

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PELVİK KİTLELERİN MALİGNİTE RİSKİ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KANSER ANTİJENİ 125 (CA 125),
HUMAN EPİDİDYMİS PROTEİN 4 (HE4), SOLUBLE MEZOTELİN
RELATED PROTEİN (SMRP) VE FOLAT RESEPTÖR ALFA
(FOLR α) ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

Dr. Rabia BAŞER AÇIKGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge HARMA

ZONGULDAK

2017

T.C
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM ANABİLİM DALI

PELVİK KİTLELERİN MALİGNİTE RİSKİ
DEĞERLENDİRİLMESİNDE KANSER ANTİJENİ 125 (CA 125),
HUMAN EPİDİDYMİS PROTEİN 4 (HE4), SOLUBLE MEZOTELİN
RELATED PROTEİN (SMRP) VE FOLAT RESEPTÖR ALFA
(FOLR α) ÖLÇÜMÜNÜN YERİ

Dr. Rabia BAŞER AÇIKGÖZ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Müge HARMA

ZONGULDAK

2017

TEZ ONAY TUTANAĞI

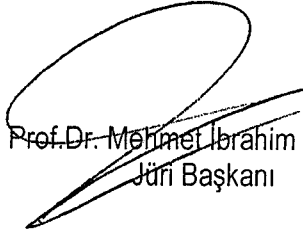
Tezin Teslim Edildiği Üniversite/Fakülte: Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi

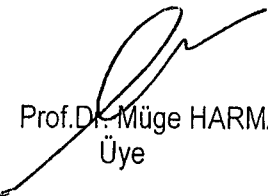
Tez Başlığı : Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirmesinde Kan Kanseri Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) ve Folate Reseptör Alfa (FOLR1) Ölçümünün Yeri

Tez Yazarı : Arş. Gör. Dr. Rabia BAŞER AÇIKGÖZ

Tez Savunma Tarihi : 21/04/2017

Tez Danışmanı : Prof.Dr. Müge HARMA


Prof.Dr. Mehmet İbrahim HARMA
Jüri Başkanı


Prof.Dr. Müge HARMA
Üye

Prof.Dr. İbrahim Serdar SERİN
Üye


Prof. Dr. Ali BORAZAN
Dekan Vekili
21/04/2017

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince klinik bilgisi, tecrübesi ve cerrahisi ile, özgüvenli, soğukkanlı ve el becerisi iyi bir uzman olarak yetişmemi sağlayan, disiplini öğreten, zor durumlarda varlığını hissettiğim, kendisini her zaman örnek aldığım değerli hocam Prof. Dr. Mehmet HARMA'ya;

Uzmanlık eğitimim süresince her konuda bilgi ve deneyimlerini paylaşan, zamanını her zaman bizimle paylaşan, bizden anne şefkatini hiçbir zaman esirgemeyen kıymetli hocam Prof. Dr. Müge HARMA'ya,

Uzmanlık eğitimim süresince cerrahi bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan asistanı olmaktan gurur duyduğum, üzerimde büyük emeği olan değerli hocam Prof. Dr. Ülkü ÖZMEN'e, babacan tavırları ile cerrahi gelişimim açısından destek olan Doç Dr. Aykut BARUT'a, obstetrik ve jinekolojik ultrasonografi konusunda bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, bilgi ve deneyimlerini her zaman bizimle paylaşan Doç. Dr. İlker ARIKAN'a uzmanlık eğitimimin kısa bir bölümünü paylaştığım, birlikte çalışmış olmaktan gurur duyduğum saygıdeğer hocam Yrd. Doç. Dr. Abdül Hamid GÜLER'e ;

Biyokimyasal verilerin toplanması, çalışılmasında desteklerinin esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Murat CAN'a; istatistiki verilerin düzenlenmesi ve hesaplanmasında çok emek veren kıymetli hocam Yrd. Doç. Dr. Füzünan KÖKTÜRK'e;

Cerrahi açıdan yetişmemde desteğini her zaman gördüğüm Op. Dr. Anıl TURHAN ÇAKIR'a ve Op. Dr. Tuba ZENGİN'e kliniğimizdeki diğer araştırma görevlisi doktor arkadaşlarıma;

Beni sevgiyle büyütüp her zaman yanımda olan, varlıklarıyla bana güç veren, her türlü maddi ve manevi desteğini esirgemeyen anneme ve babama; her zaman sevgiyle sabırla yanımda olan, ilk ve tek öğretmenim, eğitim ve öğretim hayatımın mihenk taşı abim Fatih BAŞER'e;

Varlığını hiçbir şeye değişmeyeceğim, her şart ve koşulda yanımda olan, hayatımı anlamlandıran, sevgi ve sıcaklığını her zaman hissettiğim sevgili eşim Dr. Eren AÇIKGÖZ'e teşekkürü bir borç bilirim.

Bülent Ecevit Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Projeleri tarafından desteklenmiştir. Üniversitemize teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Rabia BAŞER AÇIKGÖZ

Zonguldak, 2017

ÖZET

Rabia BAŞER AÇIKGÖZ, Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kanser Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) ve Folat Reseptör Alfa (FOLR α) Ölçümünün Yeri, Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanlık Tezi, Zonguldak, 2017

Giriş-Amaç: Adneksiyal kitle yaygın jinekolojik sorundur ve kesin olarak bening olmayan kitle için malignite kesinlikle dışlanmalıdır. Over kanserleri en mortal jinekolojik kanserlerdir. Benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısı, hastanın jinekolojik onkologa yönlendirilmesinde önemlidir. Over kanseri tanısında serum biyomarkerlerinin kullanılması araştırılmaktadır. Çalışmamızda malign ovaryan kitlelerde Kanser Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP), Folat Reseptör Alfa (FOLR α) etkinliğini araştırmayı amaçladık.

Materyal Ve Metod: Çalışmamız Ekim 2014 – Ocak 2017 tarihleri arasında yapıldı. Pelvik kitlesi olan 18 ve 90 yaşları arasında 95 hasta seçildi. Her hasta için preoperatif CA 125, HE4, SMRP, FOLR α seviyeleri ölçüldü ve patoloji sonuçları ile kan sonuçları arasındaki ilişki incelendi.

Bulgular: HE4 ve SMRP malign kitlelerde önemli ölçüde yüksek bulundu. Fakat Ca 125 ve FOLR α seviyeleri malignitede anlamsız saptandı.

Sonuç: Çalışmamıza göre; HE4 ve SMRP over kanserini ön görmede kullanılabilir. Fakat daha fazla çalışmalar ile desteklenmelidir.

Anahtar Kelimeler: Pelvik Kitle, Kanser Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP), Folat Reseptör Alfa (FOLR α)

ABSTRACT

Rabia BAŞER AÇIKGÖZ, The Role of cancer antigen 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP), Folate Receptor Alpha (FOLR α) in Estimation of Malignancy Risk in Pelvic Masses. Bülent Ecevit Univesity Faculty Of Medicine, Thesis in Obstetrics and Gynecology. Zonguldak, 2017

Background: An adnexal mass is a common gynecologic problem and malignancy must be excluded for any mass that is not clearly benign. Since ovarian cancer is the most common cause of gynecologic cancer death. The differential diagnosis of benign and malignant neoplastic masses is important for referring the patient to the gynecologic oncologist. Use of serum biomarkers for the diagnosis of ovarian cancer is an active area of investigation. The aim of this study is researching the effectiveness of cancer antigen 125 (CA 125), human epididymis protein (HE4), soluble mesothelin related peptide (SMRP) and folate receptor alpha (FOLR α) to determine malignant ovarian masses.

Methods: Our research was performed between September 2014 and January 2017. Between 18 and 90 ages, 95 operated patients because of pelvic masses are included. Preoperatively CA 125, HE4, SMRP, FOLR α levels are measured for each patient and relationship between tumor marker levels and pathological reports is examined.

Results: HE4 and SMRP levels are found higher in malignant masses significantly. But CA 125 and FOLR α levels are not related with malignancy.

Conclusion: HE4 and SMRP can be used as a serum biomarker for prediction of ovarian cancer according to our study. However the data should be supported with more studies.

Keywords: Pelvic Masses, Cancer Antigen 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP), Folate Receptor Alpha (FOLR α)

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
ÖNSÖZ	iii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	ix
TABLO LİSTESİ.....	x
GRAFİK LİSTESİ	xi
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Adneksial Kitlelerin Yaşlara Göre Sınıflandırılması	4
2.1.1. Pubertal ve pre-pubertal dönem adneksial kitleler	4
2.1.2.Reprodüktif dönemdeki adneksial kitleler	4
2.1.3.Postmenopozal dönemdeki adneksial kitleler.....	7
2.2. Benign Ovarian Kitleler	7
2.2.1.Non-neoplastik kitleler	7
2.2.1.1.Fonksiyonel over kistleri.....	8
2.2.1.2.Endometriozis	8
2.2.1.3.Tuba-ovarian abse	9
2.2.1.4.Ektopik gebelik	9
2.2.1.5.Teka-lutein kisti	10
2.2.1.6.Gebelik luteoması	10
2.2.1.7.Hipertekozis	10
2.2.1.8.Paraovarian kistler.....	10
2.2.1.9.Peritoneal inklüzyon kistleri	10
2.2.1.10.Diğer adneksial kitle nedenleri.....	11
2.2.2.Neoplastik kitleler.....	11
2.2.2.1.Epitelial tümörler.....	12
2.2.2.2.Germ hücreli tümörler.....	14
2.2.2.3.Seks Kord- stroma kaynaklı tümörler	15
2.3.Malign Ovarian Kitleler	15
2.3.1.Malign epitelyal over tümörleri	18

2.3.1.1.Seröz epitelyal over kanserleri	18
2.3.1.2.Müsinöz epitelyal over kanserleri	18
2.3.1.3.Endometrioid epitelyal over karsinomu	19
2.3.1.4.Berrak hücreli (Clear cell, mezonefroid) over karsinomu	19
2.3.1.5.Transizyonel hücreli (Brenner) over kanseri.....	19
2.3.1.6.Mikst tümörler.....	20
2.3.2.Germ hücreli malign over tümörleri	20
2.3.2.1.Disgerminom.....	21
2.3.2.2.İmmatür teratom.....	22
2.3.2.3.Endodermal sinüs (Yolk sak) tümörü	22
2.3.2.4.Embrional karsinom	23
2.3.2.5.Poliembriom.....	23
2.3.2.6.Koryokarsinom.....	24
2.3.2.7.Mikst germ hücreli tümör.....	24
2.3.2.8.Gonadoblastom	24
2.3.3.Seks kord- stroma kaynaklı malign tümörler.....	25
2.3.3.1.Granüloza stroma hücre tümörleri	26
2.3.4.Diğer	27
2.3.4.1.Sarkomlar	27
2.3.4.2.Metastatik tümörler	28
2.4. Over Kanseri Evrelemesi.....	29
2.5.Tanı Yöntemleri	30
2.5.1. Pelvik Muayene	30
2.5.2. Tümör Belirteçleri.....	30
2.5.3. İdeal tümör belirtecinin özellikleri	32
2.5.4.CA- 125 (Kanser antijen- 125)	32
2.5.5. HE4 (Human epididimis protein 4)	35
2.5.6. Folat reseptör alfa (FR α).....	36
2.5.7.Soluble mezotelin related protein (SMRP).....	39
2.5.8. Diğer tümör belirteçleri	40
2.5.8.1. CA 15 -3.....	40
2.5.8.2.CA 19-9.....	40
2.5.8.3. CEA (Karsino Embrional Antijen)	41
2.5.8.4. AFP (Alfa-feto protein).....	41

2.5.8.5. LDH-1 (Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1).....	41
2.5.8.6. İnhibin	41
2.5.8.7.NB/70K	42
2.5.8.8.CASA (Cancer associated serum antigen)	42
2.6. Ultrasonografi.....	42
2.6.1.Renkli doppler USG.....	44
2.7. Diğer Görüntüleme Yöntemleri.....	44
2.7.1. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI)..	44
2.8.Erken Tanı ve Tarama	45
2.9.Risk Faktörleri	46
3. MATERYAL VE METOD	49
3.1. Çalışma Populasyonu	49
3.2.Örnek Toplama ve Laboratuar Analizi.....	50
3.3. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR.....	51
5. TARTIŞMA	58
6. SONUÇLAR	63
7. KAYNAKLAR	65
8. EKLER.....	74
Ek-1: Etik Kurul Kararı	74
Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu	75

KISALTMALAR

AFP	: Alfa-Feto Protein
BOT	: Borderline Over Tumoru
BSO	: Bilateral salpingoooforektomi
BT	: Bilgisayarlı Tomografi.
CA-125	: Kanser antijen 125
CEA	: Karsinoembriyojenik antijen
FIGO	: International Federation of Gynecology and Obstetrics.
FOLR1	: Folat Reseptör 1
FOLRα (FRα)	: Folat Reseptör Alfa
HE4	: Human Epididimis Protein 4
HGB	: Hemoglobin
Max	: Maksimal.
Min	: Minimal.
MRI	: (Magnetic resonance imaging) Manyetik Rezonans Goruntuleme.
N	: Olgu Sayısı.
NPD	: Negatif Prediktif Değer
Ort	: Ortalama.
PID	: (Pelvic İnflammatory Disease) Pelvik Enflamatuar Hastalık
PKOS	: Polikistik Over Sendromu
PPD	: Pozitif Prediktif Değer
RCOG	: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists
RD USG	: Renkli Akım Doppler Ultrasonografi
RFC	: (Reduced folat carrier) Folat taşıyıcı
SD	: Standart Sapma.
SMRP	: Soluble Mezotelin Related Protein
TA USG	: Transabdominal Ultrasonografi
TAH+BSO	: Total abdominal histerektomi+bilateral salpingoooforektomi
TV USG	: Transvaginal Ultrasonografi
USG	: Ultrasonografi.
USO	: Unilateral salpingoooforektomi,
β-HCG	: İnsan Koryonik Gonadotropini Subunit- β

