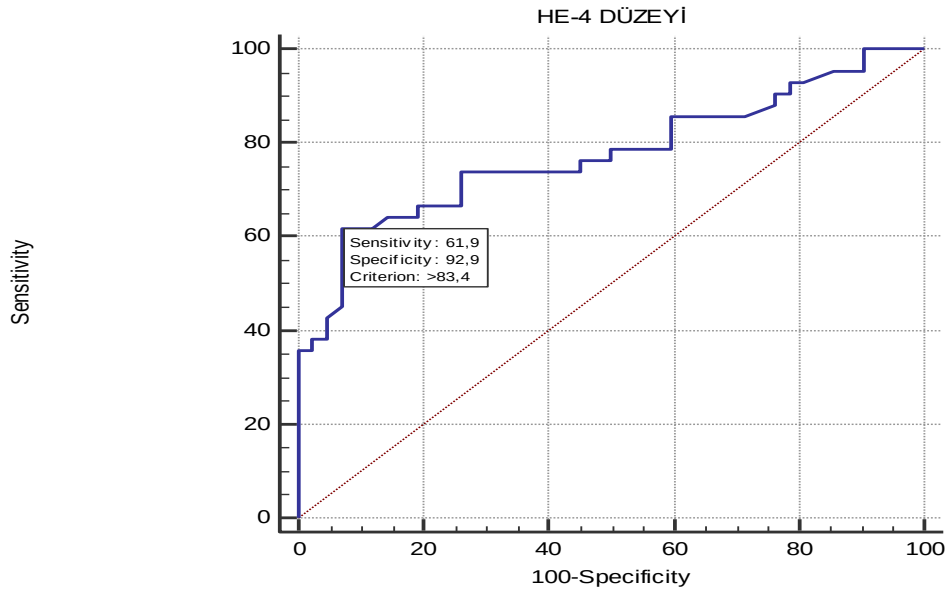
ROMA için sensivite % 64,2 (CI: % 48-78), spesifite % 78,5 (CI: % 63,1-89,7), pozitif prediktif değer % 75 (CI: % 61,7-84,8), negatif prediktif değer % 68,7 (CI: % 58,7-77,2) olarak hesaplanmıştır.



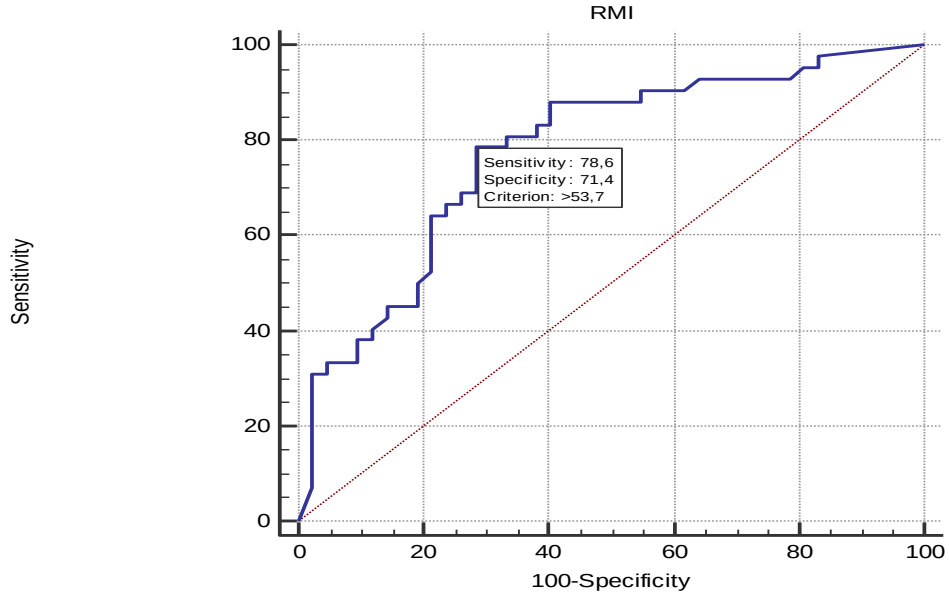
Şekil 4.8: CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeksin sensivite, spesifite, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değerler açısından karşılaştırılması



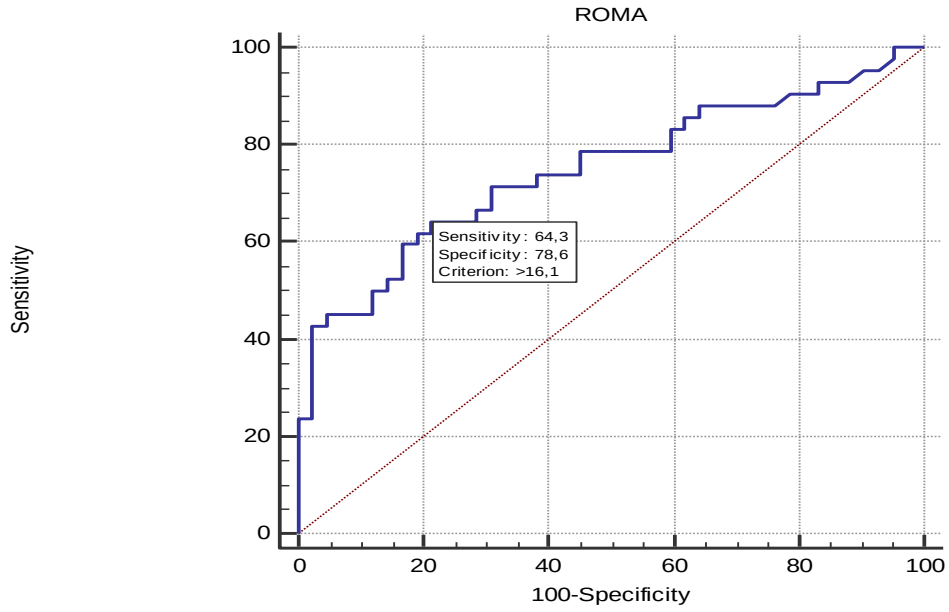
Şekil 4.9: CA125 için spesifite ve sensivite



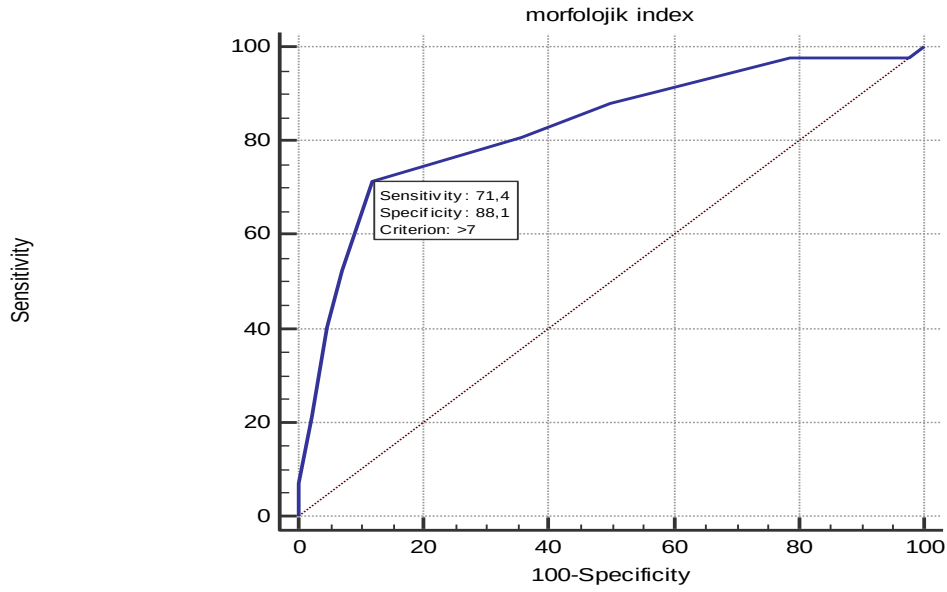
Şekil 4.10: HE4 için spesifite ve sensivite



Şekil 4.11: RMI için spesifite ve sensivite

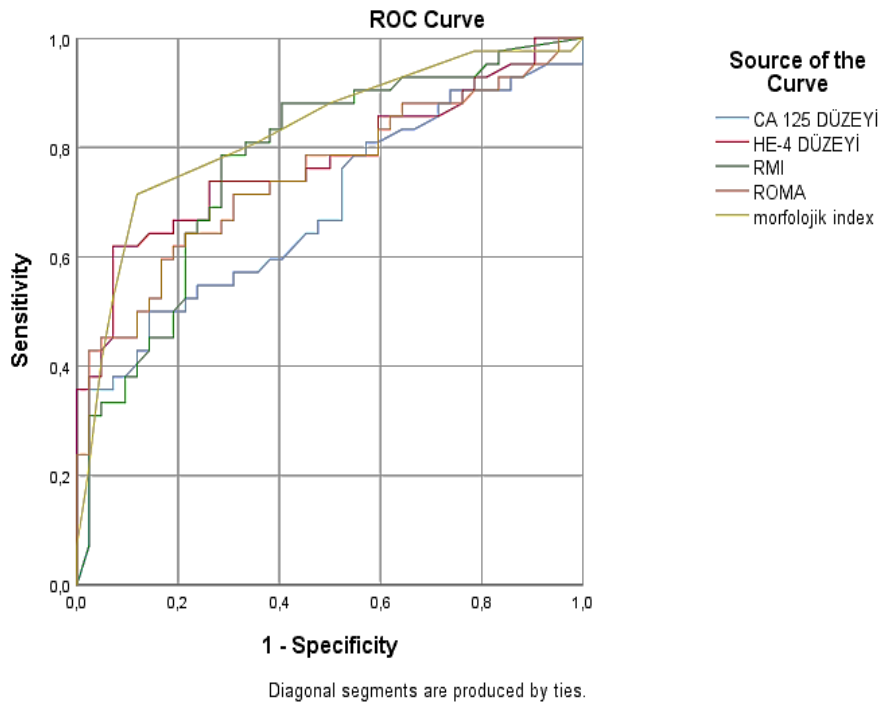


Şekil 4.12: ROMA için spesifite ve sensivite



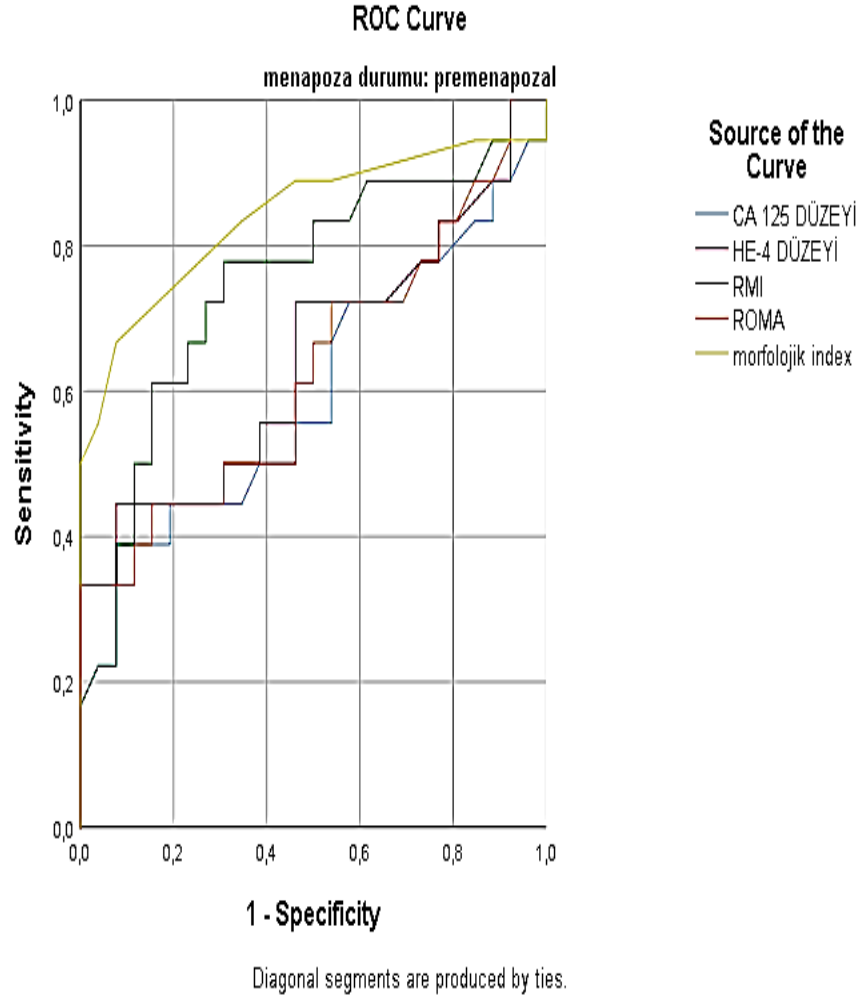
Şekil 4.13: Morfolojik indeks için spesifite ve sensitivite

Tüm hastalar değerlendirildiğinde morfolojik indeksin patolojik tanıyı tahmin etmekteki yerinin daha önemli olduğu görülmüştür.



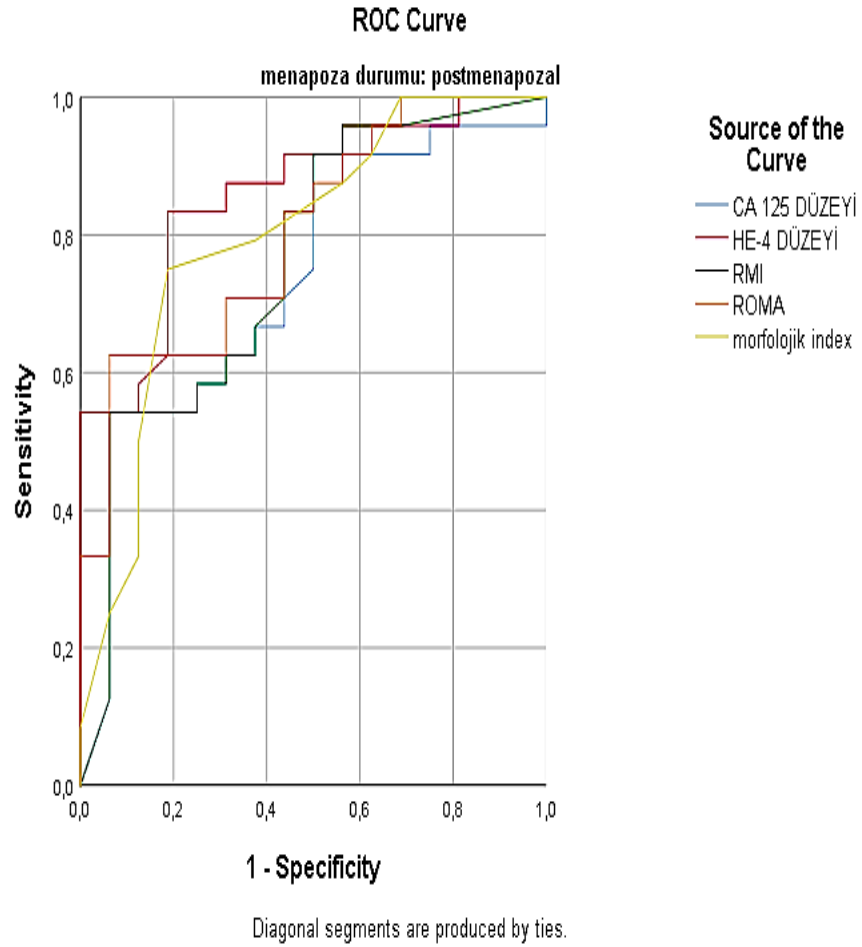
Şekil 4.14: CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeks testlerinin spesifite ve sensitivite açısından karşılaştırılması

Premenopozal hastalarda morfolojik indeks ve RMI spesifite ve sensitivite açısından daha değerli olmakla birlikte ROMA, HE4 ve CA125 benzer spesifite ve sensitiviteye sahiptir.



Şekil 4.15: Premenopozal Hastalarda CA125, HE4, ROMA, RMI Ve Morfolojik İndeks Testlerinin Spesifite ve Sensivite Açısından Karşılaştırılması

Postmenopozal hastalarda ise HE4 düzeyleri daha değerli olmakla beraber diğer tanı testleri benzer duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir.



Şekil 4. 16: Postmenopozal hastalarda CA125, HE4, ROMA, RMI ve morfolojik indeks testlerinin spesifite ve sensivite açısından karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Son otuz yılda, over kanserinin sağ kalımı, cerrahi tekniklerdeki ve medikal tedavilerdeki tüm gelişmelere rağmen önemli ölçüde değişmemiş ve beş yıllık genel sağ kalım % 30-40 arasında kalmıştır (270, 271). Overe sınırlı tümörler için klasik yönetim, prognostik bilgi sağlamak amacıyla adjuvan tedaviler için rehber olabilecek bir cerrahi evrelemeden ibarettir ancak yakın zamanda, özellikle metastatik hastalığı olan hastalarda, ilk cerrahi eksplorasyon sırasında, bir jinekolojik onkolog tarafından yapılan agresif tümör küçültücü cerrahi ve intraperitoneal kemoterapinin standart intravenöz kemoterapiye göre daha fazla sağ kalımla ilişkili olduğu gösterilmiştir (272). Buna rağmen, popülasyona dayalı çalışmalardan elde edilen veriler, over kanseri olan hastaların sadece üçte birinin başlangıçta jinekolojik onkologlar tarafından yönetildiğini göstermektedir. Bu durum, preoperatif kanser teşhisi konmasında doktorların karşılaştığı zorluklara bağlı olarak ortaya çıkmaktadır (273).

Bu sorunu çözmek için, adneksiyal kitlelerin malignite potansiyelleri ultrasonografik olarak değerlendirilmeye çalışılmıştır. Transvajinal ya da transabdominal ultrasonografiyle adneksiyal kitlenin görünümü, içyapısı, kitle büyüklüğü, kökeni (overyan veya ekstraoveryan), iki taraflı olup olmadığı tespit edilmiştir. Bununla birlikte over kanseri açısından riskli bulguları standardize etmek için tasarlanmış bir sistem gerekliliği doğmuştur. Kompleks bir multiloküler kitle, kalın septasyonlar, papiller uzantılar ve solid bileşenlerin varlığı, kitlenin içinde merkezi vaskülarite artışı, asit ve peritoneal nodülerite malignite için riskli bulgular olarak değerlendirilmektedir (274).

Sassone ve arkadaşları tarafından 1991 yılında tanımlanan ultrasonografik değerlendirme, kitlenin iç duvar yapısı, duvar kalınlığı, septa yapısı ve ekojenitesinin dahil olduğu dört morfolojik özelliğin puanlamasından oluşmuştur. Bu skarlama sistemine göre 9'dan büyük skorlar malignite lehine yorumlanmıştır. Sassone ve arkadaşları tasarladıkları bu skarlama sisteminin, % 83 spesifite, % 100 sensivite, % 37 pozitif prediktif değer ve % 100 negatif prediktif değere sahip olduğunu iddia etmişlerdir. (229). Bu skarlama sisteminin kullanıldığı 22 çalışmanın Geomini ve arkadaşları tarafından yapılan meta analizine göre bu morfolojik değerlendirmenin % 90,4 sensivite ve % 76,4 spesifisiteye sahip olduğu görülmüştür (275).

Lerner ve arkadaşları, Sassone modelini, duvar kalınlığını puanlamadan çıkarıp gölgelenmeyi ekleyerek modifiye edip başka bir puanlama sistemi geliştirmişlerdir. Bu yeni skorlama sisteminde 3 ve üzerindeki değerler malignite lehine yorumlanmıştır. Lerner ve arkadaşları bu skorlama sisteminin % 96,8 sensivite, % 77 spesifite, % 29,4 pozitif prediktif değer ve % 99,6 negatif prediktif değere sahip olduğunu raporlamışlardır (276).

DePriest ve arkadaşları kitlenin duvar yapısı, hacmi ve septa yapısının puanlandığı bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Toplam skor 0 ile 12 arasında değişmekle beraber 5'in üzerindeki değerler malignite lehine yorumlanmıştır (231). Geomini ve arkadaşları bu skorlama sistemini temel alan on çalışmayı değerlendirmiş ve bu skorlama sisteminin % 91 sensivite ve % 69 spesifiteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (275).

Bu çalışmada, ultrasonografik değerlendirmede DePriest ve ark.'larının geliştirdiği skorlama sistemi temel alınmıştır. Histopatolojik tanısı benign olarak raporlanan hastalarda morfolojik indeksin ortalama skoru $5,3 \pm 2,2$, malign hastalarda ise $8,4 \pm 2,4$ olarak saptanmıştır. Cut off değer 7 olarak temel alındığında % 71,4 sensiviteye, % 88,1 spesifiteye, % 85,7 pozitif prediktif değere, % 75,5 negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Bu verilerle birlikte malign hastaları benign hastalardan ayırt etmek için morfolojik indeksin $p < 0,0001$ değerle anlamlı olduğu da tespit edilmiştir.

Bir monoklonal antikor olan kanser antijeni 125 (CA125) ilk kez 1983'te tanımlanmıştır. Bast ve arkadaşları serumda CA125'i tespit etmek için bir analiz geliştirmişlerdir (239). Bu analizle, 888 sağlıklı insanın sadece % 1' inde ve malign hastalığı olmayan 143 hastanın % 6' sında, serum CA125 değerinin 35 U/ml üzerinde olduğunu gösterilmiştir. Buna karşılık, histopatolojik tanısı karsinom olan 101 hastanın 83' ünde yani % 82' sinde CA125 yüksek düzeylerde tespit edilmiştir. CA125 seviyeleri 45 vakanın 42' sinde (% 93) hastalık progresyonunu veya gerilemesini göstermiştir. Bununla birlikte CA125 düzeylerinin belirlenmesi, epitelyal over kanseri olan hastalarda tedaviye yanıtın izlenmesine yardımcı olmak amacıyla Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (239, 277). Ancak CA125' in kadın genital sistem dışında kolon, safra kesesi, plevra, periton ve perikardiyum dahil olmak üzere çeşitli dokulardan salgılanması ayrıca fibrom, endometrioma, mensturasyon,

gebelik gibi benign durumlarda yükselmesi nedeniyle spesifitesi ve pozitif prediktif değeri düşüktür (278, 236, 279).