TABLO LİSTESİ

Sayfa

Tablo 1: Adneksial kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması	3
Tablo 2: Reprodüktif dönemde adneksial kitle oluşturabilen nedenler	6
Tablo 3: Non-Neoplastik Ovarian Kitlelerin Sınıflaması	7
Tablo 4: Over Neoplazilerinin Histopatolojik Sınıflandırması	17
Tablo 5: Ovarian germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması	21
Tablo 6: 2014 FIGO Over Kanseri Evrelemesi	29
Tablo 7: CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar.	34
Tablo 8: Diğer tümör belirteçleri	42
Tablo 9: Hastaların Demografik Özellikleri	51
Tablo 10: Hastaların Başvuru Semptomlarına Göre Dağılımı	51
Tablo 11: Kitlenin Görüntülemelerine Göre Özelliği	52
Tablo 12: Benign Hastalıkların Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı	52
Tablo 13: Malign Hastalıkların Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı	53
Tablo 14: Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların SMRP, HE4, FOLR1, CA-125, Preop Hgb ve Postop Hgb Ölçümlerinin Değerlendirilmesi	53
Tablo 15: SMRP için ROC analizi sonucu	54
Tablo 16: HE4 için ROC analizi sonucu	55
Tablo 17: FOLR1 için ROC analizi sonucu	56
Tablo 18: CA-125 için ROC analizi sonucu	57

GRAFİK LİSTESİ

	<u>Sayfa</u>
Grafik 1. SMRP için ROC eğrisi	54
Grafik 2. HE4 için ROC eğrisi.....	55
Grafik 3. FOLR1 için ROC eğrisi.....	56
Grafik 4. CA-125 için ROC eğrisi	57



GİRİŞ

Over kanseri kadınlarda görülen tüm kanserlerinin %4'ünü, jinekolojik kanserlerin ise yaklaşık %23'ünü oluşturur. Over kanseri kadın genital sistemi kanserlerine bağlı görülen ölümlerin %47'sinden sorumludur[1].

Over kanseri Türkiye'de kadınlarda en sık görülen yedinci kanserdir. Kadınları etkileyen tüm kanserler arasında, over kanseri beşinci en ölümcül olanıdır[2].

İlerleyen yaşla birlikte, adneksial kitlelerin malignite insidansında dramatik artış izlenmektedir. 65 yaş üzerindeki sağkalım 65 yaş altındakilerinin yaklaşık yarısıdır[3].

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

Over kanserinin görülme sıklığı 40 yaşından sonra artış gösterir. İnsidans 40 yaş altında 0.4- 8.9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır[4].

Over kanseri oluşumunda riskler multifaktöriyeldir.

Over Kanseri Gelişimindeki Risk Faktörleri

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

Olguların üçte birinden fazlasına 65 yaş ve üzerinde rastlanmaktadır; 75–79 yaşlarında ise over kanseri en üst seviyeye ulaşır. Yaşlı hastalar, genç hastalara oranla teşhis esnasında daha ileri evrede karşımıza çıkmaktadır. Bir kadının yaşam boyu bu kansere yakalanma olasılığı 1/70' tir[5, 6].

Bu faktörlerden aile öyküsü en önemlisidir ve olguların yaklaşık %5-%10'unda kalıtsal bir genetik yatkınlık vardır. Tanımlanabilen genetik neden bulunamayan vakaların %90-95'i için risk faktörlerinin çoğu, üreme çağında devamlı olan ovulatuvar siklus patternleri ile ilişkilidir. Over kanserinin, diğer jinekolojik kanserlerden farklı olarak, hastaların hekime başvurmasını sağlayacak spesifik belirti ve bulguları olmadığı için, bu hastaların yarısından fazlası ileri evre olan Evre III-IV de ancak tanı almaktadır[7].

Yüksek mortalite hastalığın uzunca bir süre semptomsuz seyretmesine bağlıdır. Diğer birçok kanser çeşidinde olduğu gibi erken evrelerde tanı konulabilirse, beklenen yaşam süresinin artacağı aşikardır. Evre 1 de yakalandığında uzun dönem surveyi %90'lara ulaşmaktadır[8, 9].

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

Her yıl dünya genelinde 204.000 kadın yeni tanı almakta ve bunların yaklaşık 125.000'i bu nedenden dolayı hayatını kaybetmektedir[10].

ABD de 2007 yılında 22430 yeni vaka geliştiği kayıt altına alınmıştır.15280 hastanın mortalite ile sonuçlanması beklenmektedir ve over kanseri, tüm kanserlere bağlı ölümler arasında 5. sırasında yer almaktadır [11].

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

Çalışmaların çoğunda HE4'ün pelvik kitlesi olan hastalarda en umut vaadeden serum biyomarkırı olduğu gösterilmiştir [12-17]. Yapılan bir çalışmada HE4'ün ileri evre over kanserlerinde hastalıksız sağkalım için prognostik bir belirteç olduğu saptanmıştır[17].

Çalışmamızda, adneksiyal kitle nedeni ile opere edilmiş olgularda malign-benign ayrımında kullandığımız tümör belirteçlerinden CA-125 ve yeni belirteçlerden HE4, SMRP, FOLR1 pre-op dönemde etkinliklerini değerlendirmeye çalıştık.

2. GENEL BİLGİLER

Uterin pelvik kitleler en sık over kaynaklı olmakla birlikte, tuba uterinaller, uterus ligamentum latum ve bu ligament içindeki embriyonik kalıntılardan oluşmaktadır. Adneksiyal kitleler çocuklarda, adolesanlarda, pre ve postmenapozal dönemlerde farklı nedenlerden kaynaklanabilmektedir[18].

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

Ovaryan tümörlerin yaklaşık üçte ikisine reproduktif çağda rastlanır. Reprodüktif dönemde çoğu over tümörü benigndir ve üçte ikisi 20-44 yaş arası olgularda saptanır[19].

Yaş malignite olasılığı için önemli bir belirleyicidir. Eitelyal over kanserleri genellikle ileri yaşlarda menapozdan sonra sıklığı artar[3].

Adneksiyal kitlelerin kaynaklandıkları dokulara ve neoplastik özelliklerine göre sınıflanması Tablo 1 de özetlenmiştir[18].

Tablo 1: Adneksial kitlelerin yaşlara göre sınıflandırılması [11]

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

2.1. Adneksial Kitlelerin Yaşlara Göre Sınıflandırılması

2.1.1. Pubertal ve pre-pubertal dönem adneksial kitleler

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

Adolesanda over kaynaklı kitleler ön plandadır, uterustan kaynaklanan kitleler oldukça nadirdir.

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

Bu dönemde gözlenen ovarian neoplazilerin yaklaşık üçte biri maligndir[20]. 9 yaşından küçük grupta görülen neoplazilerin yaklaşık %80'i malign bulunmuştur[21].

Bu yaş grubundaki malign tümörlerden en sık görüleni disgerminomdur [22].

2.1.2.Reprodüktif dönemdeki adneksial kitleler

Reprodüktif dönem, adneksial kitlelerin çoğunun görüldüğü yaş grubudur ancak buna karşın bu kitlelerin 80-85'i benign olup sıklıkla over kaynaklıdır (Tablo 2).

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

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

Bu grup içinde bir değerlendirme yapıldığında erken reprodüktif dönemdeki adneksial kitlelerin geç reprodüktif dönemdeki adneksial kitlelere göre benign olma

ihhtimali daha fazladır. Geç reprodüktif ve premenopozal dönemde epitelyal over tümörlerinin sıklığının fonksiyonel kistlere oranla arttığı görülmektedir.45 yaş öncesi bir kadında, primer over tümörünün malign olma olasılığı 1/15'dir[11].

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

Malign neoplastik kitleler ise başlıca seröz ve müsinöz kistadenokarsinomlardır.

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

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

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

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

Tanı, takip veya tedavi planlamasında en önemli noktalardan biri kitlenin kaynağını ve yapısı saptayabilmektir. Bu ayırmda başta trans vajinal ultrason (TVUSG) olmak üzere görüntüleme yöntemlerinin kullanımı önemli bir yer tutar.

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

Tablo 2: Reprodüktif dönemde adneksial kitle oluşturabilen nedenler [23].

Over kaynaklı	Diğer
• Folikül kisti • Korpus luteum • Korpus hemorajikum • Teka Lutein Kisti • Kistadenomlar • Endometrioma • Tuba-Ovarian kompleks • Tuba-Ovarian Abse • Ektopik Gebelik • OHSS • Hidrosalpenks • Paraovarian Kist • Morgagni Kisti	• Saplı / İntraligamenter myom • Gaz veya feçes ile dolu çekum-sigmoid kolon • Divertikülit • İleit • Appendisit • Batın içi hematoma • Pseudokist(peritoneal inklüzyonlar) • Retroperitoneal patolojiler • Jinekolojik konjenital anomaliler • GİS ve Üriner sistemlerin konjenital/yapısal anomalileri
Neoplastik	
Kistadenom Kistadenokarsinom Germ Hücreli Tümör	Kolon tümörleri Metastaz

2.1.3. Postmenopozal dönemdeki adneksial kitleler

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

Tablo 3 de görüldüğü gibi Over ve GİS (gastrointestinal sistem) kökenli neoplaziler bu yaş grubunda adneksial kitlenin kaynağı olarak ilk sıraları paylaşmaktadırlar.

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

2.2. Benign Ovarian Kitleler

2.2.1. Non-neoplastik kitleler

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

Tablo 3: Non-Neoplastik Ovarian Kitlelerin Sınıflaması

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

2.2.1.1.Fonksiyonel over kistleri

Overin non-neoplastik kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır. Bu grupta oluşan kistler ovulasyona bağılı oluştukları için böyle adlandırılmışlardır. Reprodüktif yaş döneminde en sık rastlanan grup olmakla beraber her zaman gerçek bir neoplazi den ayırtedilemeyebilirler. Bu grup içerisinde folikül kisti, korpus luteum ve teka-lutein kistleri bulunmaktadır.

Folikül kisti

Fonksiyonel over kistleri arasında en sık görülenidir. Boyutları genelde 3 ila 8 cm arasındadır. Genellikle birkaç gün ile birkaç hafta içinde kendiliğinden gerileyebilirler. Pelvik muayene ve TV USG incelemesinde rastlantısal olarak saptanırlar.

.Korpus luteum

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

2.2.1.2.Endometriozis

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

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

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

En sık implantasyon yerlerinden biri overlerdir. Görünüm olarak implant düzeyinde minimal lezyon dışında tuba-ovarian anatomiye bozan endometriotik

kistlere ve bağırsak, mesane ve üreteri içine alan rektouterin alanda yaygın ve geniş adezyonlara yol açan dev kitlelere kadar değişebilecek düzey ve evrelerde karşımıza çıkabilmektedir. Kesin tanı histopatolojik olarak lezyonların tespiti ile konulmaktadır.

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

2.2.1.3.Tuba-ovarian abse

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

Tanı her ne kadar ultrasonografi ile doğrulanabilir olsada TV USG'de görünümü oldukça heterojen olduğundan malign over tümörleri ile karışabilir, Hastanın yaşı, jinekolojik anemnezi ve biokimyasal tetkikler ayırıcı tanıda yardımcı olabilir. Eğer tanı netleştirilemez ise diagnostik amaçlı cerrahi girişim gerekebilir[18].

2.2.1.4.Ektopik gebelik

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

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

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

Schwartz ve DiPietro klasik bulgu ve semptomları olan kadınların ancak %14'ünün dış gebeliği olduğunu gözlemlemişlerdir[19].

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

2.2.1.5.Teka-lutein kisti

Aşırı gonadotropin salgısına bağlı trofoblastik hastalıklar, ikiz gebelik, ovulasyon indüksiyonu amacı ile gonadotropin kullanımına bağlı ovarian hiperstimülasyon durumlarında görülür, mikroskopik incelemede over stromasının aşırı lüteinizasyonu ile karakterizedir. Teka lütein kistlerine normal gebeliklerde çok sık görülmez hemen daima çift taraflıdır.

2.2.1.6.Gebelik luteomasi

Gebelik esnasında overlerden kaynaklanır, Genellikle tek taraflıdır ve solid yapıdadır fakat neoplazi riski taşımamaktadır. Genellikle seri ultrasonografi ile takip edilirler. Ancak bazen 20 cm lik çapa kadar ulaşabilmektedir. β -hCG stimülasyonu ile olduğu düşünülmektedir, gebeliğin sona ermesi ile geriler[3].

2.2.1.7.Hipertekozis

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

2.2.1.8.Paraovarian kistler

Paraovarian kistler, wolf kanal sisteminin kalıntılarından oluşur. Paraovarian kistler muayene veya görüntüleme çalışmaları esnasında rastlantısal olarak saptanabilirler. Fallopian tüpü ile overler arasında yerleşimli olup kistler sıklıkla unilokülerdir. Birçok durumda, aynı taraf over normal olarak izlenmektedir. Paraovarian kaynaklı kitlelerde malignite sıklığı oldukça düşüktür ve bir çalışmada bu oran % 2 olarak bildirilmiştir[3, 24].

2.2.1.9.Peritoneal inklüzyon kistleri

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

2.2.1.10.Diğer adneksial kitle nedenleri

Diğer adneksial kitle nedenleri arasında; Ovarian hiperstimülasyon sendromu, multipl overler, adrenal kalıntılar, granülomlar, over ödemi, hilus hücre hiperplazileri, diğer tubal kitleler, gastrointestinal patolojiler ve pelvik ektopik böbrek gibi genitoüriner yapısal ve patolojik durumlar sayılabilir.