Bununla birlikte özellikle epitelyal over kanserlerinin % 80' inde CA125 35 U/ml'nin üzerindedir (280). Ancak erken evre hastalıkta bu oran % 50-60' a düşmektedir (236). Bu nedenle CA125' in erken evre hastalığı tanımlamak için sensivitesi de sınırlıdır. Jacobs ve ark.'ları tarafından 1986-1990 yılları arasında yapılan, asemptomatik olan ancak ultasonografide pelvik kitle tespit edilen 22.000 postmenopozal kadınının incelendiği prospektif bir çalışmada CA125'in genel spesifitesi % 96,6 ve pozitif prediktif değeri % 3,1 olarak raporlanmıştır. Aynı zamanda over kanseri bulunmayan kadınlarda CA125 düzeylerinin stabil olarak kaldığı veya zamanla azaldığı ancak; over kanserine sahip kadınlarda CA125 seviyelerin artma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte incelenen hasta grubunun tamamının 45 yaş üstü ve postmenopozal hastalardan oluştuğu göz ardı edilmemelidir (246).

Im ve ark.'ları, 2005 yılında, primer over malignitesi bulunan 318, metastatik over malignitesi bulunan 57, benign overyan patolojiye sahip 667 hastanın dahil edildiği çok merkezli bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmaya göre premenopozal dönemdeki hastalarda, CA125'in sensivitesi % 70, spesifitesi % 69 olarak, postmenopozal dönemdeki kadınlarda ise sensivitesi % 94, spesifitesi ise % 58 olarak bildirilmiştir. Çalışmaya dahil edilen overyan maligniteye sahip 77 hastanın premenopozal dönemde olduğu belirtilmekle beraber CA125'in premenopozal gruptaki pozitif prediktif değeri % 33,8, postmenopozal grupta % 59,5 iken negatif prediktif değerlerin her iki grupta % 90'dan fazla olduğu raporlanmıştır (281). Tüm bu veriler dikkate alındığında CA125'in seçilmiş hasta grubunda fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

Bu çalışmada, CA125'in benign hastalardaki ortalama değeri $7,4 \pm 18,5$, malign hastalarda ise $26,2 \pm 26,5$ olarak saptanmıştır. CA125'in cut off değeri 52,4 olarak temel alındığında % 50 sensiviteye, % 85,7 spesifiteye, % 77,7 pozitif prediktif değere, % 63,1 negatif prediktif değere sahip olduğu görülmüştür. Bu verilerle birlikte malign hastaları benign hastalardan ayırt etmek için CA125'in $p = 0,0017$ değerle anlamlı olduğu da tespit edilmiştir.

CA125'in birçok durumdan etkilenmesi nedeniyle yeni bir biyobelirteç arayışına girilmiştir. HE4, 1998 yılında insan epididiminde sperm maturasyonunu sağlayan bir proteaz inhibitörü olarak tanımlanmıştır (282). Ancak özellikle seröz ve endometrioid over

kanseri olan hastaların serumunda yüksek HE4 seviyelerinin bulunması HE4'ün yeni bir biyobelirteç olarak kullanılmasında umut verici olmuştur (250). Galgano ve ark.'ları, 2006 yılında, 448 normal ve neoplastik dokuyu genetik olarak incelemişler, HE4'ün özellikle overyan seröz tümörlerde tutarlı şekilde yüksek bulunduğunu ancak; pulmoner, endometriyal, meme adenokarsinomlarında da HE4 pozitifliğinin mevcut olduğunu raporlamışlardır (283). Helstrom ve ark.'ları tarafından 2003 yılında yapılan çalışmada CA125'in aksine HE4'ün, endometriozis ve diğer benign jinekolojik hastalıklarda aşırı eksprese edilmediği gösterilmiştir. HE4'ün hem lokalize hem de ilerlemiş hastalığı olan kadınları benign overyan patolojilere sahip kadınlardan ayırt etmede % 95 ile yüksek spesifiteye ve % 53,3 sensitiviteye sahip olması nedeniyle over kanseri için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği düşündürmüştür (284).

Moore ve ark.'ları, 2008 yılında, pelvik kitlesi olan kadınlarda over kanserinin saptanması için adneksiyal kitleye sahip 233 kadını CA125, HE4, CA72-4, aktivin, inhibin, osteopontin, epidermal büyüme faktörü (EGFR) ve ERBB2 (Her2) biyobelirteçleri açısından incelemişlerdir. Hastalardan 67 kadının invaziv over tümörüne, 166 kadının ise benign over patolojisine sahip olduğu histopatolojik olarak belirlenmiş, tümör belirteçleri patoloji sonuçlarına göre kıyaslanmıştır. Çalışmanın sonucunda HE4'ün tek başına % 72,9 ile en yüksek sensitiviteye sahip olduğu, spesifitesinin ise % 95 olduğu, CA125 ile kombinasyonun ise sensitivitede herhangi bir artış olmaksızın evre I hastalıkta yararlı olduğunu raporlamışlardır (285).

Park ve ark.'ları, 2011 yılında, içinde 29 over kanseri, 85 benign jinekolojik hastalık, 16 sağlıklı birey, 31 jinekolojik olmayan malignite, 9 over dışı jinekolojik malignite barındıran 176 hasta ile bir çalışma yapmışlardır. Bu çalışmada CA125 ile HE4'ün tanısallık performanslarını karşılaştırılmış; HE4'ün over kanserini saptamada sensitivitesi % 44,8, CA125'in ise %55,2, her iki belirtecin de spesifitesi % 95 olarak raporlanmıştır. Aynı çalışmada böbrek yetmezliğine sahip bireylerde HE4 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (286).

Wu ve ark.'ları, 2012 yılında, 1807 kadını kapsayan 9 çalışmanın meta analizini yapmışlardır. Bu analize göre HE4'ün over karsinomunu belirlemede sensitivitesi % 83, spesifitesi % 90 olarak raporlanmıştır. Wu ve ark.'ları HE4'ün sadece malign hastaları operasyon öncesi teyit etmek amacıyla değil aynı zamanda over kanserini tarama aracı olarak da kullanılabileceğini bildirmişlerdir (287).

Chen ve ark.'ları, 2018 yılında, 386 sağlıklı, 262 benign over patolojisine sahip, 196 malign over tümörüne sahip toplamda 844 kadını, HE4, CA125, CA19-9 ve CEA açısından değerlendirmişlerdir. Bu çalışmaya göre malign hastalığı benign hastalıktan ayırt etmede HE4 % 95,5 ile en yüksek spesifiteye, % 63,7 ile en yüksek sensitiviteye sahip olduğu raporlanmıştır (288).

Bizim çalışmamızda benign histopatolojik tanıya sahip hastalarda HE4'ün ortalama değeri $60,1 \pm 29,2$ olarak saptanmış, malign histopatolojik tanıya sahip hastalarda ise ortalama değer $356,6 \pm 473$ olarak saptanmıştır. HE4'ün cut off değeri 83,4 olarak kabul edildiğinde tanısal performansı % 89,6 pozitif prediktif değer ve % 70,9 negatif prediktif değerle % 61,9 sensitivite ve % 92,8 spesifite göstermiştir. Bu verilere dayanarak HE4'ün malign hastaları benign hastalardan ayırt etme konusunda $p < 0,0001$ değerle anlamlı olduğu da tespit edilmiştir.

CA125 ve HE4 biyobelirteçlerinin her ikisi de premenopozal hastalarda post menopozal hastalara göre daha yüksek seyreder. Bu durum tanısal performanslarını kısıtlayan önemli bir faktördür. Bu düşünceyle CA125 ve HE4 biyobelirteçlerinin hastanın menopozal durumuyla kombine ederek bir risk hesaplayan ROMA (*risk of malignancy algorithm*), adneksiyal kitleye sahip cerrahi planlanan hastaların jinekolojik onkoloğa sevk gerekliliğini değerlendirmek için 2011 yılında Amerika Birleşik Devletleri Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanmıştır (289).

Moore ve ark.'ları 2009 yılında, 352 benign overyan patolojiye, 129 epitelyal over tümörüne, 22 borderline over tümörüne, 6 epitelyal olmayan over tümörüne ve 22 over dışı maligniteye sahip toplam 531 hasta üzerinde, hastaların menopozal durumlarını da göz önüne alarak lojistik regresyon modeliyle çok merkezli prospektif bir çalışma yapmışlardır. Bu hastalardan elde edilen verilere göre CA125, HE4 ve menopozal durum kombinasyonunun % 88,7 sensitiviteye, % 74,7 spesifiteye, % 60,1 pozitif prediktif değere ve % 93,9 negatif prediktif değere sahip olduğu bildirilmiştir (8).

Lenhard ve ark.'ları 2011 yılında, CA125, HE4 ve ROMA testlerini değerlendirmek için 285 benign overyan patolojiye, 125 epitelyal over tümörüne, 16 borderline over tümörüne sahip ve 109 tamamen sağlıklı toplam 535 kadını dahil ettikleri retrospektif bir çalışma yayınlamışlardır. Bu çalışmada ROMA'nın adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında % 95 spesifite ve % 76,6 sensitivite göstererek özellikle evre I epitelyal

over tümörlerinde diğer biyobelirteçlerden yüksek tanısal performansa sahip olduğunu raporlamışlardır (290).

Li ve ark.'larının 2012 yılında 11 çalışmadan elde edilen 7792 testin meta analizini yapmışlardır. ROMA'nın epitelyal over kanseri için genel sensitivitesinin % 89, spesifitesinin ise % 83 olduğunu, erken evre epitelyal over kanseri için sensitivitesinin % 81, spesifitesinin ise % 76 olduğunu raporlamışlardır (291).

Benzer şekilde Terlikowska ve ark.'larının 2016 yılında, benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında operasyon öncesi HE4, CA125 ve ROMA testlerinin karşılaştırmak için 128 benign, 96 malign overyan patolojiye sahip 224 kadını incelemişlerdir. Çalışmada ROMA testi %86,2 sensitivite, % 86,8 spesifite göstererek, epitelyal over kanserini iyi huylu yumurtalık hastalığından ayırt etmek için en iyi tanı performansını göstermiştir (292).

Huy ve ark.'ları 2018 yılında, CA125, HE4 ve ROMA testlerinin over kanserini belirlemek amacıyla içlerinde 30 over kanserli hastanın bulunduğu 277 hastayı incelemişlerdir. Hastaların operasyon öncesi serum örneklerini toplayarak, nihai histopatolojik tanılarıyla karşılaştırmışlar, ROC eğrileri ile analiz etmişlerdir. Bu çalışmaya göre ROMA'nın % 86,7 sensitiviteye ve % 88,7 spesifiteye sahip olduğu raporlanmıştır. Aynı çalışmada HE4'ün daha sensitif (% 91,5) olduğu gösterilmiş olmasına rağmen hem premenopozal hem postmenopozal hastalarda ROC eğrisinin altında kalan alana en fazla ROMA'nın sahip olduğu belirtilmiştir (293).

Bizim çalışmamızda, histopatolojik tanısı, benign olarak sonuçlanan hastalarda ROMA'nın ortalama değeri $15,3 \pm 18,2$, malign olarak sonuçlanan hastalarda ise $48,2 \pm 39,8$ olarak saptanmıştır. ROMA'nın ortalama değeri premenopozal hastalarda $14,8 \pm 21,5$, postmenopozal hastalarda ise $50,3 \pm 37,6$ olarak saptanmıştır. ROMA'nın ortalama cut off değeri 16,1 olarak kabul edildiğinde tanısal performansı % 75 pozitif prediktif değer ve % 68,7 negatif prediktif değerle % 64,2 sensitivite ve % 78,5 spesifite göstermiştir. Bu verilere dayanarak ROMA'nın malign hastaları benign hastalardan ayırt etme konusunda $p < 0,0001$ değerle anlamlı olduğu da tespit edilmiştir.

RMI (*risk of malignancy index*) CA125 düzeyi, pelvik ultrasound bulguları ve menopozal durumun kombine edildiği bir multimodal yaklaşımdır. İlk olarak 1990 yılında Jacobs ve ark.'ları tarafından 42 malign, 101 benign patoloji sonucuna sahip toplam 143 hasta, ultrasonografi skorları, CA125 seviyeleri ve menopozal durumları

açısından incelenerek RMI tanımlanmıştır. Jacobs ve ark.'ları RMI'nın cut off değerini 200 olarak belirlediklerinde malign hastaları benign hastalardan ayırt ediciliği % 85 sensivite, % 97 spesifite ile kabul görmüştür. Aynı çalışmada 200'den yüksek RMI değerlerinin kanser riskini 42 kata kadar arttırdığı da bildirilmiştir (258).

Tingulstad ve ark.'ları 1995-1997 yılları arasında, patoloji sonucu benign olan 290, malign olan 75, toplamda 365 hastanın malignite indeksini çalışmışlardır. RMI'nın 200 üstü değerleriyle 75 malign hastanın 53'ü tespit edilmiş, bu cut off değeriyle RMI'nın tanısal performansının % 69 pozitif prediktif değer, %92 negatif prediktif değerle % 71 sensiviteye, % 92 spesifiteye sahip olduğu raporlanmıştır (294).

Andersen ve ark.'ları 1999-2001 yılları arasında pelvik kitle saptanan 447 hastayı incelemişlerdir. Bu hastalardan 45 olguda RMI 200'ün altında saptandığı için operasyon planlanmamıştır. Bu 45 hastanın 23'ünde overdeki kitle spontan olarak gerilemiş, diğer 22 hastada ise 3 ayda bir yapılan RMI kontrolleri 200'ün altında gelmiştir, takip edilen bu 45 hastanın hiçbirinde kanser gelişmemiştir. Operasyon planlanan 402 vakadan 102 hastanın malign epitelyal over tümörüne, 92 hastanın borderline over tümörüne, 4 hastanın epitelyal olmayan over tümörüne, 6 hastanın ise metastatik over tümörüne sahip olduğu tespit edilmiştir. Bu çalışmada RMI'nın % 66,1 pozitif prediktif değerle, % 89, 8 negatif prediktif değerle % 70,6 sensiviteye, % 87,7 spesifiteye sahip olduğu raporlanmıştır (295).

Karlsen ve ark.'ları 2012 yılında, pelvik kitleye sahip malign potansiyelli hastaları jinekolojik onkoloğa sevki için hızlı ve kesin bir yargı sağlamak amacıyla prospektif olarak HE4, CA125, ROMA ve RMI testlerini karşılaştırmışlardır. 1218 hasta incelenmiş, bu hastalardan 809 vakanın benign over tümörüne, 79 vakanın borderline over tümörüne, 252 vakanın epitelyal over tümörüne ve 69 vakanın da metastatik tümöre sahip olduğu saptanmıştır. Bu çalışmada CA125 için sensivite % 91,7, spesifite % 62,2, HE4 için sensivite % 91,3, spesifite % 63,2, ROMA için sensivite %94,8, spesifite %76,5 olarak belirtilirken RMI'nın % 81,5 sensivite ve % 96 ile en yüksek spesifiteye sahip olduğunu raporlanmıştır (296).

Yanaranop ve ark.'ları 2017 yılında, pelvik kitleyle başvuran hastalarda operasyon öncesi malign hastaların benign hastalardan ayırt edilebilmesi amacıyla CA125, HE4, morfolojik indeks, ROMA ve RMI testlerini değerlendirmişlerdir. 74 hastanın over kanserine sahip olduğu çalışmada toplam 260 hasta değerlendirilmiştir.

Malign hastaları benign hastalardan ayırt edilmesinde CA125'in % 83,8 sensitiviteye, % 52,7 spesifiteye, % 41,3 pozitif prediktif değere, % 89,1 negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. HE4 için p değeri 0.100 olarak saptanmış, % 66,2 sensitiviteye, % 86,0 spesifiteye, % 65,3 pozitif prediktif değere, % 86,5 negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Morfolojik indeksi belirlemek için Sassone yöntemi kullanılmış, morfolojik indeks için p değeri 0.003 olarak saptanmış, % 68,9 sensitiviteye, % 70,4 spesifiteye, % 48,1 pozitif prediktif değere, % 85,1 negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. ROMA için p değeri 0.553 olarak saptanmış, % 83,8 sensitiviteye, % 68,8 spesifiteye, % 51,7 pozitif prediktif değere ve % 91,4 negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. RMI'nın ise % 78,4 sensitiviteye, % 79,6 spesifiteye, % 60,4 pozitif prediktif değere ve % 90,2 negatif prediktif değere sahip olduğu belirtilmiştir. Aynı çalışmada genel popülasyonda RMI'nın en iyi tanı aracı olduğu ve premenopozal hastalarda malignitenin ayırıcı tanısında morfolojik indeksin; postmenopozal hastalarda ise HE4'ün daha anlamlı sonuçlar verdiği raporlanmıştır (297).

Bizim çalışmamızda, histopatolojik tanısı, benign olarak sonuçlanan hastalarda RMI'nın ortalama değeri, 1217 ± 6928 , malign olarak sonuçlanan hastalarda ise $5679,1 \pm 12.148$ olarak saptanmıştır. RMI'nın ortalama cut off değeri 53,7 olarak kabul edildiğinde tanısal performansı % 73,3 pozitif prediktif değer ve % 76,9 negatif prediktif değerle % 78,5 sensitivite ve % 71,4 spesifite göstermiştir. Bu verilere dayanarak RMI'nın malign hastaları benign hastalardan ayırt etme konusunda $p < 0,0001$ değerle anlamlı olduğu da tespit edilmiştir.

5. SONUÇLAR

Adneksiyal kitlelerin cerrahi öncesinde malign benign ayrımını yaparak bu doğrultuda hastanın uygun merkezlere sevkini sağlamak sağ kalımı doğrudan etkileyen bir faktördür. Bu nedenle çalışmamızda incelediğimiz CA125, HE4, morfolojik indeks, ROMA ve RMI testlerinin her biri bu amaca hizmet etmektedir.

Genel anlamda malign patolojiye sahip hastaları belirlemekte en başarılı test morfolojik indekstir. Bunu sırasıyla HE4 ve RMI, ROMA, CA125 takip eder. (ROC eğrisi altında kalan alanlar; morfolojik indeks: 0,828 > HE4 ve RMI: 0,775 > ROMA: 0,749 > CA125: 0,685) Premenopozal hastalarda da morfolojik indeks maligniteyi saptama konusunda diğer testlerden daha başarılıdır. Bunu sırasıyla RMI, HE4, ROMA VE CA125 takip eder. (premenopozal hastalarda ROC eğrisi altında kalan alanlar; morfolojik indeks: 0,841 > RMI: 0,751 > HE4: 0,645 > ROMA: 0,629 > CA125: 0,598) Postmenopozal hastalarda en başarılı test HE4'tür. Bu testi sırasıyla ROMA, morfolojik indeks, RMI, CA125 takip eder. (postmenopozal hastalarda ROC eğrisi altında kalan alanlar; HE4: 0,861 > ROMA: 0,802 > morfolojik indeks: 0,797 > RMI: 0,759 > CA125: 0,737)

6.KAYNAKLAR

- 1.Yılmaz E, İnci Coşkun E, Taşkapan Ç. Postmenopozal adneksiyal kitlelere yaklaşım. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2016, 19: 17-24.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. Cancer Biol Med. 2017 Feb;14(1):9-32.
3. Urban RR, Pappas TC, Bullock RG, Munroe DG, Bonato V, Agnew K, Goff BA. Combined symptom index and second-generation multivariate biomarker test for prediction of ovarian cancer in patients with an adnexal mass. Gynecol Oncol. 2018 Aug;150(2):318-323.
4. Sokkary HH. The efficacy of ultrasonographic morphological index using Depriest score in ovarian cancer prediction. Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.2016 Dec;5(12):4200-4205.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Gynecology. Practice Bulletin No. 174: Evaluation and Management of Adnexal Masses. Obstet Gynecol. 2016 Nov;128(5):e210-e226.
6. Jacobs I, Davies AP, Bridges J, Stabile I, Fay T, Lower A et al. Prevalence screening for ovarian cancer in postmenopausal women by CA 125 measurement and ultrasonography. BMJ. 1993 Apr 17;306(6884):1030-4.
7. Chowdhury S, Jahan R, Hossain DL, Sharmin F, Rahman S, Dewan F. Pre-operative Assessment of Ovarian Tumor in Patients Presenting with Adnexal Mass on the Basis of Risk of Malignancy Index (RMI). J Shaheed Suhrawardy Med Coll, December 2017, Vol.9(2); 69-73.
8. 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 Jan;112(1):40-6.
9. Kadija S, Stefanovic A, Jeremic K, Radojevic MM, Nikolic L, Markovic I, Atanackovic J. The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. Int J Gynecol Cancer. 2012 Feb;22(2):238-44.

10. Dansuk R. Kadın genital sisteminin embriyolojisi ve cinsel farklılaşma. *Türk Ped Arş* 2011; 46:115-7.
11. Arey LB. The genital system. In: Arey LB, ed. *Developmental anatomy*. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders, 1974:315.
12. American College of Obstetricians and Gynecologists. Beckmann and Ling's obstetrics and gynecology 2019;8:85-96, 1008-1029.
13. Ceylan Y, Yıldırım G, Aslan H, Gül A, Gedikbaşı A. Genel jinekoloji içinde: pelvik kitle. *Williams Gynecology*. Hoffman BL, Schorge JO, Schaffer JI, Halvorsonv LM, Bradshaw KD, Cunningham FG, Calver LE. 2.baskı, Nobel tıp kitapevleri, 2010:197-254.
14. Akın O. Ovarian Cancer in: Vargas HA, Di Paolo PL, Afaq A and Akin O. *Atlas of Gynecologic Oncology Imaging*. Springer New York Heidelberg Dordrecht London, 2014:1-33.
15. Berek JS, Berek DL. Benign Diseases of the Female Reproductive Tract In: Paula J. Adams Hillard Novak. *Berek & Novak's Gynecology* 15 th. edt, 2012:730-790.
16. Cass DL, Hawkins E, Brandt ML, et al. Surgery for ovarian masses in infants, children, and adolescents: 102 consecutive patients treated in a 15 year period. *J Pediatr Surg* 2001;36:693-9.
17. Church DG, Vancil JM, Vasanawala SS. Magnetic resonance imaging for uterine and vaginal anomalies. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2009;21:379–389.
18. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception* 2002;66:153–157.
19. Cochrane Update. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Obstet Gynecol* 2009;114:679–680. 20. M. P. Stany and C. A. Hamilton, "Benign Disorders of the Ovary," vol. 35, pp. 271–284, 2008.
20. Gilman J, Stein H. The corpus luteum of pregnancy. *Surg Gynecol Obstet* 1941; 72:129.