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

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

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

2.2.2.Neoplastik kitleler

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

Reproduktif çağda sık görülür. Benign seröz tümörler %10-15 oranında bilateralite gösterir, 35 yaş altında bilateralite nadirdir[25].

Benign müsinöz tümörler, benign over neoplazmalarının %15'ini oluşturur ve %5 oranında bilateralite gösterir. Seröz kistadenomlardan daha büyük olma meyilindedirler. Multilobüler ve müsin salgınlı önemli özelliklerindendir[26].

Overin germ hücreli tümörleri over tümörlerinin %25-30'unu oluşturlar. Bunların % 95'i benignidir ve yalnızca %3-4'ü maligndir[27].

En sık görülen tipi matür kistik teratomdur. Mural nodüller, kalsifikasyon, hiperekojenik görüntü, kitle yüzeyinin düzgün olması ultrasonografik bulgulardır. Ortalama görülme yaşı 30'dur. %80'i üreme döneminde görülür[28].

Brenner tümörlerinin malign olanı nadir görülür[29]. Genelde çok küçük olan bu tümörler palpe edilebilecek büyüklüğe eriştiklerinde malignite riskini göz ardı etmemek gerekir[30].

Sex-kord stromal tümörlerden tekomalar tüm over tümörlerinin yaklaşık %2'sini oluşturur.

Genellikle tek taraflıdır ve hiçbir zaman malign dönüşüm beklenmez. Sıklıkla postmenopozal dönemde görülürler. Overin stromal bağ dokusundan kaynaklanan diğer bir tümörü de fibromadır[30].

Fibromanın da bir komponent olarak mevcut olduğu, Meigs sendromu (asit, hidrotoraks ve fibroma) nadir görülen klinik bir durumdur. Bu durumda tümör büyüklüğü 10 cm ve üzerinde olabilir[3].

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

2.2.2.1.Epitelyal tümörler

Benign ovarian neoplazilerin %60-80'ini oluşturmaktadırlar.

Kistadenomlar

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

Seröz kistadenom

Tüm benign over tümörlerinin %15-25'ini oluşturlar. %20-50 oranında çift taraflıdır. Ortalama büyüklükleri 5-15 cm kadardır, ancak seyrek de olsa 20-30 cm boyutlarına ulaşabilirler. %10-30 olguda kistin iç ya da dış yüzeyinde makroskopik incelemede bazen karakteristik olarak karnıbahar görünümü oluşturacak kadar yoğun

papiller uzanımlar izlenir, bunlar genelde çift taraflı olmakla beraber malignite riski, papiller yapı içermeyenlere göre daha fazladır.

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

Tümöre karşı oluşan immünolojik yanıtın göstergesi olduğu için Psammoma cisminin varlığı o tümörlerde malign potansiyelin daha az olduğu iddiasını ortaya koymuştur[29].

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

Müsinöz kistadenom

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

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

Transizyonel hücreli (Brenner) tümör

Fibroepitelyal dokudan kaynaklanır. Tüm over tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır ve %5-15 olguda çift taraflıdır. Ortalama görülme yaşı 50 dir nadiren malign transformasyon gösterirler. Boyutları genellikle küçüktür, ancak 30 cm çapa kadar ulaşabilir[31].

Genellikle solid kıvamdadır, hormonal salgısı olmadığı kabul edilen Brenner tümörünün, son yıllarda yapılan bazı yayınlarda androjen salgısı ile virilizasyona, östrojen salgısı ile endometrial kalınlaşmaya neden olarak postmenopozal kanama

meydana getirdiği gösterilmiştir. Birçok vakada diğer epitelyal tümörlere (en sık müsinöz kistadenomlar) eşlik etmektedir[31].

Endometrioid tümör

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

Berrak hücreli (Clear Cell, Mezonefroid) tümör

Benign formları oldukça nadirdir. En sık gözlenen benign formu berrak hücreli adenofibromdur. Klinik bulgular diğer benign over tümörlerine benzer ancak patoloji piyeslerinde tanımlanan bir tümördür.

2.2.2.2.Germ hücreli tümörler

Matür kistik teratom (Dermoid kist)

En sık gözlenen germ hücreli tümör olan matür kistik teratom, tüm benign ovarian neoplazilerin %40-50'sini oluşturmaktadır[32].

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

Koonings ve ark.'ına göre reproduktif dönemde en sık gözlenen over tümörüdür[33].

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

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

İçerdiği elemanların olgunlaşma derecesine göre benign ya da malign olarak sınıflanır.

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

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

2.2.2.3.Seks Kord- stroma kaynaklı tümörler

Fibroma

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

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

Tekoma

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

Hilus hücreli tümörler

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

2.3.Malign Ovarian Kitleler

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

Malign germ hücreli tümörlere daha çok 20 yaşın altında rastlanmaktadır[3].

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

Over yüzey epitelinin tekrarlayan stimülasyonunun malign dönüşüme yol açtığı varsayılmaktadır.

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

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

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

Seks kord stromal tümörler (%6) ve germ hücreli tümörleri (%3) olarak izlenmektedir, berrak hücreli ve farklılaşmamış kanserler daha nadir görülür (%1)[29].

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

Borderline over tümörlerinin histolojik karakteristikleri şöyledir:

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

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

Tablo 4: Over Neoplazilerinin Histopatolojik Sınıflandırması

I- Çölom Epitelinden Köken Alanlar

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

II- Germ Hücrelerden Köken Alanlar

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

III- Özelleşmiş Gonadal Stromadan Köken Alanlar

- A. Granüloza Teka Hücreli Tümörler
 - a- Granüloza hücreli tümör
 - b- Tekoma
- B. Sertoli-Leydig hücreli Tümörler
 - a- Leydig hücreli tümör
 - b- Sertoli hücreli tümör
- C. Gynandroblastoma
- D. Lipid Hücreli Tümörler

IV- Nonspesifik Mezenşimden Köken Alanlar

- A. Fibroma
- B. Sarkoma

V- Overe Metastaz Yapan Neoplazmlar

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

2.3.1.Malign epitelyal over tümörleri

2.3.1.1.Seröz epitelyal over kanserleri

En sık görülen histolojik alt tiptir. Tüm over kanserlerinin %50'sinden fazlası seröz tiptedir.

50-60 yaşlarında görülür ve %40-60 çift taraflıdır. Tanı anında olguların %85'inde ekstraovarian yayılım mevcuttur[34].

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

Kistik yapılar içine doğru uzanımlar gösteren papiller yapılar mevcuttur. Mikroskopik olarak hücreler tubal (endosalpingeal) epitele benzemektedir. Seröz kanserlerin %50'sinde Psammoma cisimciklerine rastlanmaktadır ve iyi prognozla ilişkilidirler[31].

Borderline seröz over tümörleri

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

2.3.1.2.Müsinöz epitelyal over kanserleri

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

Seröz tümörlere göre daha iyi seyirli dirler. Çoğunlukla over dışına çıkma eğilimi yoktur. Ovarian müsinöz karsinomların çoğu intestinal tip hücreler içerdiğinden sadece temel histolojiye dayanılarak gastrointestinal sistem metastatik karsinomlarından ayıramayabilir.

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

2.3.1.3.Endometrioid epitelyal over karsinomu

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

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

Ayrıcı tanı prognoz açısından önemlidir. Eş zamanlı over-endometrium, endometrioid kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım %80 iken, ovarian endometrioid kanserlerin endometrium metastazı söz konusu olduğunda 5 yıllık sağ kalım %40 düzeylerinde olur[35].

2.3.1.4.Berrak hücreli (Clear cell, mezonefroid) over karsinomu

Epitelyal over tümörlerinin %2.4'ü, over karsinomlarının ise %7.4'ünü oluştururlar.Tanı sırasında ortalama yaş 57 dir.Berrak hücreli adenokarsinomlar da birçok temel histolojik tip vardır (tubülökistik, papiller, solid vs)[36].

Uzun berrak hücreler, bol berrak veya vakuollü sitoplazma, hiperkromatik irregüler nükleus ve değişik ölçülerde nükleoluslara sahiptir. Bazı fokal alanlarda endometriois ve endometrioid karsinom saptanır. Hiperkalsemi ile birliktelik gösterebilir[37].

2.3.1.5.Transizyonel hücreli (Brenner) over kanseri

Tüm over tümörlerinin %2'sini oluşturur. Mesanenin transizyonel epitelyum kaynaklı kanserine benzeyen hücrelerden oluşmaktadır. Bu tümörler, en sık müsinöz tümörlerle olmak üzere diğer epitelyal tümörlerle birliktelik gösterir ve eğer böyle bir eşlik eden tümör mevcudiyeti varsa prognoz daha kötüdür. Saf formlarında, benign Brenner elemanları izlenmez, daha invazif ve agresif olmalarına karşın kemoterapiye yanıtı en iyi olan indiferansiye over kanseridir[37].

Borderline transizyonel hücreli (Brenner) tümörü

Prolifere Brenner tümörü de denir. Genellikle stromal invazyon göstermezler.

2.3.1.6.Mikst tümörler

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

2.3.2.Germ hücreli malign over tümörleri

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

Embriyonik gonadın germ hücrelerinden geliştiği düşünülen histopatolojik, biyolojik ve klinik davranışları oldukça geniş bir skala da olan tümör tiplerinin oluşturduğu bir gruptur(Tablo 5).

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

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

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

Tablo 5: Ovarian germ hücreli tümörlerin histolojik sınıflandırılması[3].

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

2.3.2.1.Disgerminom

Tüm primer over tümörlerinin %1-2'sini ve malign germ hücreli over tümörlerinin %50 sini oluşturmaktadır.7 ay ile 70 yaş arası görülebirlirse de olguların %75'i erken üreme çağındaki kadınlardır. Sadece % 4'ü 40 yaş üstünde görülür.10 ile 30 yaş arası görülen tümörlerin % 78'ini oluşturmaktadır[38].

Gebelikte, seröz borderline tümörler ile birlikte en sık rastlanan malign over tümörleridir[38].

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

Y kromozomu içeren abdominal gonaddan çıkma eğilimi fazladır. Örneğin; bu malignite saf gonadal disgenezili (46 XY, bilateral streak gonad), mixt gonadal disgenezili (46 XY, tek taraflı streak gonad, karşı taraf testis) ve androjen insensitivite sendromlu (testiküler feminizasyon.46 XY) hastalarda da görülebilir. Bu sebeple pelvik kitlesi olan premenarşal dönemdeki hastalarda karyotip belirlenmelidir ve inguinal kanal muayenesi yapılmalıdır[31].

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

2.3.2.2.İmmatür teratom

Solid teratom, malign teratom, teratoblastom olarak da adlandırılan bu tümör tüm over teratomlarının %1 ini oluşturur. Ancak 15 yaş altında bu oran %25 lere kadar çıkabilmektedir[31].

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

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

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

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

2.3.2.3.Endodermal sinüs (Yolk sak) tümörü

Germ hücreli malign over tümörleri içerisinde %22'lik oranla 2. en yaygın görülen tiptir. Ortalama 19-20 yaşlarında görülmektedir. Hemen tamamı 40 yaş altında görülmektedir.

Çift taraflı olma olasılığı oldukça düşüktür (%5) ve bu bulgunun varlığı, olguların ileri evrede olduğunu göstermektedir. Tümör büyüklüğü 30 cm çapına kadar çıkabilir.

Saf formları dışında diğer germ hücreli tümörlerle de birliktelik gösterebilir, ancak bu saf ve mikst formların prognozu benzerdir. Oldukça malign davranışlı olan

bu tümör, agresif davranış göstererek çok hızlı büyüme ve intraabdominal yayılım potansiyeline sahiptir.

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

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

İstisnalar dışında tümör belirteci olarak tanı ve daha takipte de kullanılan alfa fetoprotein (AFP) salgılar. Tanı anında olguların %71'i evre I, %6'sı evre II ve %23'u evre III'tedir[39].

2.3.2.4.Embrional karsinom

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

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

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

2.3.2.5.Poliembriom

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

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

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

2.3.2.6.Koryokarsinom

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

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

2.3.2.7.Mikst germ hücreli tümör

Overin mikst germ hücreli tümörleri yukarda belirtilmiş olan patolojilerden iki veya daha fazlasının birlikte görülmesi ile tanımlanan bir alt tiptir. En sık rastlanılan kombinasyon endodermal sinüs tümörü ve disgerminom ikilisidir.

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

2.3.2.8.Gonadoblastom

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

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

Benign bir tümör olarak kabul edilmektedir. Hastaların % 80 gibi bir oranında virilizm bulguları izlenir.% 90'dan fazla vaka Y kromozomu içermektedir. %90 vakada bilateral izlenir[31].

2.3.3.Seks kord- stroma kaynaklı malign tümörler

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

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

Bu tümörler sıklıkla değişik elemanların kombinasyonu ile oluşurlar female hücreler; granüloza ve teka hücreleri ve male hücreler; sertoli ve leydig hücrelerinde oluşurlar[40]. Sınıflamaları aşağıdaki gibidir:

Seks kord – stromal tümörlerin histolojik sınıflaması:

- **Granüloza Stromal Hücreli Tümörler**
 - A. Granüloza Hücreli Tümörler
 - Erişkin tip
 - Juvenil tip
 - B. Tekoma- Fibroma grubu tümörler
 - Tekoma
 - Fibroma / Fibrosarkoma
 - Sınıflandırılmayan
- **Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler**
 - A. İyi Diferansiye
 - Sertoli Hücreli Tümörler
 - Sertoli – Leydig Hücreli Tümörler
 - Leydig Hücreli Tümörler
 - B. Orta Derecede Diferansiye
 - C. Az Diferansiye (Sarkomatoid)
 - D. Heterolog eleman ile birlikte
- **Gynandroblastom**

2.3.3.1.Granüloza stroma hücre tümörleri

Bu grup tümörler arasında granüloza hücreli tümörler ve tekomalara bulunur. Granüloza hücreli tümörler düşük malignansli tümörlerdir. Tekomaların pür olup olmadığının tespiti önemlidir, çünkü tekomalara tamamen benign tümörlerdir[41].