21. Disaia PJ, William T. Mannel CR, Mcmeekin DS, Mutch DG. Adnexal Masses In: Gunderson C, Mannel RS, Di Saia RJ. Clinical Gynecologic Oncology 9 th ed.2018:248-304.
22. Clement PB. Tumor-like lesions of the ovary associated with pregnancy. Int J Gynecol Pathol 1993; 12:108.
23. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS consensus workshop group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS). Hum Reprod 2004; 19:41.
24. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, et al. Risk of complications in conservatively managed adnexal masses initially thought to be benign at subjective impression by the ultrasound examiner. Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 50:1.
25. B.S. Jodha, R. Garg Brenner tumor of ovary: an incidental finding: a case report Int. J. Reprod. Contraception Obstet. Gynecol. 6 (2017), pp. 1132-1135.
26. A.M. Abbas, M.T. Amin Brenner's tumor associated with ovarian mucinous cystadenoma reaching a huge size in postmenopausal woman J. Cancer Res. Ther. 11 (2015), p. 1030, 10.4103/0973-1482.151858.
27. DiSaia PJ, Creasman WT. Germ cell, stromal and other ovarian tumors. In: Clinical Gynecologic Oncology, 7th, Mosby-Elsevier, 2007. p.381.
28. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, et al. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. Lancet Oncol 2008; 9:1173.
29. Talerman A. Germ cell tumours of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p.849.
30. Malde HM, Kedar RP, Chadha D, Nayak S. Dermoid mesh: a sonographic sign of ovarian teratoma. AJR Am J Roentgenol 1992; 159:1349.
31. Brown DL, Laing FC, Welch WR. Large calcifications in ovaries otherwise normal on ultrasound. Ultrasound Obstet Gynecol 2007; 29:438.
32. Yılmaz E, İnci Coşkun E, Çıplak B, Şahin N. Struma ovarii: nadir bir olgu sunumu. Türk Jinekolojik Onkoloji Dergisi 2015-2; 65-68.

33. World Health Organization Classification of Tumours of Female Reproductive Organs, 4th edition, Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH (Eds), International Agency for Research on Cancer, Lyon 2014. Vol 6.
34. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer* 2003; 97:2631.
35. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:412.
36. Outwater EK, Wagner BJ, Mannion C, et al. Sex cord-stromal and steroid cell tumors of the ovary. *Radiographics* 1998; 18:1523.
37. Brown J, Sood AK, Deavers MT, et al. Patterns of metastasis in sex cord-stromal tumors of the ovary: can routine staging lymphadenectomy be omitted? *Gynecol Oncol* 2009; 113:86
38. Abu-Rustum NR, Restivo A, Ivy J, et al. Retroperitoneal nodal metastasis in primary and recurrent granulosa cell tumors of the ovary. *Gynecol Oncol* 2006; 103:31.
39. Chechia A, Attia L, Temime RB, et al. Incidence, clinical analysis, and management of ovarian fibromas and fibrothecomas. *Am J Obstet Gynecol* 2008; 199:473.e1.
40. Brun JL. Demons syndrome revisited: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2007; 105:796
41. Boggess JF, Soules MR, Goff BA, et al. Serum inhibin and disease status in women with ovarian granulosa cell tumors. *Gynecol Oncol* 1997; 64:64.
42. Ishiko O, Yoshida H, Sumi T, et al. Vascular endothelial growth factor levels in pleural and peritoneal fluid in Meigs' syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001; 98:129.
43. MEIGS JV. Fibroma of the ovary with ascites and hydrothorax; Meigs' syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1954; 67:962.
44. . Timmerman D, Moerman P, Vergote I. Meigs' syndrome with elevated serum CA 125 levels: two case reports and review of the literature. *Gynecol Oncol* 1995; 59:405.

45. Tsuji T, Catusus L, Prat J. Is loss of heterozygosity at 9q22.3 (PTCH gene) and 19p13.3 (STK11 gene) involved in the pathogenesis of ovarian stromal tumors? *Hum Pathol* 2005; 36:792
46. World cancer research fund international. Cancer facts and figures. <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/worldwide-data> (Accessed on April 17, 2017)
47. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, et al. Ovarian cancer: changes in patterns at diagnosis and relative survival over the last three decades. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1120.
48. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117.
49. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, et al. Risk factors for ovarian cancer: an overview with emphasis on hormonal factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2008; 11:301.
50. Kammerman S, Demopoulos RI, Ross J. Gonadotropin receptors in experimentally induced ovarian tumors in mice. *Cancer Res* 1977; 37:2578.
51. Whiteman DC, Murphy MF, Cook LS, et al. Multiple births and risk of epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92:1172.
52. Akhmedkhanov A, Toniolo P, Zeleniuch-Jacquotte A, et al. Luteinizing hormone, its beta-subunit variant, and epithelial ovarian cancer: the gonadotropin hypothesis revisited. *Am J Epidemiol* 2001; 154:43.
53. Gates MA, Rosner BA, Hecht JL, Tworoger SS. Risk factors for epithelial ovarian cancer by histologic subtype. *Am J Epidemiol* 2010; 171:45.
54. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105:1436.
55. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, et al. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer* 1995; 76:284.

56. Stewart LM, Holman CD, Aboagye-Sarfo P, et al. In vitro fertilization, endometriosis, nulliparity and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 2013; 128:260.
57. Vicus D, Finch A, Rosen B, et al. Risk factors for carcinoma of the fallopian tube in women with and without a germline BRCA mutation. *Gynecol Oncol* 2010; 118:155.
58. Sueblinvong T, Carney ME. Current understanding of risk factors for ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2009; 10:67.
59. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002; 155:217.
60. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Lancet Oncol* 2012; 13:385.
61. Van Gorp T, Amant F, Neven P, et al. Endometriosis and the development of malignant tumours of the pelvis. A review of literature. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2004; 18:349.
62. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S. Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer: a systematic review. *Reprod Biomed Online* 2009; 19:398.
63. Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, et al. Effects of estrogen plus progestin on gynecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003; 290:1739.
64. Garg PP, Kerlikowske K, Subak L, Grady D. Hormone replacement therapy and the risk of epithelial ovarian carcinoma: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1998; 92:472.
65. Zhou B, Sun Q, Cong R, et al. Hormone replacement therapy and ovarian cancer risk: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2008; 108:641.
66. Tworoger SS, Fairfield KM, Colditz GA, et al. Association of oral contraceptive use, other contraceptive methods, and infertility with ovarian cancer risk. *Am J Epidemiol* 2007; 166:894.
67. Soini T, Hurskainen R, Grénman S, et al. Cancer risk in women using the levonorgestrel-releasing intrauterine system in Finland. *Obstet Gynecol* 2014; 124:292.9

68. Kerlikowske K, Brown JS, Grady DG. Should women with familial ovarian cancer undergo prophylactic oophorectomy? *Obstet Gynecol* 1992; 80:700.
69. Boyd J. Specific keynote: hereditary ovarian cancer: what we know. *Gynecol Oncol* 2003; 88:S8.
70. Pal T, Permuth-Wey J, Betts JA, et al. BRCA1 and BRCA2 mutations account for a large proportion of ovarian carcinoma cases. *Cancer* 2005; 104:2807.
71. Song H, Dicks E, Ramus SJ, et al. Contribution of Germline Mutations in the RAD51B, RAD51C, and RAD51D Genes to Ovarian Cancer in the Population. *J Clin Oncol* 2015; 33:2901.
72. Norquist BM, Harrell MI, Brady MF, et al. Inherited Mutations in Women With Ovarian Carcinoma. *JAMA Oncol* 2016; 2:482.
73. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.
74. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
75. Huncharek M, Geschwind JF, Kupelnick B. Perineal application of cosmetic talc and risk of invasive epithelial ovarian cancer: a meta-analysis of 11,933 subjects from sixteen observational studies. *Anticancer Res* 2003; 23:1955.
76. Blank MM, Wentzensen N, Murphy MA, et al. Dietary fat intake and risk of ovarian cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Br J Cancer* 2012; 106:596.
77. Qin LQ, Xu JY, Wang PY, et al. Milk/dairy products consumption, galactose metabolism and ovarian cancer: meta-analysis of epidemiological studies. *Eur J Cancer Prev* 2005; 14:13.
78. Myung SK, Ju W, Choi HJ, et al. Soy intake and risk of endocrine-related gynaecological cancer: a meta-analysis. *BJOG* 2009; 116:1697.
79. Yin L, Grandi N, Raum E, et al. Meta-analysis: Circulating vitamin D and ovarian cancer risk. *Gynecol Oncol* 2011; 121:369.
80. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329.

81. King MC, Marks JH, Mandell JB, New York Breast Cancer Study Group. Breast and ovarian cancer risks due to inherited mutations in BRCA1 and BRCA2. *Science* 2003; 302:643.
82. Satagopan JM, Boyd J, Kauff ND, et al. Ovarian cancer risk in Ashkenazi Jewish carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations. *Clin Cancer Res* 2002; 8:3776.
83. Piver MS. Hereditary ovarian cancer. Lessons from the first twenty years of the Gilda Radner Familial Ovarian Cancer Registry. *Gynecol Oncol* 2002; 85:9.
84. Levine DA, Argenta PA, Yee CJ, et al. Fallopian tube and primary peritoneal carcinomas associated with BRCA mutations. *J Clin Oncol* 2003; 21:4222.
85. Cass I, Holschneider C, Datta N, et al. BRCA-mutation-associated fallopian tube carcinoma: a distinct clinical phenotype? *Obstet Gynecol* 2005; 106:1327.
86. Dowdy SC, Stefanek M, Hartmann LC. Surgical risk reduction: prophylactic salpingo-oophorectomy and prophylactic mastectomy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:1113.
87. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. *JAMA* 2006; 296:185.
88. Watson P, Lynch HT. Extracolonic cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Cancer* 1993; 71:677.
89. Koornstra JJ, Mourits MJ, Sijmons RH, et al. Management of extracolonic tumours in patients with Lynch syndrome. *Lancet Oncol* 2009; 10:400.
90. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009; 75:141.
91. Rubin SC, Blackwood MA, Bandera C, et al. BRCA1, BRCA2, and hereditary nonpolyposis colorectal cancer gene mutations in an unselected ovarian cancer population: relationship to family history and implications for genetic testing. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178:670.

92. Crijnen TE, Janssen-Heijnen ML, Gelderblom H, et al. Survival of patients with ovarian cancer due to a mismatch repair defect. *Fam Cancer* 2005; 4:301.
93. Watson P, Bützow R, Lynch HT, et al. The clinical features of ovarian cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Gynecol Oncol* 2001; 82:223.
94. Carnide N, Kreiger N, Cotterchio M. Association between frequency and intensity of recreational physical activity and epithelial ovarian cancer risk by age period. *Eur J Cancer Prev* 2009; 18:322.
95. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348:1625.
96. Rota M, Pasquali E, Scotti L, et al. Alcohol drinking and epithelial ovarian cancer risk. a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 125:758.
97. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
98. Lee K, Tavassoli FA, Prat J, et al. Tumors of the ovary and peritoneum. In: World Health Organization Classification of Tumours: Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs, IARC Press, Lyon, France 2003. p.117.
99. Karseladze AI. WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin. *Arkh Patol* 2005; Suppl:1.)
100. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 2004; 351:2519.
101. Singer G, Oldt R 3rd, Cohen Y, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95:484
102. Singer G, Stöhr R, Cope L, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:218.