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

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

Erişkin tip granüloza hücreli tümörler

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

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

Sertoli- leydig hücreli tümörler

Bu lezyonların %75'i 40 yaşın altındaki kadınlarda gözlenir. Ortalama görülme yaşı 25'tir. Bu lezyonlar oldukça nadirdir ve ovarian kanserlerin %1'den azını oluştururlar[42].

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

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

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

Sertoli hücreli tümörler

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

Leydig hücreli tümörler

Oldukça nadir görülürler ve %80-90 oranında androjenik, %10-20 oranında östrojenik veya non fonksiyoneldirler. Reinke kristaloidlerinin görülmesi Leydig hücrelerinin varlığını gösterir. Her yaşta görülebilirler ancak postmenopozal kadınlarda daha sık rastlanırlar. Genellikle tek taraflı, 5 cm’den küçük tümörlerdir.

Lipid hücreli (Steroid cell) tümör

Çok nadir görülen bu tümörlerin etiyolojisi bilinmemektedir. Hemen daima tek taraflıdır. %75 gibi bir oranda testosteron salgılamakta bunun yanında adrenal tümör gibi davranarak androstenedion da salgılayabilirler, çapları genellikle 8-10 cm civarındadırlar[39].

Gynandroblastom

Histolojik olarak granüloza hücreli tümör ile arrhenoblastomaya ait elemanlar içerir. Çok nadir görülürler, tümörün malignite potansiyeli düşüktür[39].

2.3.4.Diğer

2.3.4.1.Sarkomlar

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

2.3.4.2. Metastatik tümörler

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

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

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

Overe metastaz başlıca altı yolla gerçekleşir; [31]

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

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

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

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

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

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

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

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

2.4. Over Kanseri Evrelemesi

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

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

Tablo 6: 2014 FIGO Over Kanseri Evrelemesi

Evre I	Tumor over veya fallop tüplere sınırlı	IA: Tumor bir overde sınırlı, kapsul sağlam, yüzeyde tümör yok, yıkama negatif IB: Tumor her iki overde kapsul sağlam yüzeyde tümör yok, yıkama negatif IC: Tumor overde sınırlı iken • IC1: cerrahi sırasında dökülme • IC2: cerrahi öncesi kapsül yırtılmış veya over yüzeyinde tümör • IC3: asit veya yıkama sıvısında malign hücre
Evre II	Bir veya her iki overde veya fallop tüp tutulumu ile birlikte pelvik yayılım (pelvik brim altında) veya primer peritoneal kanser	• IIA: uterusu yayılım veya implant • IIB: diğer pelvik yapılara uzanım
Evre III	Bir veya her iki over veya fallop tüpünde tümör veya primer peritoneal tümör ile birlikte, pelvis dışı peritonda veya retroperitoneal lenf nodlarında histolojik konfirme edilmiş tümör.	IIIA: Pozitif retroperitoneal lenf nodu ve/veya pelvis dışında mikroskopik metastaz IIIA1: sadece retroperitoneal lenf nodu pozitifliği IIIA1i : Metastaz $\leq$ 10 mm IIIA1ii: Metastaz $>$ 10 mm IIIB: Makroskopik pelvis dışı $<$2 cm peritoneal metastaz, $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodu dalak/karaciğer kapsulüne invazyon IIIC: Makroskopik, ekstrapelvik, $>$2cm peritoneal metastaz $\pm$ pozitif retroperitoneal lenf nodu. Dalak/karaciğer kapsulüne invazyon
Evre IV	Periton hariç uzak metastaz	IVA: pozitif sitolojili plevral efüzyon IVB: karaciğer veya dalak parankim metastazı ve/veya ekstra abdominal organ metastazı (inguinal lenf nodu ve abdomen dışı lenf nodu metastazı)

2.5.Tanı Yöntemleri

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

Bu tarz cerrahi girişim ileri deneyim gerektirmektedir ve bu konuda özelleşmiş jinekolojik onkoloji merkezlerinde uygulanmalıdır. Adneksial kitlelerin genel kadın popülasyonundaki yüksek prevalansı göz önünde bulundurulduğunda, cerrahi girişim gerektiren kitlelerin hepsinin sadece bu özelleşmiş merkezler tarafından değerlendirilmesi pek olası gözükmemektedir.

2.5.1. Pelvik Muayene

Normal muayenede overlerin değerlendirilmesi zor olabilir. Rutin pelvik muayene ile asemptomatik erken evre over kanserinin tespit edilebilme şansının oldukça düşük olduğu açıktır (1/10.000).

Over kanserinin öncelikle bulunduğu overi büyüttüğü düşünülürse postmenopozal dönemde palpabl over, ilk kanserin belirtisi olabilir. Disaia palpabl over sendromu nedeniyle laparotomi yaptığı olguların %10'unda over kanseri saptadığını bildirmektedir[3].

2.5.2. Tümör Belirteçleri

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

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

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

Tümör belirteçlerinin büyük kısmı tümör hücreleri tarafından üretildiği için, kandaki seviyeleri tümörün kitlesi ile yakından ilgilidir[43].

Tümör belirteçlerinin kandaki seviyeleri;

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

1982 yılında Waldmann ve Herberman'ın sınıflandırmasına göre tümör belirteçleri gruplandırılmıştır[37].

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

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

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

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

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

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

2.5.3. İdeal tümör belirtecinin özellikleri

- 1.Yalnızca araştırılan tümöral yapı tarafından üretilmeli, kanda ve/veya vücut sekresyonları ve idrarda kolaylıkla saptanabilmelidir.
- 2.Tümör gelişimini erken evrede saptayabilmeli ve fizyolojik durumlar ve benign patolojilerle karışmasını önleyecek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmalıdır.
- 3.Tümör belirtecinin düzeyi radyoterapi, kemoterapi ve/veya cerrahi tedavi sonrasında hastalığın verdiği cevapla uyum göstermeli.
4. Hastalığın olası nüksünün takibinde yararlı olmalıdır.
5. Maliyetinin ve tekniğin ucuz, hızlı ve kolay olması gereklidir.
- 6.Genel popülasyonu veya kansere yakalanma riski yüksek grupları, hastalık semptom vermeden önce tarama amacıyla kullanılabilir olmalıdır.

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

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

2.5.4.CA- 125 (Kanser antijen- 125)

CA-125 ilk defa Bast ve arkadaşları tarafından bulunan ve yaklaşık 30 yıldır jinekolojide de başta over kanseri tanı ve takibi olmak üzere kullanılmaya başlanmış olan bir belirteçdir[44]. CA-125, immunglobulin G1 yapısında olup fareden hazırlanan bir monoklonal antikorla serumda saptanabilen müsin benzeri bir glikoproteindir[45].

Molekül ağırlığı 220 -1000 kD'dur. İnsan vücudundaki yarılanma ömrü 20 günden daha fazladır[46]. CA- 125 monoklonal antikor OC- 125 tarafından tanınan yüksek moleküler glikoprotein üzerindeki antijenik determinantdır.

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

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

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

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

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

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

Bunlar;

- Adneksial kitlenin değerlendirilmesi,
- Epitelyal over tümörü olduğu bilinen bir hastanın debulking cerrahi sonrası izlemi
- Nükslerin belirlenmesi

Negatif “second look” laparotomi yönünden öngörude bulunmak amacıyla

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

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

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

Tuxen ve ark.'ına göre CA-125 tümör belirtecinin değeri over kanseri tanısı alan olguların %10-20'sinde, evre I hastalıkta ise yaklaşık %50 oranında normal saptanmaktadır[47].

Bu nedenle CA-125'in over kanserinde tek başına tarama testi olarak kullanılmasını güvenli kabul edilmemekte, mutlaka fizik muayene ve radyoloji bulguları ile birlikte değerlendirilmesi önerilmektedir[48].

Tablo 7: CA-125 düzeyini yükseltebilecek durumlar.

Jinekolojik Non-jinekolojik	
Benign	
• Endometriozis • Adenomyozis • Ovarian neoplaziler • PID • Fonksiyonel over kisti • Meigs sendromu • Menstruasyon • Ovarian hiperstimulasyon • Açıklanamayan infertilite • Myoma uteri • Gebelik	• Akut hepatit • Akut pankreatit • Kronik karaciğer hastalığı • Siroz • Kolit • Konjestif kalp yetmezliği • Diabet (kontrolsüz) • Divertikülit • Mezotelyoma • Malignite dışı asit • Perikardit • Pnömoni • Poliarteritis nodosa (PAN) • Abdominal cerrahi sonrası
Malign	
• Over kanseri • Endometrium kanseri • Primer tubal kanser	• Akciğer, GİS Kanserleri, • Mezotelyoma • Peritonitis karsinomatoza

Geniş bir meta analizi sonucunda CA-125 in tek başına efektif bir tarama metodu olmadığı sonucuna varılmıştır[49].

2.5.5. HE4 (Human epididimis protein 4)

Human Epididimis Protein 4 (HE4) 11 kDa ağırlığında olup protein yapısında bir tümör belirteçidir. HE4, epididimal sekretuar proteinin öncülüdür. İlk olarak adından da anlaşılacağı üzere erkek reproduktif sisteminde (distal epididimis epitelinde) tespit edilmiştir. Ancak daha sonra kadın reproduktif sisteminde (fallop tüpü, endometrial bezler ve endoservikal bezler) ve solunum sistemi epitelini de içeren birçok normal dokuda eksprese edildiği gösterilmiştir [50, 51].

HE4, 2 adet whey asidik protein (WAP) ve sekiz sistein rezidüsü tarafından yapılan dört disülfid çekirdeği içerir.

Bundan dolayı ayrıca WFDC2 (Whey acidic four-disulfide core) olarakta adlandırılmaktadır.

HE4 geni insan kromozom yapısının 20q 12- 13.1 bölgesinde bulunur ve proteaz inhibitörleri ailesindendir. Bu bölge whey asidik protein (WAP) homolojisine sahip 14 genin daha kodlandığı gen lokusudur[52, 53].

CA-125 gibi, HE4’ünde fizyolojik fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir.

Over kanserli hastalarda HE4 proteininin spesifitesi CA-125’e benzerdir fakat benign hastalıklarla karşılaştırıldığında malignitedeki spesifitesi artmıştır. Diğer medikal durumlarda ve benign jinekolojik durumlarda CA-125 artmasına rağmen HE4 artmaz.[12, 51, 54-61]

HE4 iki fare monoklonal antikoru kullanılarak (2H5 ve 3D8), bu antikorların HE4 üzerinde bulunan iki epitopla etkileşimi sonucunda serumda saptanabilen bir proteindir.

HE4 için eşik değeri 150 picomoles/liter; pmol/L dir.

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

HE4 over kanserinin erken tanısında yeni bir serolojik belirteç olarak değerlendirilebileceği son dekatta yapılan çalışmalarla gösterilmiştir[58]

Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayrımı için yapılan bir çalışmada serumda HE4 ve CA-125 paneli birlikte bakılmış olup tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33.1 oranında artırdığı (% 43.3 den %76.4' e) (spesifite her ikisinde de % 95 idi) gösterilmiştir[61].

CA-125, HE4, CA 72-4,Osteopontin, İnhibin, Aktivin, EGFR gibi ön plana çıkan dokuz ayrı belirtecin tek başına veya çeşitli kombinasyonlarla bakıldığı çalışmada HE4 ve CA-125 ikili kombinasyonun diğer tüm belirteçler ve kombinasyonlar ile karşılaştırıldığında sensitivitesinin (%76.4) daha yüksek olduğu bulunmuştur[61].

Moore ve ark. yaptığı çalışmada CA-125 ile karşılaştırıldığında, HE4 değerinin endometrial malign tümörlerin her evresinde artmış olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca erken evre endometrial kanserlerde HE4, CA-125 ile karşılaştırıldığında daha sensitif olarak bulunmuştur(% 45.5 e % 24.6)[62].

HE4,Amerikan Gıda ve Eczacılık dairesi tarafından ovarian kanserli hastalarda tarama ve rekürrens tespiti amacıyla onay almıştır[63].

Rekürrens tespitinde henüz yeterince çalışma dökümente edilememiş olmasına rağmen yakın zamanlı bir çalışma; HE4 ün malignite rekürrenslerinde CA-125 ten daha önce serumda yükselen bir belirteç olduğunu göstermiştir[64].

2.5.6. Folat reseptör alfa (FR α)

Folat karbon transferinde önemli bir kofaktördür. DNA sentez, onarım ve metilasyonunda anahtar role sahiptir. Folatın rolü makrositer anemiyi önleyerek kardiyovasküler hastalıkların ve nöral tüp defektlerinin gelişimine engel olur. Son zamanlarda yapılan epidemiyolojik hayvan ve klinik çalışmalar folatın kanser önlenmesinde de rol oynayabileceğini destekliyor. Son yapılan geniş çaplı 2 epidemiyolojik çalışma serum folatın belirli seviyede tutumuyla veya diyet, vitamin hapları ile folat alımıyla kanser riskini önemli oranda azalttığını beyan etti.[65]

Folatın hücre içerisine girişı 2 yolla olur: folat taşıyıcı (RFC) tarafından çift yönlü anyon değişim mekanizması ile ve membranöz FRs ile girişı olur[66, 67]. RFC çoğu hücrede folat girişinin normal yoludur. FRs normal dokularda sınırlı eksprese edilir. Birçok glikozil fosfotidil inozitol (GPI) bağlı protein gibi FRs ekspresyonu da polarize epitelyal hücrelerin apikal yüzüyle sınırlıdır ve normal sirkülasyonda bulunmaz [68]. Hem folik asit hem de 5-metil tetrahidrofolat FRs ye bağlanır ancak folik asitini afinitesi yaklaşık 10 kat daha fazladır [67]. FR nin alfa (α), beta (β) gama (μ) olarak tanımlanan 3 izoformu bulunur, üçünün de kendi doku spesifik dağılımları vardır [69, 70]. FR α izoformu GPI bağlıdır ve FOLR1 geni ile kodlanır[71]. Bu izoformunun normal dokulardaki ekspresyonu bronşial gland, submandibular bez, epididimis, uterus, fallop tüpü, proksimal böbrek tübülleri ve koroid pleksus epitelyal hücreleri ile sınırlıdır. Ayrıca meme asiner hücreleri, akciğer tip 1-tip 2 pnositler ve plasenta trofoblastlarında da eksprese edilir [72]. FR- β ekspresyonunun yaygınlığı plasenta ile sınırlıdır[73].

FR α , kolorektal, akciğer, beyin ve meme kanserini içeren multiple kanserlerde fazlaca sentezlenir [74, 75]. Diğer yandan epitelyal over kanserlerinin yaklaşık % 80 inde FR α eksprese edilmiştir, bu ekspresyon malignitenin grade ve evresiyle koreledir[76]. İn vivo yapılan klinik deneyde tüm lezyonları pozitif olan tümörlerin yaklaşık yarısında FR izoformlarının fazla salınımı gösterildi[77]. FR α çoğu normal hücrenin apikal yüzünde sınırlı eksprese edilir. Bu ekspresyon farklılığı ve FR α 'nın normal dokularda sınırlı toksisite yapması bir antikanserojen ajan olarak hedef tedavisinde kullanılmasını cazip kılar[74, 78].

Folat reseptör alfa (FR α) over, renal, akciğer ve meme kanserini içeren epitelyal kanserlerde fazlaca eksprese edilen glikozilfosfotidil inositol bağlı proteindir.

FR α böbrekte glomeruler filtrasyonda folat süzülümünü engelleyip transitoz ile kana dönmesini sağlayan kurtarıcı reseptör olarak görev yapar, beyinde serebrosipinal sıvıda benzer konsentrasyonda bulunur. Tümörlerdeki fonksiyonu net değildir. Normal dokudaki FR α ekspresyonu polarize epitel hücrelerin apikal yüzlerinde sınırlıdır, kana salınmaz.

Fazla salınması durumunda folat taşıyıcısı ve proton bağlı folat transportunun ekspresyonu azaltılarak folatın homeostazisi düzenlenir. FR α folik asitin düşük

ağırlıklı moleküller, proteinler, ya da nonapartiküllerle konjuge edilerek hücre içine girmesine olanak sağlar. Bu özellik ile kemoterapötik ilaçlar, sitotoksik virüsler veya FR α eksprese edilen hücrelerin görüntülenmesi hedeflenir[75].

FR α over kanserinde hedefli biyolojik tedavisi için cazip bir adaydır. Non müsinöz over tümörü olanlarda böbrek, akciğer ve meme epitel hücrelerinden normal ekspresyonunun 10 ile 100 katı seviyesinde eksprese edildiği rapor edilmiştir. FR α bir tümör antijenidir, over ve meme kanseri olan kadınların %70 inde bu proteine karşı ölçülebilir immun cevap gösterilmiştir. Tümörün spesifitesi ve yüksek seviyede FR α ekspresyonu yapması, tümörlerde immüniteyi artırma potansiyeli olması over kanserli hastalarda FR α spesifik yaklaşımları destekler[79].

Folat reseptör hedefli yöntem Monoklonal antikorları (MoAbs) hem tanısal hem tedavi amaçlıdır. FR hedefli monoklonal antikordardan biri olan mürin LK26, normal dokulardan sınırlı sentezlenirken tümör hücrelerinden geniş çapta sentezlenir; özellikle over ve böbrek tümörlerinde[75]. Primer epitelyal over kanserlerinin % 90 ından fazlasında immunohistokimyasal olarak LK26 bulunduğu gösterilmiştir [79]. Folat reseptörüne bağlanma afinitesini azaltan humanizasyon metodunun geliştirilmesi ile bu antikorun geliştirme çalışmalarından vazgeçilmiştir [80].

Farletuzumab (MORAb-003), FR α 'a karşı yüksek afiniteli monoklonal antikordur. Bu monoklonal antikor, insan IgG1 kappa yapısına, mürin komplementer bağlanma bölgeleri greftlenerek LK26 klonundan elde edilmiştir [80].

Over kanseri hastalarında günümüzde uygunlanan faz II testi folat sınırlayıcı koşullar altındaki büyümenin FR α bağımlı inhibisyonu; kompleman bağımlı öldürme, hücre aracılı sitotoksiste, non immun aracılı olarak 3 şekilde gerçekleşir. Daha nadir tümör histolojilerinde, over kanserinin tipik prezente olduğu yerlerde multipl tutulumunda, hastalık nüksünde ya da FR α ekspresyonunun kaybında FR α bağlı tedavilerin kullanımı bilinmemektedir.

Bir araştırma grubu platin dirençli over kanserlerinde FR α fazla salınımını indikatör olarak göstermesine rağmen bu çalışma küçük ve yetersizdir.

FR α bazlı tedavi stratejileri, FR α yaygın ekspresyonu olan primer ve senkron metastatik hastalıklarda, rekürren hastalıklarda, yeni tanı almış, tanılı veya nüks hastalıkta over kanserli kadınların çoğuna yardımcı olabileceği düşünülmektedir [81].

2.5.7.Soluble mezotelin related protein (SMRP)

Mesotelin mezotelyoma, pankreas, over ve diğer kanser tiplerinde yüksekçe eksprese edilen farklılaşma antijenidir. Normal insan dokularındaki ekspresyonu plevra perikard ve periton hattındaki mezotelyal hücrelerle sınırlıdır. Yaygın kabul edilen over karsinogenesis modeline göre; over kanseri over yüzey epitelinden köken alır, pelvik ve abdominal kaviteye yayılması ardından proteinler belirir, mesotelin gibi proteinler over kanseri erken evre tanısında kullanışlı olabilir. Mesotelin ve çözülebilir izoformu (SMRP) sadece karsinogenesis gibi ciddi patolojik durumlarda mezotelyal hücrelerden sentezlenir. Over kanseri SMRP sentezleyen tümörlerden birisidir ve serum SMRP konsantrasyonunu baz alan tanı testi, tanı sürecinde yardımcı olabilir.[54-56, 82-90]

Tanımlanan 3 mesotelin varyantı mevcuttur. Variant 1; uç içermezken, variant 2; 24Bp uça sahip, varian3; 82 Bp uça sahiptir. Over kanser hücrelerinden sirkülasyona salınan varyantların tespiti için bu 3 varyanttan rekombine füzyon proteini üretildi, farelerde immünize edildi ve spesifik monoklonal antikorlar elde edildi. Farklı mesotelin varyantları içeren, monoklonal antikor ile yaşayan hücrelerde flow sitometri yapıldığında üç varyantın içinde varyant 1 in ekspresyonu birçok tümörde görülürken varyant 2 ve 3 daha nadir eksprese edildi. Varyant 1 ve 3 ü tanıyan ELISA yöntemi, varyant 3 spesifik yapılandırılan yeni ELISA'ya göre daha yüksek sensitivite (%15-68) ve spesifitede bulundu.

SMRP ovaryan kanserli ve asiti olan hastalarda yaklaşık 40 kDa moleküler ağırlığa sahip olarak gösterildi [91].

Seattle, Fred Hutchinson kanser araştırma merkezinde Dr. Urban ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör çalışmada SMRP'nin over kanser tanısında CA-125'e benzer sensitivite ve spesifitede olduğu ve CA-125 ile SMRP kombinasyonunun tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek sensitivite ve spesiviteye ulaştığı rapor edilmiştir. CA-125 gibi SMRP'nin de benzer yüksek riskli durumlarda (genetik yatkınlık vs) daha erken tanıyı kolaylaştırabileceğini desteklemektedir.

SMRP ve HE4 kombine CA-125 erken evre epitelyal over kanseri tanısında faydalıdır. [12, 56, 61]

Anna Fritz-Rdzanek ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada epitelyal over kanseri olan 70 hasta ve 78 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum biyomarker olarak HE4, SMRP ve CA-125 seviyeleri ölçülmüştür. Seröz olmayan over kanseri tipleri ile karşılaştırıldığında seröz histolojideki epitelyal over kanserlerinde HE4 serum konsantrasyonu arasında anlamlı fark bulunmuştur. ($p<0.01$) [92]

Fujirebio tanı merkezinde Dr. N. Sardesai ve arkadaşlarının çalışmasında SMRP ovaryan kanser olan hastaların idrarında salındığı ve orijinal ELISA kullanılarak idrarda SMRP nin ölçülebildiği gösterilmiştir ve buna dayanılarak SMRP ölçümü ovaryan kanser tanısında önerilmektedir. Bu çalışmanın onaylanması halinde, ovaryan kanserler için yüksek genetik risk taşıyanların idrarında SMRP bakılabileceği belirtilmiştir.[12, 61]

2.5.8. Diğer tümör belirteçleri

2.5.8.1. CA 15 -3

Glikoprotein yapısında bir belirteç olup meme kanserinde hastalığın yaygınlığının göstergesi olarak kullanılmaktadır. Asıl kullanım alanı meme kanseri olduğu halde, benign over patolojilerinde ve malign over tümörlerinde Evre I ve evre II’de CA 15-3’in %20 oranında yükseldiği tespit edilmiştir[93].

2.5.8.2.CA 19-9

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

2.5.8.3. CEA (Karsino Embrionik Antijen)

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

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

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

2.5.8.4. AFP (Alfa-feto protein)

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

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

2.5.8.5. LDH-1 (Serum laktik dehidrogenaz izoenzim 1)

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

2.5.8.6. İnhibin

İnhibin A ve İnhibin B iki alt tipe sahip olmakla beraber normal menstrual döngüde salınımlarında İnhibin B foliküler, İnhibin A ise luteal fazda daha ön plandadır. Hipofizden FSH salgısını inhibe eden glikoprotein yapıda bir belirteçdir. Günümüzde

overin granüloza hücreli tümörlerinin tanı ve tedavisinde standart belirteç olarak kabul görmüştür.

Ayrıca gynandroblastom ve virilizan stromal over tümörleri gibi nadir tümörlerinde takibinde kullanılabilir.[94, 95]

Ayrıca müsinöz kistadenokarsinomların %89’unda, müsinöz borderline kistik tümörlerin %77’sinde, seröz tümörlerin %18’inde ve endometroid over kanserlerinin %10’unda inhibin seviyelerinde artış saptanmıştır[96].

2.5.8.7.NB/70K

Bir membran glikoproteinidir. Evre I epitelyal over kanserinde %38 pozitif bulunmuştur[97].Ancak hastalığın seyriyle korelasyon göstereceği CA 125’e net üstünlüğü bulunamamıştır[98].

2.5.8.8.CASA (Cancer associated serum antigen)

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

Tablo 8: Diğer tümör belirteçleri

ÖSTRADIOL	TESTOSTERON
LSA	TPA
HMFG-1	HMFG-2
OVX	OSTEOPONTİN
AKTİVİN	

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

2.6. Ultrasonografi

Tanıdaki değeri ve kullanım kolaylığı nedeniyle jinekolojik değerlendirmede ilk tercih edilen yöntemdir. Adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde, daha ayrıntılı bilgi

vermesi ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle jinekolojide çok büyük kitleler hariç TV USG, TA USG'ye tercih edilmektedir.

TV USG;

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

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

Bu skarlama sistemi, ekojenite farkı, duvar kalınlığı ölçümü, iç duvar yapılanması ve varsa septa özelliklerini içermektedir. Skarlama sisteminin duyarlılığı %100, özgüllüğü %83,pozitif prediktif değer (PPD) %37, negatif prediktif değer ise (NPD) %100 olarak bulunmuştur[99].

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

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

Over kistlerinde malignite riski yüksek ultrasonografi bulguları:

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

2.6.1.Renkli doppler USG

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

Tümör damarlarındaki akım yüksektir. (> 20 cm/sn) Rezistans indeksi (RI) ve pulsatilite indeksi (PI) ise düşüktür. Yapılan çalışmalar RI'nin 0.4 ve/veya PI'nin 1'den küçük olması halinde malignite riskinin çok yüksek olduğunu göstermektedir (68).

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

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

2.7. Diğer Görüntüleme Yöntemleri

2.7.1. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve magnetik rezonans görüntüleme (MRI)

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

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

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

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

Bu yöntemlerin duyarlılık ve özgüllüğünü karşılaştıran birçok çalışma vardır, ancak hangisinin tercih edilmesi gerektiği konusunda henüz tam bir fikir birliğine varılmış değildir.

Kurtz ve ark'ı, MRI'nin adneksial kitlelerin tanısında BT ve USG'ye üstün olabileceğini, ancak bu üç yöntemin de kitlelerin malign-benign ayrımında birbirine üstün olmadığını bulmuşlardır[100].

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

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

2.8.Erken Tanı ve Tarama

Over kanserlerinde erken tanı ve taramada maalesef diğer bazı kanserlerdeki kadar şanslı olmadığımız açıktır. Erken evre lokalize hastalık ile uzak metastaz varlığındaki ileri evreli olguların sağkalımı arasında yaklaşık 4 kat fark olması erken tanı ve taramanın önemini bir kez daha ortaya koymaktadır[101].