103. Köbel M, Kalloger SE, Huntsman DG, et al. Differences in tumor type in low-stage versus high-stage ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2010; 29:203.
104. Kurman RJ. Origin and molecular pathogenesis of ovarian high-grade serous carcinoma. *Ann Oncol* 2013; 24 Suppl 10:x16.
105. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, 6th ed, Kurman RJ, Ellenson LH, Ronnett RM. (Eds), Springer, New York 2011.
106. Li J, Fadare O, Xiang L, et al. Ovarian serous carcinoma: recent concepts on its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol* 2012; 5:8.
107. Ahmed AA, Etemadmoghadam D, Temple J, et al. Driver mutations in TP53 are ubiquitous in high grade serous carcinoma of the ovary. *J Pathol* 2010; 221:49.
108. Herrington CS, McCluggage WG. The emerging role of the distal Fallopian tube and p53 in pelvic serous carcinogenesis. *J Pathol* 2010; 220:5.
109. Fong PC, Boss DS, Yap TA, et al. Inhibition of poly(ADP-ribose) polymerase in tumors from BRCA mutation carriers. *N Engl J Med* 2009; 361:123.
110. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv Anat Pathol* 2009; 16:267.
111. Gershenson DM, Sun CC, Lu KH, et al. Clinical behavior of stage II-IV low-grade serous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2006; 108:361.
112. Gershenson DM, Sun CC, Bodurka D, et al. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecol Oncol* 2009; 114:48.
113. Schmeler KM, Sun CC, Malpica A, et al. Low-grade serous primary peritoneal carcinoma. *Gynecol Oncol* 2011; 121:482.
114. Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, et al. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2-tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer* 2012; 118:3087.
115. Seidman JD, Kurman RJ. Pathology of ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Clin North Am* 2003; 17:909.

116. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004; 23:41.
117. Tothill RW, Tinker AV, George J, et al. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14:5198.
118. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62:2212.
119. Karseladze AI. [WHO histological classification of ovarian tumors. Geneva, 1999 (R.E.Scully, L.H.Sobin)]. *Arkh Patol* 2005; Suppl:1.
120. Catasús L, Bussaglia E, Rodríguez I, et al. Molecular genetic alterations in endometrioid carcinomas of the ovary: similar frequency of beta-catenin abnormalities but lower rate of microsatellite instability and PTEN alterations than in uterine endometrioid carcinomas. *Hum Pathol* 2004; 35:1360.
121. Palacios J, Gamallo C. Mutations in the beta-catenin gene (CTNNB1) in endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1998; 58:1344.
122. Lemon B, Inouye C, King DS, Tjian R. Selectivity of chromatin-remodelling cofactors for ligand-activated transcription. *Nature* 2001; 414:924.
123. Moreno-Bueno G, Gamallo C, Pérez-Gallego L, et al. beta-Catenin expression pattern, beta-catenin gene mutations, and microsatellite instability in endometrioid ovarian carcinomas and synchronous endometrial carcinomas. *Diagn Mol Pathol* 2001; 10:116.
124. Goff BA, Sainz de la Cuesta R, Muntz HG, et al. Clear cell carcinoma of the ovary: a distinct histologic type with poor prognosis and resistance to platinum-based chemotherapy in stage III disease. *Gynecol Oncol* 1996; 60:412.
125. Chan JK, Teoh D, Hu JM, et al. Do clear cell ovarian carcinomas have poorer prognosis compared to other epithelial cell types? A study of 1411 clear cell ovarian cancers. *Gynecol Oncol* 2008; 109:370.
126. Tan DS, Kaye S. Ovarian clear cell adenocarcinoma: a continuing enigma. *J Clin Pathol* 2007; 60:355.

127. Jenison EL, Montag AG, Griffiths CT, et al. Clear cell adenocarcinoma of the ovary: a clinical analysis and comparison with serous carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989; 32:65
128. del Carmen MG, Birrer M, Schorge JO. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecol Oncol* 2012; 126:481.
129. Kurian AW, Balise RR, McGuire V, Whittemore AS. Histologic types of epithelial ovarian cancer: have they different risk factors? *Gynecol Oncol* 2005; 96:520.
130. Czernobilsky B, Silverman BB, Enterline HT. Clear-cell carcinoma of the ovary. A clinicopathologic analysis of pure and mixed forms and comparison with endometrioid carcinoma. *Cancer* 1970; 25:762.
131. Lee S, Garner EI, Welch WR, et al. Over-expression of hypoxia-inducible factor 1 alpha in ovarian clear cell carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 106:311
132. Stadlmann S, Gueth U, Baumhoer D, et al. Glypican-3 expression in primary and recurrent ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol* 2007; 26:341.
133. Kato N, Sasou S, Motoyama T. Expression of hepatocyte nuclear factor-1beta (HNF-1beta) in clear cell tumors and endometriosis of the ovary. *Mod Pathol* 2006; 19:83.
134. Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary. *Cancer Res* 2000; 60:7052.
135. Amemiya S, Sekizawa A, Otsuka J, et al. Malignant transformation of endometriosis and genetic alterations of K-ras and microsatellite instability. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 86:371
136. Kuo KT, Mao TL, Jones S, et al. Frequent activating mutations of PIK3CA in ovarian clear cell carcinoma. *Am J Pathol* 2009; 174:1597.
137. Gras E, Catusus L, Argüelles R, et al. Microsatellite instability, MLH-1 promoter hypermethylation, and frameshift mutations at coding mononucleotide repeat microsatellites in ovarian tumors. *Cancer* 2001; 92:2829.

138. Jensen KC, Mariappan MR, Putcha GV, et al. Microsatellite instability and mismatch repair protein defects in ovarian epithelial neoplasms in patients 50 years of age and younger. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:1029.
139. Cai KQ, Albarracin C, Rosen D, et al. Microsatellite instability and alteration of the expression of hMLH1 and hMSH2 in ovarian clear cell carcinoma. *Hum Pathol* 2004; 35:552.
140. Wiegand KC, Shah SP, Al-Agha OM, et al. ARID1A mutations in endometriosis-associated ovarian carcinomas. *N Engl J Med* 2010; 363:1532.
141. Hart WR, Norris HJ. Borderline and malignant mucinous tumors of the ovary. Histologic criteria and clinical behavior. *Cancer* 1973; 31:1031.
142. Bladt O, De Man R, Aerts R. Mucinous cystadenoma of the ovary. *JBR-BTR* 2004; 87:118.
143. Hart WR. Mucinous tumors of the ovary: a review. *Int J Gynecol Pathol* 2005; 24:4.
144. Hoerl HD, Hart WR. Primary ovarian mucinous cystadenocarcinomas: a clinicopathologic study of 49 cases with long-term follow-up. *Am J Surg Pathol* 1998; 22:1449.
145. Lee KR, Scully RE. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic study of 196 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas, including an evaluation of 11 cases with 'pseudomyxoma peritonei'. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1447.
146. Riopel MA, Ronnett BM, Kurman RJ. Evaluation of diagnostic criteria and behavior of ovarian intestinal-type mucinous tumors: atypical proliferative (borderline) tumors and intraepithelial, microinvasive, invasive, and metastatic carcinomas. *Am J Surg Pathol* 1999; 23:617.
147. de Nictolis M, Montironi R, Tommasoni S, et al. Benign, borderline, and well-differentiated malignant intestinal mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic, histochemical, immunohistochemical, and nuclear quantitative study of 57 cases. *Int J Gynecol Pathol* 1994; 13:10.
148. Prayson RA, Hart WR, Petras RE. Pseudomyxoma peritonei. A clinicopathologic study of 19 cases with emphasis on site of origin and nature of associated ovarian tumors. *Am J Surg Pathol* 1994; 18:591.

149. Young RH, Gilks CB, Scully RE. Mucinous tumors of the appendix associated with mucinous tumors of the ovary and pseudomyxoma peritonei. A clinicopathological analysis of 22 cases supporting an origin in the appendix. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:415.
150. McKenney JK, Soslow RA, Longacre TA. Ovarian mature teratomas with mucinous epithelial neoplasms: morphologic heterogeneity and association with pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2008; 32:645.
151. Ronnett BM, Seidman JD. Mucinous tumors arising in ovarian mature cystic teratomas: relationship to the clinical syndrome of pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:650.
152. Rodríguez IM, Prat J. Mucinous tumors of the ovary: a clinicopathologic analysis of 75 borderline tumors (of intestinal type) and carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:139.
153. Vang R, Gown AM, Barry TS, et al. Cytokeratins 7 and 20 in primary and secondary mucinous tumors of the ovary: analysis of coordinate immunohistochemical expression profiles and staining distribution in 179 cases. *Am J Surg Pathol* 2006; 30:1130.
154. McCluggage WG. Immunohistochemical and functional biomarkers of value in female genital tract lesions. *Int J Gynecol Pathol* 2006; 25:101.
155. Vang R, Gown AM, Wu LS, et al. Immunohistochemical expression of CDX2 in primary ovarian mucinous tumors and metastatic mucinous carcinomas involving the ovary: comparison with CK20 and correlation with coordinate expression of CK7. *Mod Pathol* 2006; 19:1421.
156. Vang R, Gown AM, Farinola M, et al. p16 expression in primary ovarian mucinous and endometrioid tumors and metastatic adenocarcinomas in the ovary: utility for identification of metastatic HPV-related endocervical adenocarcinomas. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:653.
157. Gemignani ML, Schlaerth AC, Bogomolny F, et al. Role of KRAS and BRAF gene mutations in mucinous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2003; 90:378.
158. Cuatrecasas M, Villanueva A, Matias-Guiu X, Prat J. K-ras mutations in mucinous ovarian tumors: a clinicopathologic and molecular study of 95 cases. *Cancer* 1997; 79:1581.

159. Kuo KT, Guan B, Feng Y, et al. Analysis of DNA copy number alterations in ovarian serous tumors identifies new molecular genetic changes in low-grade and high-grade carcinomas. *Cancer Res* 2009; 69:4036.
160. Shi H, Wang MX, Caldwell CW. CpG islands: their potential as biomarkers for cancer. *Expert Rev Mol Diagn* 2007; 7:519.
161. Kurman RJ, Shih IeM. Pathogenesis of ovarian cancer: lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *Int J Gynecol Pathol* 2008; 27:151.
162. Ali RH, Seidman JD, Luk M, et al. Transitional cell carcinoma of the ovary is related to high-grade serous carcinoma and is distinct from malignant brenner tumor. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31:499.
163. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:556.
164. Logani S, Oliva E, Amin MB, et al. Immunoprofile of ovarian tumors with putative transitional cell (urothelial) differentiation using novel urothelial markers: histogenetic and diagnostic implications. *Am J Surg Pathol* 2003; 27:1434.
165. Riedel I, Czernobilsky B, Lifschitz-Mercer B, et al. Brenner tumors but not transitional cell carcinomas of the ovary show urothelial differentiation: immunohistochemical staining of urothelial markers, including cytokeratins and uroplakins. *Virchows Arch* 2001; 438:181.
166. Silasi DA, Illuzzi JL, Kelly MG, et al. Carcinosarcoma of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:22.
167. Mano MS, Rosa DD, Azambuja E, et al. Current management of ovarian carcinosarcoma. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:316.
168. Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164:1511.
169. Segal GH, Hart WR. Ovarian serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). The relationship of exophytic surface tumor to peritoneal "implants". *Am J Surg Pathol* 1992; 16:577.

170. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol* 2000; 31:539.
171. Hart WR. Borderline epithelial tumors of the ovary. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl 2:S33.
172. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer* 2008; 123:1897.
173. Jones MB. Borderline ovarian tumors: current concepts for prognostic factors and clinical management. *Clin Obstet Gynecol* 2006; 49:517.
174. Longacre TA, McKenney JK, Tazelaar HD, et al. Ovarian serous tumors of low malignant potential (borderline tumors): outcome-based study of 276 patients with long-term (> or =5-year) follow-up. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:707.
175. Kaern J, Tropé CG, Abeler VM. A retrospective study of 370 borderline tumors of the ovary treated at the Norwegian Radium Hospital from 1970 to 1982. A review of clinicopathologic features and treatment modalities. *Cancer* 1993; 71:1810.
176. Bell DA, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors. Histologic features and prognosis. *Cancer* 1988; 62:2212.
177. Kennedy AW, Hart WR. Ovarian papillary serous tumors of low malignant potential (serous borderline tumors). A long-term follow-up study, including patients with microinvasion, lymph node metastasis, and transformation to invasive serous carcinoma. *Cancer* 1996; 78:278.
178. Lee KR, Nucci MR. Ovarian mucinous and mixed epithelial carcinomas of mullerian (endocervical-like) type: a clinicopathologic analysis of four cases of an uncommon variant associated with endometriosis. *Int J Gynecol Pathol* 2003; 22:42.
179. Ronnett BM, Kajdacsy-Balla A, Gilks CB, et al. Mucinous borderline ovarian tumors: points of general agreement and persistent controversies regarding nomenclature, diagnostic criteria, and behavior. *Hum Pathol* 2004; 35:949.
180. Norris HJ. Proliferative endometrioid tumors and endometrioid tumors of low malignant potential of the ovary. *Int J Gynecol Pathol* 1993; 12:134.

181. Bell KA, Kurman RJ. A clinicopathologic analysis of atypical proliferative (borderline) tumors and well-differentiated endometrioid adenocarcinomas of the ovary. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1465.
182. Oliva E, Sarrió D, Brachtel EF, et al. High frequency of beta-catenin mutations in borderline endometrioid tumours of the ovary. *J Pathol* 2006; 208:708.
183. Smith HO, Berwick M, Verschraegen CF, et al. Incidence and survival rates for female malignant germ cell tumors. *Obstet Gynecol* 2006; 107:1075.
184. La Vecchia C, Morris HB, Draper GJ. Malignant ovarian tumours in childhood in Britain, 1962-78. *Br J Cancer* 1983; 48:363.
185. Krasna IH, Lee ML, Smilow P, et al. Risk of malignancy in bilateral streak gonads: the role of the Y chromosome. *J Pediatr Surg* 1992; 27:1376.
186. De Arce MA, Costigan C, Gosden JR, et al. Further evidence consistent with Yqh as an indicator of risk of gonadal blastoma in Y-bearing mosaic Turner syndrome. *Clin Genet* 1992; 41:28.
187. Levato F, Martinello R, Campobasso C, Porto S. LDH and LDH isoenzymes in ovarian dysgerminoma. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995; 16:212.
188. Schwartz PE, Morris JM. Serum lactic dehydrogenase: a tumor marker for dysgerminoma. *Obstet Gynecol* 1988; 72:511
189. Gordon A, Lipton D, Woodruff JD. Dysgerminoma: a review of 158 cases from the Emil Novak Ovarian Tumor Registry. *Obstet Gynecol* 1981; 58:497.
190. Boran N, Tulunay G, Caliskan E, et al. Pregnancy outcomes and menstrual function after fertility sparing surgery for pure ovarian dysgerminomas. *Arch Gynecol Obstet* 2005; 271:104
191. Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL. Immature (malignant) teratoma of the ovary: a clinical and pathologic study of 58 cases. *Cancer* 1976; 37:2359
192. Woodruff JD, Protos P, Peterson WF. Ovarian teratomas. Relationship of histologic and ontogenic factors to prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1968; 102:702.
193. Fujita M, Inoue M, Tanizawa O, et al. Retrospective review of 41 patients with endodermal sinus tumor of the ovary. *Int J Gynecol Cancer* 1993; 3:329.

194. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: Practical Gynecologic Oncology, 4th, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2005. p.511.
195. Shah JP, Kumar S, Bryant CS, et al. A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females. *Int J Cancer* 2008; 123:2671.
196. Kurman RJ, Norris HJ. Endodermal sinus tumor of the ovary: a clinical and pathologic analysis of 71 cases. *Cancer* 1976; 38:2404.
197. Talerman A, Haije WG, Baggerman L. Serum alphafetoprotein (AFP) in diagnosis and management of endodermal sinus (yolk sac) tumor and mixed germ cell tumor of the ovary. *Cancer* 1978; 41:272.
198. Gershenson DM, Del Junco G, Herson J, Rutledge FN. Endodermal sinus tumor of the ovary: the M. D. Anderson experience. *Obstet Gynecol* 1983; 61:194.
199. Abu-Rustum NR, Aghajanian C. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. *Semin Oncol* 1998; 25:235.
200. Ueda G, Abe Y, Yoshida M, Fujiwara T. Embryonal carcinoma of the ovary: a six-year survival. *Int J Gynaecol Obstet* 1990; 31:287.
201. Chapman DC, Grover R, Schwartz PE. Conservative management of an ovarian polyembryoma. *Obstet Gynecol* 1994; 83:879.
202. Wheeler CA, Davis S, Degefu S, et al. Ovarian choriocarcinoma: a difficult diagnosis of an unusual tumor and a review of the hook effect. *Obstet Gynecol* 1990; 75:547.
203. Cunanan RG Jr, Lippes J, Tancinco PA. Choriocarcinoma of the ovary with coexisting normal pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980; 55:669.
204. Fisher RA, Newlands ES, Jeffreys AJ, et al. Gestational and nongestational trophoblastic tumors distinguished by DNA analysis. *Cancer* 1992; 69:839.
205. Young RH. Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Mod Pathol* 2005; 18 Suppl 2:S81.
206. Lack EE, Perez-Atayde AR, Murthy AS, et al. Granulosa theca cell tumors in premenarchal girls: a clinical and pathologic study of ten cases. *Cancer* 1981; 48:1846.

207. Boyce EA, Costaggini I, Vitonis A, et al. The epidemiology of ovarian granulosa cell tumors: a case-control study. *Gynecol Oncol* 2009; 115:221.
208. Young R, Clement PB, Scully RE. The ovary. In: *Surgical Pathology*, Sternberg SS (Ed), Raven Press, New York 1989. p.1687.
209. McCluggage WG. Recent advances in immunohistochemistry in the diagnosis of ovarian neoplasms. *J Clin Pathol* 2000; 53:327.
210. Movahedi-Lankarani S, Kurman RJ. Calretinin, a more sensitive but less specific marker than alpha-inhibin for ovarian sex cord-stromal neoplasms: an immunohistochemical study of 215 cases. *Am J Surg Pathol* 2002; 26:1477.
211. Matias-Guiu X, Pons C, Prat J. Müllerian inhibiting substance, alpha-inhibin, and CD99 expression in sex cord-stromal tumors and endometrioid ovarian carcinomas resembling sex cord-stromal tumors. *Hum Pathol* 1998; 29:840.
212. Hildebrandt RH, Rouse RV, Longacre TA. Value of inhibin in the identification of granulosa cell tumors of the ovary. *Hum Pathol* 1997; 28:1387.
213. Zhao C, Vinh TN, McManus K, et al. Identification of the most sensitive and robust immunohistochemical markers in different categories of ovarian sex cord-stromal tumors. *Am J Surg Pathol* 2009; 33:354.
214. Shah SP, Köbel M, Senz J, et al. Mutation of FOXL2 in granulosa-cell tumors of the ovary. *N Engl J Med* 2009; 360:2719.
215. Köbel M, Gilks CB, Huntsman DG. Adult-type granulosa cell tumors and FOXL2 mutation. *Cancer Res* 2009; 69:9160.
216. Adamian RT. [Hyperplastic processes and endometrial cancer in patients with hormone-producing ovarian tumors]. *Vopr Onkol* 1991; 37:48.
217. Berek JS, Hacker NF. Nonepithelial ovarian and fallopian tube cancers. In: *Practical Gynecologic Oncology*, 3rd, Berek JS, Hacker NF (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.539.
218. Schumer ST, Cannistra SA. Granulosa cell tumor of the ovary. *J Clin Oncol* 2003; 21:1180.

219. Zanagnolo V, Pasinetti B, Sartori E. Clinical review of 63 cases of sex cord stromal tumors. *Eur J Gynaecol Oncol* 2004; 25:431.
220. Evans AT 3rd, Gaffey TA, Malkasian GD Jr, Annegers JF. Clinicopathologic review of 118 granulosa and 82 theca cell tumors. *Obstet Gynecol* 1980; 55:231.
221. Heravi-Moussavi A, Anglesio MS, Cheng SW, et al. Recurrent somatic DICER1 mutations in nonepithelial ovarian cancers. *N Engl J Med* 2012; 366:234.
222. Oliva E, Alvarez T, Young RH. Sertoli cell tumors of the ovary: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 54 cases. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:143.
223. Roth LM, Sternberg WH. Ovarian stromal tumors containing Leydig cells. II. Pure Leydig cell tumor, non-hilar type. *Cancer* 1973; 32:952.
224. Givens V, Mitchell GE, Harraway-Smith C, et al. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009; 80:815.
225. Seungdamrong A, Weiss G. Ovulation in a postmenopausal woman. *Fertil Steril* 2007; 88:1438.e1.
226. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:424.
227. Scully RE, Young RH, Clement RB. Tumors of the ovary, mal-developed gonads, fallopian tube & broad ligament - 1998. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology; 1998.
228. 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.
229. 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.
230. Ueland FR, Depriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphologic indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol*. 2003;91:46-50.

231. Depriest PD, Shenson D, Fried A. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1993;51:7-11.
232. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007; 110:201.
233. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2011; 117:742.
234. Kang S, Kim TJ, Nam BH, et al. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. *J Surg Oncol* 2010; 101:13.
235. Yin BW, Lloyd KO. Molecular cloning of the CA125 ovarian cancer antigen: identification as a new mucin, MUC16. *J Biol Chem* 2001; 276:27371.
236. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989; 4:1.
237. Dorigo O, Berek JS. Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4:1356.
238. Carlson KJ, Skates SJ, Singer DE. Screening for ovarian cancer. *Ann Intern Med* 1994; 121:124.
239. 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.
240. Mol BW, Bayram N, Lijmer JG, et al. The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis. *Fertil Steril* 1998; 70:1101.
241. Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, et al. Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999; 94:1613.
242. Devarbhavi H, Kaese D, Williams AW, et al. Cancer antigen 125 in patients with chronic liver disease. *Mayo Clin Proc* 2002; 77:538.
243. Sjövall K, Nilsson B, Einhorn N. The significance of serum CA 125 elevation in malignant and nonmalignant diseases. *Gynecol Oncol* 2002; 85:175.