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

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

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

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

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

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

Ailede over kanseri hikâyesi olan, BRCA 1 ve 2 mutasyonu taşıyıcıları ve ailede hereditör nonpolipozis kolorektal kanser sendromu bulunan yüksek riskli olgular, tahmini over kanseri riski hesaplanması için genetik danışmaya yönlendirilmeli ve buna göre taranmalı ve takip edilmelidir[6].

2.9.Risk Faktörleri

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

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

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

Tanımlanabilen ve en önde gelen neden uzun süreli tekrarlayan ovulasyondur, bununla beraber çocuğu olmayan kadınlarda over kanseri gelişme riski de iki kat daha fazladır [102]. Bu nedenle, infertilite öyküsü olan kadınlar daha fazla risk altındadır. Nedenleri belirgin olmasada, ovulasyon indüksiyonu yapan ilaçların iatrojenik etkisinden çok, kalıtsal ovarian yatkınlığa bağlı olması daha olasıdır.

Örneğin, infertilite için tedavi olup, canlı bir doğum yapmış kadınlarda risk artmamıştır [103].

Genellikle her canlı doğum riski biraz daha azaltmaktadır ve sonunda beş doğum yapan kadınlarda risk plato çizer[104].

Bu koruyuculuğu açıklayan teori ise, gebeliğin premalign over hücrelerinin dökülmesine neden olduğudur[105].

Erken menarş ve geç menopoz bu her iki durumunda riski arttırıcı durumlar olarak kabul edildiği netleşmiştir, bununla beraber, emzirme amenoreyi uzatarak koruyucu etki oluşturur[106].

Uzun süre kullanılan oral kontraseptif ilaç kullanımı ovulasyon inhibisyonu yaparak kanser riskini % 50 azaltır koruma son kullanımdan 25 sene kadar sürer[107].

Ancak menopoz sonrası östrojen tedavisi replasman tedavisi riski arttırmaktadır[108].

Beyaz ırk tan kadınlar tüm ırk etnik gruplar arasında en sık over kanseri yakalanma ihtimaline sahip olan gruptur[109].

Siyah ırk ve İspanyol kökenli kadınlarla karşılaştırıldığında risk %30'dan %40 çıkmaktadır[110].

Kesin nedeni bilinmesede, doğum sayısı ve jinekolojik operasyon oranları açısından ırksal farklılıklar, bazı değişikliklerin nedenini açıklayabilirler. Tüp ligasyonu ve histerektominin her biri over kanseri gelişme riskinde önemli derecede azalma ile ilişkilidir[111].

Alt genital sistemden yukarı doğru ilerleyen iritanların overlere ulaşmasını engelleyen herhangi bir jinekolojik işlemin güvenilir bir şekilde olası benzer bir koruyucu etki gösterebildiği varsayılmaktadır. Örneğin, düzenli olarak perine bölgelerine talk pudrası uygulayan kadınlar artmış bir riske sahiptir[112].

Genel over kanseri sıklığı, seksen yaş üstü kadınlarda biraz azalma göstermeden önce yetmişli yaşların ortalarına doğru artar [110].

Genelde yaşlanma, over yüzeyi epitelinde rastgele oluşan genetik değişiklerin toplanması için uzamış bir süre sağlar. Kuzey Amerika ve Kuzey Avrupa veya İsrail gibi sanayileşmiş batı ülkesinde yaşayan kadınlarda over kanseri riski artmıştır. Küresel olarak sıklık, büyük ölçüde değişiklik gösterir fakat gelişmekte olan ülkelerde ve Japonya da en düşük düzeydedir. Bundan, bölgesel beslenme alışkanlıkları kısmen sorumlu olabilir [113].

Örneğin, yağ açısından düşük, lif, karoten ve vitamin açısından zengin besinlerin tüketiminin koruyucu olduğu grlmektedir [114].

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

3. MATERİYAL VE METOD

3.1. Çalışma Populasyonu

Çalışmamıza Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma ve Uygulama Hastanesine Eylül 2014- Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve pelvik kitlesi olan hastalar dahil edildi. Pelvik kitle endikasyonu ile laparotomi veya laparoskopik yöntemi ile opere edilen 18-90 yaş arasında 95 hasta incelendi. Çalışma protokolü için Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'na başvuru yapılarak onay alındı.

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

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

Tüm olgulardan geniş bir anamnez değerlendirmesi yapıldı. Geliş şikayeti, yaş, gravida, parite, boy, kilo, vücut kitle indeksi (BMI), ek hastalıkları, geçirilmiş operasyon öyküsü, kullandığı ilaçlar sorgulandı.

Her hastaya pelvik ultrasonografisi dökümente edildi. Preoperatif ultrasonografi skorları kayıt edildi. MRI ve/veya BT gibi görüntüleme yöntemlerinden en az biri yapılarak pelvik kitle/kist varlığı dökümente edildi.

Uygun kriterlerdeki 95 hasta araştırmaya dahil edildi. Benign kitlesi olanlar(n=67) ve malign ovarian kitleli(n=28) olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

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

Hastalardan serum CA-125, HE4, SMRP ve FOLR1 seviyesini ölçmek için kan örneği alındı.

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

Histopatolojik tanı, sonuçların değerlendirilmesinde altın standart olarak kabul edildi.

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

3.2.Örnek Toplama ve Laboratuvar Analizi

Tüm hastalardan alınan yaklaşık 10 ml kadar kan örneği non-heparinize tüplere toplandı. Santrifüj edilerek hazırlanan ve ölçüm gününe kadar -80 derecede muhafaza edilen serum örnekleri, oda ısısına (20-25°C) gelene kadar bekletildikten sonra analiz edilmiştir. Bu çalışmada CA 125 (BOSTER Biological Technology CA, USA), human HE4 Ölçüm birimi picomoles/liter; pmol/L, (BOSTER Biological Technology CA, USA), human FOLR1 (BOSTER Biological Technology CA, USA) ve human SMRP (Elabscience, Wuhan, China)’in serum düzeyleri kantitatif sandviç ELISA yöntemi kullanılarak mikroELISA cihazında (Poweam Medical Company, Jiangsu, China) ölçülmüştür.

3.3. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 19.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) programı kullanılarak yapıldı. Sayısal değişkenlerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi. Sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler aritmetik ortalama±standart sapma, kategorik yapıdaki veriler için sayı ve yüzde olarak ifade edildi. Kategorik yapıdaki değişkenler bakımından grupların karşılaştırılmasında Ki-kare testinden faydalanıldı. Sayısal değişkenler bakımından iki grubun karşılaştırılmasında iki ortalama arasındaki farkın önemlilik testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. En iyi kesim noktalarının belirlenmesi için ROC analizi yapıldı ve tüm değerlendirmelerde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza pelvik kitle nedeniyle opere edilen 95 hasta dahil edilmiştir. Opere edilen bu olgulardan; 68 olgu benign, 22 olgu malign ve 5 olgu borderline olarak rapor edilmiştir. Borderline olgular malign grubunun içerisinde değerlendirilmiştir.

Çalışmaya katılan hastaların demografik özellikleri Tablo 9’de sunulmuştur. Yapılan incelemelerde yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.014$); gravida, parite ve BMI arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri

	Benign (n=68)	Malign (n=27)	p**
Yaş*	45.6 ± 16.0	54.2±12.5	0.014
Gravida*	2.6 ± 2.0	3.5 ± 2.9	0.259
Parite*	2.1 ± 1.7	2.6 ± 2.2	0.350
BMI*	28.9 ± 6.0	28.4 ± 6.6	0.782

*Veriler; ortalama ±standart sapma olarak gösterilmiştir.

** $p<0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Başvuru Semptomlarına Göre Dağılımı

Semptom	Benign (n=68)		Malign (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
Asemptomatik	24	35.8	11	39.2
Karın/ Kasık ağrısı	26	38.8	13	46.4
Vajina kanama	13	19.4	2	7.1
Karın/ Kasık ağrısı + vaj. kanama	1	1.4	0	0
Karın şişliği	2	2.9	2	7.1
Kabızlık	1	1.4	0	0

Çalışmaya katılan hastaların pelvik kitlelerinin görüntüleme yöntemlerinde (USG, BT, MRI) görünümüne göre özelliklerine sınıflandırılmıştır (Tablo 11).

Tablo 11. Kitlenin Görüntülemelerine Göre Özelliği

Görüntüleme özelliği	Benign (n=68)		Malign (n=27)	
	Sayı	%	Sayı	%
Kistik	33	48.5	5	18.5
Solid	20	29.4	7	25.9
Heterojen	15	22.1	15	55.6

Benign adneksiyal kitleli hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımında en sık rastlanılan benign histopatolojik tanılar; korpus luteum kisti (15 olgu) ve folikül kistidir (13 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm benign histopatolojik tanıların % 40.3' ünü oluşturmaktadır. (Tablo 12).

Tablo 12. Benign Hastalıkların Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı.

Histopatolojik tanı	Sayı	%
Korpus luteum kisti	15	22.3
Paratubal kist	5	7.4
Endometrioma	8	11.9
Leiomyom	5	7.4
Folikül kisti	12	17.9
Müsinöz kistadenom	7	10.4
Seromüsinöz kistadenom	1	1.4
Seröz kistadenom	6	8.9
Tekoma	2	2.9
Seröz papiller kistadenofibrom	1	1.4
Tubaovaryan abse	2	2.9
Matür kistik teratom	4	5.9

Malign adneksiyal kitleli olguların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırıldığında ise en sık rastlanılan malign histopatolojik tanılar; over endometrioid adenokarsinom (12 olgu) ve seröz adenokarsinom (7 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm malign histopatolojik tanıların %67,86' sını oluşturmaktadır.

Tablo 13. Malign Hastalıkların Histopatolojik Tanılara Göre Dağılımı.

Histopatolojik tanı	Sayı	%
Endometrioid adenokarsinom	12	42.8
Seröz papiller karsinom	1	3.5
Seröz adenokarsinom	7	25.0
Serömüsinöz karsinom	1	3.5
Müsinöz karsinom	1	3.5
Borderline seröz tümör	3	10.7
Borderline müsinöz tümör	2	7.1

Tablo 14. Patoloji Sonuçlarına Göre Olguların SMRP, HE4, FOLR1, CA-125, Preop Hgb ve Postop Hgb Ölçümlerinin Değerlendirilmesi

	Benign (n=68)	Malign (n=27)	p
SMRP pmol/ml	5.61 ± 6.31	10.25 ± 9.60	0.002
HE4 pg/ml	2007.23 ± 1149.69	2594.88 ± 1352.92	0.047
FOLR1 pg/ml	316.26 ± 403.77	391.18 ± 429.85	0.723
CA-125 pg/ml	280.45 ± 386.35	780.81 ± 892.04	0.058
Preop Hgb g/dL	12.00 ± 1.28	12.07 ± 1.14	0.997
Postop Hgb g/dL	11.11 ± 1.32	11.65 ± 1.30	0.076

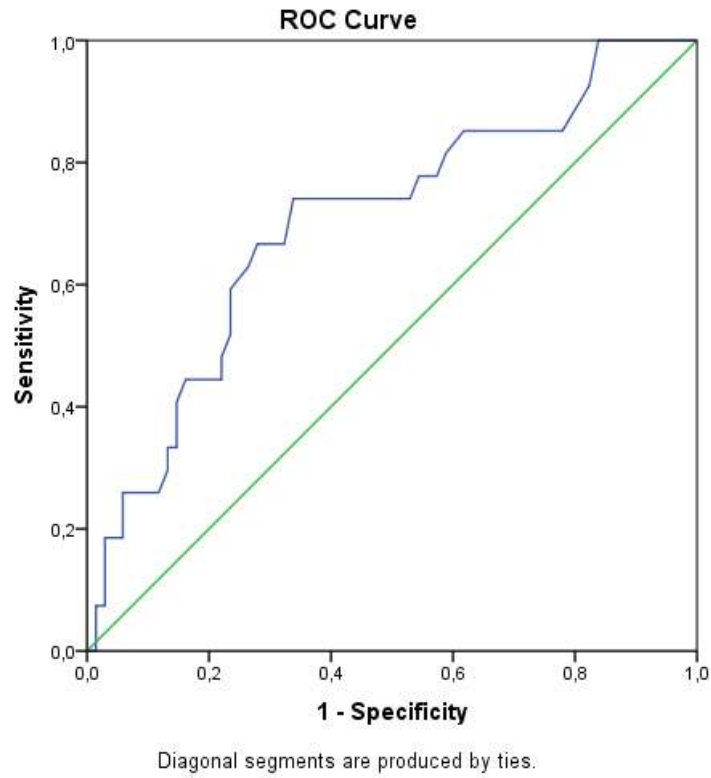
SMRP ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 olarak bulunmuştur (p<0.001).

SMRP için kesim noktası 4.5 pmol/L olarak hesaplanmış olup, duyarlılık %74.07; seçicilik %66,18, pozitif kestirim değeri %46,5; negatif kestirim değeri %86,5 olarak hesaplanmaktadır (Tablo 15, Grafik 1).