244. Topalak O, Saygili U, Soyuturk M, et al. Serum, pleural effusion, and ascites CA-125 levels in ovarian cancer and nonovarian benign and malignant diseases: a comparative study. *Gynecol Oncol* 2002; 85:108.
245. Johnson CC, Kessel B, Riley TL, et al. The epidemiology of CA-125 in women without evidence of ovarian cancer in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian Cancer (PLCO) Screening Trial. *Gynecol Oncol* 2008; 110:383.
246. Jacobs IJ, Skates S, Davies AP, et al. Risk of diagnosis of ovarian cancer after raised serum CA 125 concentration: a prospective cohort study. *BMJ* 1996; 313:1355.
247. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2012; 126:157.
248. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/08/briefing/220028-4403b1-02-Proposed%20HE4%20EIA%20Package%20Insert%20%20.pdf> (Accessed on August 20, 2018).
249. Allard J, Somers E, Theil R, Moore RG. Use of a novel biomarker HE4 for monitoring patients with epithelial ovarian cancer (abstract #5535). *J Clin Oncol* 2008; 26:5535.
250. 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.
251. Abdel-Azeez HA, Labib HA, Sharaf SM, et al. HE4 and mesothelin: novel biomarkers of ovarian carcinoma in patients with pelvic masses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2010;11:111-116.
252. www.medizin.unikoeln.de/institute/kchemie/Diagnostik/Parameter/Testkits/Roche/CEA.pdf (Accessed on November 1, 2018).
253. Menon U, Jacobs I. Tumor markers. In: *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, Hoskins W, Perez C, Young R (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2000. p.165.
254. Canney PA, Wilkinson PM, James RD, Moore M. CA19-9 as a marker for ovarian cancer: alone and in comparison with CA125. *Br J Cancer* 1985; 52:131.

255. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf (Accessed on August 20, 2018).
256. Moore RG, Miller MC, Disilvestro P, et al. Evaluation of the diagnostic accuracy of the risk of ovarian malignancy algorithm in women with a pelvic mass. *Obstet Gynecol* 2011; 118:280.
257. Li F, Tie R, Chang K, et al. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer* 2012; 12:258.
258. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97:922.
259. Bast RC Jr, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *Int J Gynecol Cancer* 2012; 22 Suppl 1:S5.
260. Morice P, Joulie F, Camatte S, et al. Lymph node involvement in epithelial ovarian cancer: analysis of 276 pelvic and paraaortic lymphadenectomies and surgical implications. *J Am Coll Surg* 2003; 197:198.
261. Onda T, Yoshikawa H, Yokota H, et al. Assessment of metastases to aortic and pelvic lymph nodes in epithelial ovarian carcinoma. A proposal for essential sites for lymph node biopsy. *Cancer* 1996; 78:803.
262. Harter P, Gnauert K, Hils R, et al. Pattern and clinical predictors of lymph node metastases in epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:1238.
263. Pereira A, Magrina JF, Rey V, et al. Pelvic and aortic lymph node metastasis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2007; 105:604.
264. Cass I, Li AJ, Runowicz CD, et al. Pattern of lymph node metastases in clinically unilateral stage I invasive epithelial ovarian carcinomas. *Gynecol Oncol* 2001; 80:56.
265. Schmeler KM, Tao X, Frumovitz M, et al. Prevalence of lymph node metastasis in primary mucinous carcinoma of the ovary. *Obstet Gynecol* 2010; 116:269.
266. Westermann C, Mann WJ, Chumas J, et al. Routine appendectomy in extensive gynecologic operations. *Surg Gynecol Obstet* 1986; 162:307.

267. Nezhat FR, Ezzati M, Chuang L, et al. Laparoscopic management of early ovarian and fallopian tube cancers: surgical and survival outcome. *Am J Obstet Gynecol* 2009; 200:83.e1.
268. Morice P, Viala J, Pautier P, et al. Port-site metastasis after laparoscopic surgery for gynecologic cancer. A report of six cases. *J Reprod Med* 2000; 45:837.
269. Wimberger P, Lehmann N, Kimmig R, et al. Prognostic factors for complete debulking in advanced ovarian cancer and its impact on survival. An exploratory analysis of a prospectively randomized phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group (AGO-OVAR). *Gynecol Oncol* 2007; 106:69.
270. Chan J.K, Cheung M.K, Husain A, et al. Patterns and progress in ovarian cancer over 14 years. *Obstet Gynecol* 2006; 108: 521-528.
271. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin*. 2013;63:11–30.
272. Jaaback K, Johnson N, Lawrie TA. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011. Nov 9;(11): CD005340.
273. Earle C.C, Schrag D, Neville B.A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:172-180.
274. Valentin L, Ameye L, Testa A, et al. Ultrasound characteristics of different types of adnexal malignancies. *Gynecol Oncol* 2006; 102:41-48.
275. P. Geomini, R. Kruitwagen, G.L. Bremer, J. Cnossen, B.W.J. Mol The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review *Obstet Gynecol* 2009, 113: 384-394.
276. Lerner JP1, Timor-Tritsch IE, Federman A, Abramovich G. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses with an improved, weighted scoring system. *Am J Obstet Gynecol*. 1994 Jan;170(1 Pt 1):81-5.
277. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/reviews/K042731.pdf accessed: 04.11.2018.

278. Kabawat SE, Bast RC, Bhan AK, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Tissue distribution of a coelomic-epithelium-related antigen recognized by the monoclonal antibody OC125. *Int J Gynecol Pathol*. 1983;2:275–285.
279. Nossov V, Amneus M, Su F, Lang J, Janco JM, Reddy ST, Farias-Eisner R. The early detection of ovarian cancer: from traditional methods to proteomics. Can we really do better than serum CA-125? *Am J Obstet Gynecol*. 2008;199:215–223.
280. Cramer DW, O'Rourke DJ, Vitonis AF, Matulonis UA, Dijohnson DA, Sluss PM, Crum CP, Liu BC. CA125 immune complexes in ovarian cancer patients with low CA125 concentrations. *Clin Chem*. 2010;56:1889–1892.
281. Im SS, Gordon AN, Buttin BM, Leath CA 3rd, Gostout BS, Shah C, Hatch KD, Wang J, Berman ML. Validation of referral guidelines for women with pelvic masses. *Obstet Gynecol*. 2005 Jan;105(1):35-41.
282. Kirchhoff C. Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod*. 1998 May;3(2):86-95.
283. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF Jr. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol*. 2006 Jun;19(6):847-53.
284. Helstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, Drescher C, Urban N, Hellstrom KE. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003, 63: 3695-3700.
285. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, Steinhoff M, Messerlian G, DiSilvestro P, Granai CO, Bast RC Jr. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2008 Feb;108(2):402-8.
286. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem*. 2011 Jul;44(10-11):884-8.
287. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer*. 2012 Sep;22(7):1106-12.

288. Chen F, Shen J, Wang J, Cai P, Huang Y Clinical analysis of four serum tumor markers in 458 patients with ovarian tumors: diagnostic value of the combined use of HE4, CA125, CA19-9, and CEA in ovarian tumors. *Cancer Manag Res.* 2018 May 22;10:1313-1318.
289. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf10/K103358.pdf. accessed: 04.11.2018
290. Lenhard M1, Stieber P, Hertlein L, Kirschenhofer A, Fürst S, Mayr D, Nagel D, Hofmann K, Krockner K, Burges A. The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med.* 2011 Sep 16;49(12):2081-8.
291. Li F, Kravat R, Chang K, Wang F, Deng S, Lu W, Yu L, Chen M. Does risk for ovarian malignancy algorithm excel human epididymis protein 4 and CA125 in predicting epithelial ovarian cancer: a meta-analysis. *BMC Cancer.* 2012;12:258.
292. Terlikowska KM, Dobrzycka B, Witkowska AM, Mackowiak-Matejczyk B, Sledziewski TK, Kinalski M, Terlikowski SJ. Preoperative HE4, CA125 and ROMA in the differential diagnosis of benign and malignant adnexal masses. *J Ovarian Res.* 2016 Jul 19;9(1):43.
293. Huy NVQ, Van Khoa V, Tam LM, Vinh TQ, Tung NS, Thanh CN, Chuang L. Standard and optimal cut-off values of serum ca-125, HE4 and ROMA in preoperative prediction of ovarian cancer in Vietnam. *Gynecol Oncol Rep.* 2018 Jul 18;25:110-114.
294. Tingulstad S1, 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 Mar;93(3):448-52.
295. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 2003 Jul;90(1):109-12.
296. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012 Nov;127(2):379-83.

297. Yanaranop M, Anakrat V, Siricharoenthai S, Nakrangsee S, Thinkhamrop B. Is the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Better Than Other Tests for Predicting Ovarian Malignancy in Women with Pelvic Masses? *Gynecol Obstet Invest.* 2017;82(1):47-53.



EKLER

Etik Kurul Onayı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında CA-125, HE-4, tümörün morfolojik indeksi, RMI ve ROMA testlerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/35

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	MALATYA KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ:	İnönü Üniversitesi Merkez Kampüsü, 44280, Malatya, Türkiye
	TELEFON	+90 422 341 06 60 / 1219
	FAKS	+90 422 341 00 36
	E-POSTA	inu.dhek@inonu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç. Dr. Ercan YILMAZ			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	MALATYA			
	VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
		FAZ 4	☐		
		Gözlemsel ilaç çalışması	☐		
		Tıbbi cihaz klinik araştırması	☐		
		In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐		
		İlaç dışı klinik araştırma	☐		
Diğer ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☐	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında CA-125, HE-4, tümörün morfolojik indeksi, RMI ve ROMA testlerinin değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/35

DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLE N BELGELER	Belge Adı	Açıklama			
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GUVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
	DIĞER	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2017/35	Tarih:22.03.2017			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU					
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Saim YOLOĞLU				

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişkisi	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Saim YOLOĞLU	Biyoistatistik	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Metin GENÇ	Halk Sağlığı	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. İbrahim ŞAHİN	İç Hastalıkları	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sedat YILDIZ	Fizyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	
Prof. Dr. Barış OTLU	Mikrobiyoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Mehmet GÖL	Histoloji	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Cemalettin AYDIN	Genel Cerrahi	İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☐	E ☐ H ☐	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Saim YOLOĞLU
İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında CA-125, HE-4, tümörün morfolojik indeksi, RMI ve ROMA testlerinin değerlendirilmesi									
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	2017/35									
Prof. Dr. Hakan HARPUTLUOĞLU	Onkoloji	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☐		
Doç. Dr. Seda TAŞDEMİR	Tıbbi Farmakoloji	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Mehmet KARATAŞ	Tıp Tarihi ve Etik	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Yrd. Doç. Dr. Sedat AKBAŞ	Anesteziyoloji ve Rea.	Inönü Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		
Necla DENİZ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Abdullah DEMİREL	Hukuk	Serbest Avukat	E ☒	K ☐	E ☐	H ☐	E ☐	H ☐		
Hasan KONAN	Sivil Üye	MSD Ltd Şti	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐		

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Salim YOLOĞLU

İmza:

Not: Etik kurul başkanının her sayfada imzasının olması gerekmektedir.