Tablo 15. SMRP için ROC analizi sonucu

	AUC	%95 CI	Kesim noktası	Seçicilik	Duyarlılık	p
SMRP pmol/ml	0.703	0.600- 0.792	>4.5	66.18	74.07	<0.001

Grafik 1. SMRP için ROC eğrisi



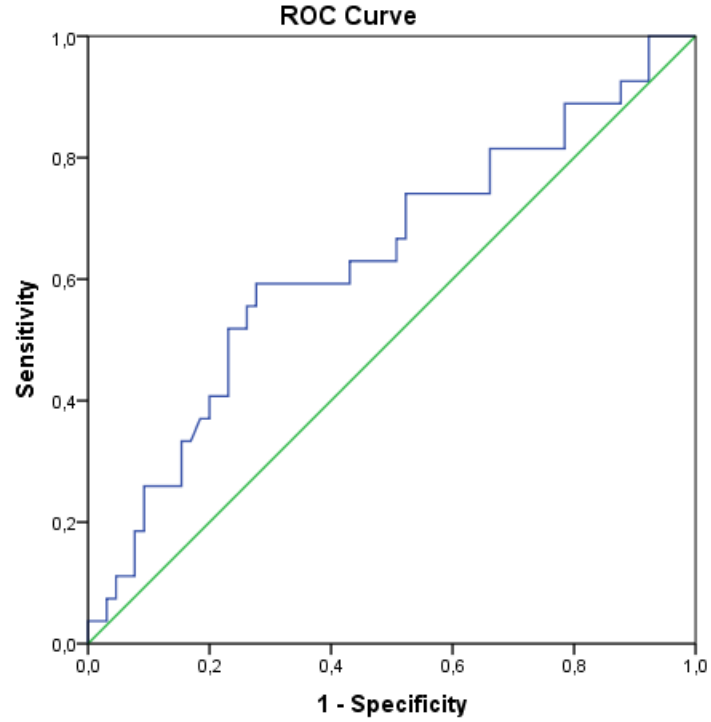
HE4 ölçümlerine ilişkin yapılan ROC analizinde eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.632 olarak saptandı. (p=0.0449).

Kestirim noktası 2668 pg/ml bulunan HE4'ün duyarlılığı %59,26; seçicilik %72,31 olarak tespit edildi. Pozitif kestirim değeri %47,1; negatif kestirim değeri %81,0 olarak hesaplanmaktadır (Tablo 16, Grafik 2).

Tablo 16. HE4 için ROC analizi sonucu

	AUC	%95CI	Kestirim değeri	Seçicilik	Duyarlılık	p
HE4 pg/ml	0.632	0.525 – 0.730	>2668	72.3	59.2	0.0449

Grafik 2. HE4 için ROC eğrisi



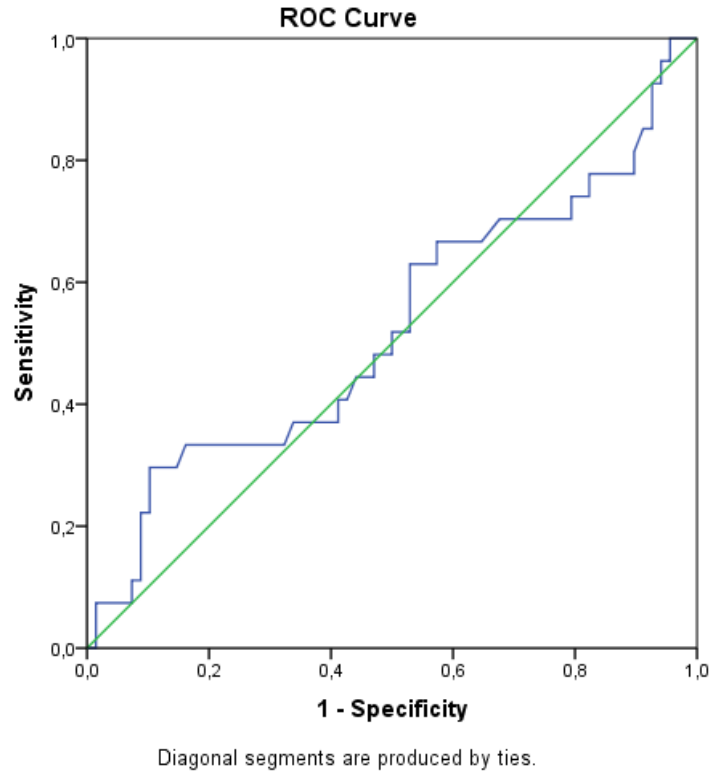
Diagonal segments are produced by ties.

FOLR1 ölçümleri ile ilişkili ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.523 bulunan FOLR1 için kestirim noktası 430 pg/ml saptanmıştır. Duyarlılığı %29,63; seçiciliği %89,71; pozitif kestirim değeri %53,3; negatif kestirim değeri %76,3 olarak hesaplanmaktadır (Tablo 17, Grafik3).

Tablo 17. FOLR1 için ROC analizi sonucu

	AUC	%95 CI	Kestirim değeri	Seçicilik	Duyarlılık	p
FOLR1 pg/ ml	0.523	0.418 – 0.627	>430	89.7	29.6	0.7241

Grafik 3. FOLR1 için ROC eğrisi



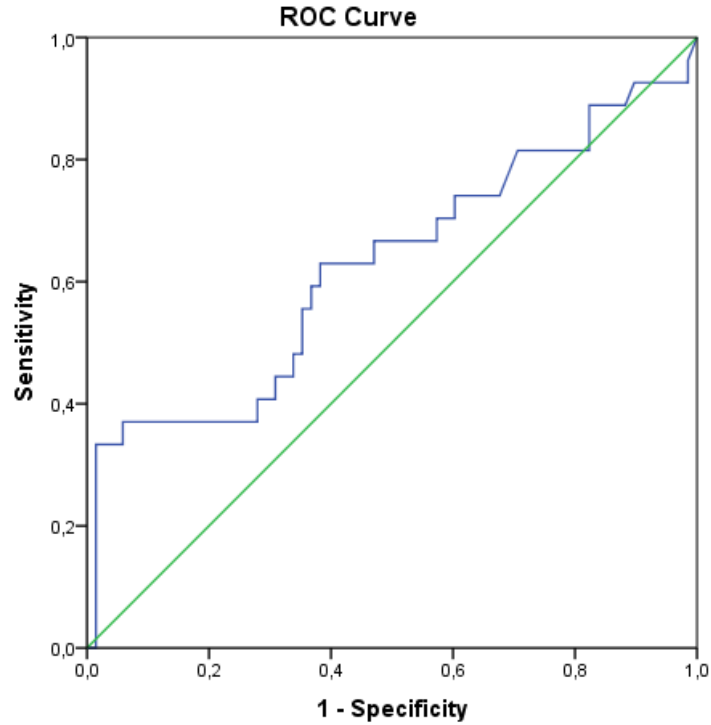
CA-125 ölçümlerine ilişkin ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) 0.625 istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı.

Kestirim noktası 1146 pg/ml bulunan CA-125 için duyarlılık %33,33; seçicilik %98,53 olarak pozitif kestirim değeri %90,0; negatif kestirim değeri %78,8 olarak hesaplanmaktadır (Tablo 18, grafik 4).

Tablo 18. CA-125 için ROC analizi sonucu

	AUC	%95 CI	Kestirim değeri	Seçicilik	Duyarlılık	p
CA-125 pg/ml	0.625	0.520 – 0.722	>1146	98.5	33.3	0.0567

Grafik 4. CA-125 için ROC eğrisi



Diagonal segments are produced by ties.

5. TARTIŞMA

Ovarian kitleler jinekoloji pratiğinde sıklıkla görülen patolojiler olmaları dolayısıyla malign-benign ayırımı, takip protokolüne alınacak hastalar ile cerrahi tedavi yapılması gereken hastaların iyi ayırt edilmesi, istenmeyen cerrahi girişimleri ve buna bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltma anlamında önem arz etmektedir [115].

Over kanseri tüm jinekolojik maligniteler arasında en yüksek mortaliteye sahip olmakla beraber, kansere bağlı ölümler arasında ise 5.sıradadır [116].

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

Malign over tümörleri genellikle ileri yaşlarda, benign over tümörleri ise gençyaşlarda daha sık görülmektedir. Malign epitelyal over tümörleri 60-70 yaş arasında pik yapar, 40 yaşının altındaki popülasyonda nadir görülür[117].

Çalışmamızda benign kitle saptanan grup için ortalama yaş 45.62 ± 16.06 , malign kitle saptanan grup için ortalama yaş 54.26 ± 12.58 olarak saptandı. Benign kitle saptanan grubun yaş ortalaması malign kitle saptanan gruba göre istatistiksel anlamlı fark saptandı ($p=0.014$).

CA-125 çölemik epitelyum kaynaklı endometrium, endoserviks ve fallop tüplerinde ve mezotel kaynaklı plevra, periton ve perikardial hücrelerde de gösterilmiştir. CA-125'in böbrek, akciğer, mide, safra kesesi, pankreas ve kolonda hatta en yeni çalışmalarda normal erişkin overinde de bulunması, CA-125'in overe özgün olmayıp insan dokularında geniş bir yayılıma sahip olduğunu göstermektedir. Salpenjit, rüptüre ektopik gebelik, laparotomi gibi periton irritasyonu olan olgularda CA-125 dolaşımında artar.

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

O'Connel ve arkadaşları ise 26'sı over kanseri olan 56 vakalılık çalışmalarında serum CA-125 için eşik değeri 35 U/ml alındığında primer over kanserini saptamada sensitiviteyi %100, spesifiteyi %43, pozitif prediktif değeri %60, negatif prediktif değeri %75 olarak bulmuşlardır[118].

Pastner ve arkadaşları Preoperative CA-125 yüksekliğini adneksial kitlelerin ayırıcılığındaki sensitiviteyi %72, spesifiteyi %80, pozitif prediktif değerini %79 ve negatif prediktif değerini %73 olarak bulmuşlardır[119].

Chalas ve arkadaşlarının çalışmasında; malign over tümörlerinin teşhisinde sadece serum CA -125 düzeyi esas alındığında olguların %81'inde serum CA-125 düzeyi 35U/ml'den yüksek bulunmuş olup pozitif prediktif değeri %88, spesifiteyi %86 olarak bulunmuştur[120].

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

Moore ve ark. yaptığı çalışmada, 352'si benign olan 531 pelvik kitleli hastayı değerlendirilmişlerdir. CA-125 cut-off değeri 35 U/ml alındığında sensitivite %78.3 ve spesifite %82 olmuştur. 65 U/ml olarak alındığında ise sensitivite %71.72'ye gerilemiş ancak spesifite %92.5'e yükselmiştir[12].

Bizim çalışmamızda, CA-125 sırasıyla benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında median değeri 280.4 ve 780 pg/ml çıkmıştır. CA-125 değeri malign ve benign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.058$).

Biz de çalışmamızda pelvik kitle nedeniyle opere edilecek olgularda preoperatif CA-125 ve yeni tümör belirteci olan SMRP, HE4, FOLR1'ün serum düzeylerini ve her dört tümör belirtecinin malign-benign ayrımındaki önemini incelemeyi amaçladık.

Mesotelin; mezotelyoma, pankreas, over ve diğer kanser tiplerinde yüksekçe eksprese edilen farklılaşma antijenidir. Yaygın kabul edilen over karsinogenezis modeline göre; over kanseri over yüzey epitelinden köken alır, pelvik ve abdominal kaviteye yayılması ardından proteinler belirir, mesotelin gibi proteinler over kanseri erken evre tanısında kullanışlı olabileceği düşünülmektedir. Over kanseri SMRP sentezleyen tümörlerden birisidir ve serum SMRP konsantrasyonunu baz alan tanı testi, tanı sürecinde yardımcı olabileceği ile ilişkili yeni çalışmalar yapılmaktadır [54-56, 82-90].

Seattle, Fred Hutchinson kanser araştırma merkezinde Dr. Urban ve arkadaşları tarafından yapılan çift kör çalışmada SMRP'nin over kanser tanısında CA-125'e benzer sensitivite ve spesifitede olduğu ve CA-125 ile SMRP kombinasyonunun tek başlarına kullanımlarına göre daha yüksek sensitivite ve spesiviteye ulaştığı rapor edilmiştir. CA-125 gibi SMRP'nin de benzer yüksek riskli durumlarda (genetik yatkınlık vs) daha erken tanıyı kolaylaştırabileceğini desteklemektedir.

Anna Fritz-Rdzanek ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif çalışmada epitelyal over kanseri olan 70 hasta ve 78 sağlıklı kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. Serum biyomarker olarak HE4, SMRP ve CA-125 seviyeleri ölçülmüştür. CA-125'in epitelyal over kanserinde (EOC) ortalama serum düzeyi 503.55 ± 560.7 U/ml iken kontrol grubunda 9.28 ± 14.47 U/ml bulunmuştur ($p < 0.001$); SMRP için bu değer 5.13 ± 7.64 nM vs. 1.02 ± 0.89 nM ($p < 0.01$) ve HE4 için 597.95 ± 934.59 pM vs. 56.75 ± 43.79 pM ($p < 0.001$) olarak saptanmıştır. EOC'nin klinik evresi ile CA-125, HE4 ve SMRP serum konsantrasyonları arasında pozitif korelasyon saptanmıştır. Seröz olmayan over kanseri tipleri ile karşılaştırıldığında seröz histolojideki epitelyal over kanserlerinde HE4 serum konsantrasyonu arasında anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$) [92].

Çalışmamızda SMRP ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 olarak bulunmuştur ($p < 0.001$). Yani bizim hastalarımız göz önüne alındığında hastanın SMRP için kesim noktası 4.5 pmol/L olarak hesaplanmış olup, duyarlılık %74.07; seçicilik %66,18; pozitif kestirim değeri %46,5; negatif kestirim değeri %86,5 olarak bulunmuştur.

HE4 protein yapıda bir moleküldür. Epitelyal over kanserlerinde fazla salgılandığı gösterilmiştir. HE4 esas olarak reproduktif sistemden ve üst hava yollarından salgılanır ve hasta serumlarında saptanabilir. Ancak HE4, CA-125 gibi pek çok sık görülen benign jinekolojik ve tıbbi olaydan etkilenmez ve CA-125 gibi yükselmez [58].

Literatürde CA 125 ile beraber ya da ayrı olarak pek çok tümör belirteci benign-malign adneksiyal kitlelerin ayırımı için araştırılmış ve araştırılmaya devam etmektedir. Moore ve ark. 2008’de yaptığı bir çalışmada Her2, CA 72-4, aktivin, inhibin, HE4 gibi bir dizi molekülü malign- benign adneksiyal kitle ayırıcı tanısında incelemiştir; bunların arasında HE4 hem tek başına hem de CA 125 ile kombine değerlendirildiğinde en yüksek sensitivite ve spesiviteye sahip bulmuşlardır. Hatta ilginç bir bulgu olarak Evre 1 tümör tespitinde HE4’e CA 125 eklenmesi sensitiviteyi düşürmüştür [61].

Hellström ve ark 2003’te yaptıkları çalışmada HE4 tümör belirtecinin malign ve benign hastalık ayırımında CA 125 belirtecinden daha anlamlı olduğunu göstermişlerdir [58].

Moore ve ark. 2009 Ocak tarihli son yayınlarında HE4 tümör belirtecinin serum düzeylerini benign ve malign adneksiyel kitlelerin ayırımında istatistiksel olarak anlamlı bulmuşlardır ($p < 0.0001$) [12].

Pelvik kitle şikayeti ile başvuran 233 hastada malign-benign ayırımı için yapılmış çalışmada serumda HE4 ve CA-125 birlikte bakılmış olup tek başına CA-125 e göre bu ikilinin malignite riski değerlendirmede sensitiviteyi %33.1 oranında artırdığı (%43.3 den %76.4’ e) (spesifite her ikisinde de %95 idi) gösterilmiştir [12, 61]

Andersen ve ark., 137 sağlıklı kadın ile 74 ovarian kanserli grubu karşılaştırmış olup HE’ün sensitivite ve spesifitesi sırasıyla %71.4, %94.6 olarak bulmuşlardır [63].

Bizim çalışmamızda, HE4 kan düzeyi benign, malign gruplarda karşılaştırıldığında ortalama değerleri sırasıyla 2007.23 ve 2594.88 pg/ml çıkmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.047$).

FR α , FOLR1 geni tarafından kodlanır. Folat reseptör alfa (FR α) over, renal, akciğer ve meme kanserini içeren epitelyal kanserlerde fazlaca eksprese edilen

glikozilfosfotidil inositol bağı proteinidir. Over kanserinde tümör markerları olarak FOLR1 araştırmalarına yol gösterici olmuştur.

Basal ve arkadaşları Haziran 2009 da yaptığı çalışmada, over kanseri olanlar ile kontrol grubunu karşılaştırarak FR α düzeylerinin erken ve ileri evre hastalar için ayırt edilebilir düzeylerde olduğunu bulmuştur[122].

Kimberly ve arkadaşları Ocak 2008'de yaptıkları çalışmada. FR α ekspresyonunun, özellikle rekürren yüksek dereceli, yüksek gradeli seröz tümörlerde sık görüldüğü için metastatik odak ve tekrarlayan tümörler üzerinde korunduğunu ortaya koymakta ve yeni folat hedefli tedavilerin yeni teşhis veya tekrarlayan over kanserinde kullanılabileceği önerilmiştir [123].

FOLR1, çalışmamızda ROC analizinde AUC değeri 0.523 olarak bulunmuştur. İstatiksel olarak anlamsız saptanmıştır (p=0.7241).

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

Çalışmamız da pelvik kitlesi olan 95 olgu değerlendirildiğinde bu sonuçlar bize tıbbi hikâye ve semptomatolojinin yanında SMRP, HE4 kullanımının malign tanısında yardımcı olacağı sonucunu vermiştir. CA-125 ve FOLR1 istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır ve FOLR1 için kesin yargıya varabilmek için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR

1. Adneksiyel kitlelerin preoperatif benign-malign ayrımında yoğunlaşan çalışmalara rağmen henüz kesin bir tanı yöntemi bulunmamaktadır.

2. En sık kullanılan preoperatif tanı yöntemleri; pelvik muayene, ultrasonografi, tümör belirteci CA 125 iken, yeni çalışmalarda SMRP, HE4 ve FOLR1 özellikle epitelyal over kanserlerinde ümit vaat etmektedir.

3. Çalışmamızda, benign grup ile malign grup demografik özellikler açısından karşılaştırıldığında yaş değişkeni istatistiksel olarak anlamlı bulunurken ($p=0.014$); gravida, parite ve BMI arasında fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

4. Başvuru semptomlarına göre benign ve malign grupta en sık karın ve kasık ağrısı şikâyeti saptanmıştır. (%38,8 ve %46,4)

5. Bening gruptaki kitlenin (USG, MRI, BT) görüntülemelerine göre %48,5 kistik olarak izlenirken, malign gruptakilerin %55,6'sı heterojen olarak görüntülenmiştir.

6. Benign adneksiyal kitleli hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımında en sık rastlanılan benign histopatolojik tanılar; korpus luteum kisti (15 olgu) ve folikül kistidir (13 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm benign histopatolojik tanıların %40,3' ünü oluşturmaktadır.

7. Malign adneksiyal kitleli olguların histopatolojik tanılarına göre sınıflandırıldığında ise en sık rastlanılan malign histopatolojik tanılar; over endometrioid adenokarsinom (12 olgu) ve seröz adenokarsinom (7 olgu). Her iki histopatolojik tanı tüm malign histopatolojik tanıların %67,86'sını oluşturmaktadır.

8. Çalışmamızda SMRP ölçümlerine ilişkin ROC analizi sonucunda eğri altında kalan alan (AUC) 0.703 olarak bulunmuştur ($p<0.001$). Yani bizim hastalarımız göz önüne alındığında hastanın SMRP için kesim noktası 4.5 pmol/L olarak hesaplanmış olup, duyarlılık %74.07; seçicilik %66,18; pozitif kestirim değeri %46,5; negatif kestirim değeri %86,5 olarak bulunmuştur. Tümör belirtecinin ovaryen malignansilere spesifik olması ve erken evrede tanıyıcı olması, çalışmamızda da bulduğumuz sonuçlarla desteklenmektedir.

9. HE4 ölçümlerine ilişkin yapılan ROC analizinde AUC=0.632 olarak bulunmuştur ($p=0.0449$). Bening malign ayrımında literatür ile benzer olarak HE4 tümör belirtecinin ovaryen malignansilere spesifik olması ve erken evrede tanıyıcı olması, çalışmamızda da bulduğumuz sonuçlarla desteklenmektedir.

10. CA 125'in overe spesifik bir molekül olmayıp, jinekoloji ile ilgili ve ilgisiz pek çok durumda artması, benign malign ayrımını ön görmede yetersizdir. Çalışmamızda da benzer şekilde malignite ön görmede istatistiksel olarak anlamsız olarak saptandı ($p=0.0567$).

11. Over kanseri için umut vadeden yeni tümör belirteçlerinden FOLR1, çalışmamızda ROC analizinde AUC değeri 0.523 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak anlamsız saptanmıştır ($p=0.7241$). Ancak FOLR1'in yeni bir tümör belirteci olması nedeniyle daha geniş serili araştırmalara gerek vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Heintz, A., et al., Carcinoma of the ovary. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2006. **95**: p. S161-S192.
2. Andersen, M.R., et al., Combining a symptoms index with CA 125 to improve detection of ovarian cancer. Cancer, 2008. **113**(3): p. 484-489.
3. Di Saia, P.J., W.T. Creasman, and A. Ayhan, Klinik jinekolojik onkoloji. 2003: Güneş Kitabevi.
4. Wolk, A., et al., Long-term fatty fish consumption and renal cell carcinoma incidence in women. Jama, 2006. **296**(11): p. 1371-1376.
5. Andersen, E.S., et al., Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. Gynecologic oncology, 2003. **90**(1): p. 109-112.
6. Benedet, J., et al., Staging classifications and clinical practice guidelines for gynaecological cancers. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2000. **70**: p. 207-312.
7. Goldstein, S.R., Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. American journal of obstetrics and gynecology, 1996. **175**(6): p. 1498-1501.
8. Carlson, K.J., S.J. Skates, and D.E. Singer, Screening for ovarian cancer. Annals of internal medicine, 1994. **121**(2): p. 124-132.
9. Taylor, K. and P.E. Schwartz, Screening for early ovarian cancer. Radiology, 1994. **192**(1): p. 1-10.
10. Sankaranarayanan, R. and J. Ferlay, Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. Best practice & research Clinical obstetrics & gynaecology, 2006. **20**(2): p. 207-225.
11. Hillard, P., Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA. Novak Jinekoloji. **12**: p. 331-97.
12. Moore, R.G., et al., A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA-125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Gynecologic oncology, 2009. **112**(1): p. 40-46.
13. Moore, R.G., et al., Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. American journal of obstetrics and gynecology, 2010. **203**(3): p. 228. e1-228. e6.
14. Van Gorp, T., et al., HE4 and CA-125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. British journal of cancer, 2011. **104**(5): p. 863-870.

15. Montagnana, M., et al., The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine*, 2011. **49**(3): p. 521-525.
16. Kim, Y.M., et al., Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA-125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clinical chemistry and laboratory medicine*, 2011. **49**(3): p. 527-534.
17. Paek, J., et al., Prognostic significance of human epididymis protein 4 in epithelial ovarian cancer. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, 2011. **158**(2): p. 338-342.
18. Paik, C.K., et al., Hospitalizations for pelvic inflammatory disease and tuboovarian abscess. *Obstetrics & Gynecology*, 2006. **107**(3): p. 611-616.
19. Schwartz, R.O. and D.L. Di Pietro, [beta]-hCG as a Diagnostic Aid for Suspected Ectopic Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1980. **56**(2): p. 197-203.
20. Breen, J.L. and W.S. Maxson, Ovarian tumors in children and adolescents. *Clinical obstetrics and gynecology*, 1977. **20**(3): p. 607-623.
21. Lampkin, B.C., et al., Solid malignancies in children and adolescents. *Surgical Clinics of North America*, 1985. **65**(6): p. 1351-1386.
22. Van Winter, J.T., P.S. Simmons, and K.C. Podratz, Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1994. **170**(5): p. 1780-1789.
23. Fleischer, A., J. Cullinan, and D. Keple, Color Doppler Sonography of Pelvic Masses In: Fleischer AC. 1998, *Sonography in Obstetrics and Gynecology*. Nashville: Appleton and Lange.
24. Stein, A.L., et al., Relative frequency of malignant parovarian tumors: should parovarian tumors be aspirated? *Obstetrics & Gynecology*, 1990. **75**(6): p. 1029-1031.
25. Mooney, N., et al., An assessment of sequential measurements of immune complex levels in ovarian cancer patients with respect to clinical progress. *Gynecologic oncology*, 1983. **15**(2): p. 207-213.
26. Russell, P., The pathological assessment of ovarian neoplasms. III: The malignant 'epithelial' tumours. *Pathology*, 1979. **11**(3): p. 493-532.
27. Kurman, R.J. and H.J. Norris, Malignant germ cell tumors of the ovary. *Human pathology*, 1977. **8**(5): p. 551-564.
28. Gustavson, K.-H. and C. Rune, Familial ovarian dermoid cysts. *Upsala journal of medical sciences*, 1988. **93**(1): p. 53-56.
29. Berek, J.S. and R.C. Bast Jr, *Epithelial ovarian cancer*. 2003.

30. Heller, D.S., N. Harpaz, and B. Breakstone, Neoplasms arising in ectopic ovaries: a case of Brenner tumor in an accessory ovary. *International Journal of Gynecological Pathology*, 1990. **9**(2): p. 185-189.
31. Atasü, T. and S. Şahmay, Overin Selim Tümörleri. *Jinekoloji*, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001: p. 339-47.
32. Purcell, K. and J. Wheeler, Benign disorders of the ovaries and oviducts. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc, 2003. **37**.
33. Koonings, P.P., et al., Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstetrics & Gynecology*, 1989. **74**(6): p. 921-926.
34. Dorigo, O. and V. Baker, Premalignant and malignant disorders of the ovaries and oviducts. *Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment*, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc, 2003. **49**.
35. Castro, I.M., et al., Synchronous ovarian and endometrial malignancies. *American journal of clinical oncology*, 2000. **23**(5): p. 521-525.
36. Berek, J., E. Adashi, and P. Hillard, Over kanseri. *Novak Jinekoloji*. **13**: p. 1246-50.
37. Ayhan, A. and M. Başaran, Epitelyal over kanserleri. *Jinekolojik Onkoloji*, 2002. **3**: p. 201-43.
38. Arvas, M. and B. Göker, Germ hücreli over tümörleri. *Jinekolojik Onkoloji*, 2002. **3**: p. 245-55.
39. Abu-Rustum, N.R. and C. Aghajanian. Management of malignant germ cell tumors of the ovary. in *Seminars in oncology*. 1998.
40. Young, R.H., Sex cord-stromal tumors of the ovary and testis: their similarities and differences with consideration of selected problems. *Modern Pathology*, 2005. **18**: p. S81-S98.
41. Dilek, S. and M. Dede, Overin germ hücreli tümörleri. Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (Editörler). *Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi* nde. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti, 2004: p. 945-52.
42. Emerson, R.E., et al., Molecular genetic evidence supporting the neoplastic nature of the Leydig cell component of ovarian Sertoli-Leydig cell tumors. *International Journal of Gynecological Pathology*, 2007. **26**(4): p. 368-374.
43. Waldmann, T. and R. Herberman, Tumor markers in diagnosis and in monitoring therapy, in *Cancer medicine*. 1982, Lea & Febiger Philadelphia. p. 1069-1089.
44. Bast, R.C., et al., Monitoring human ovarian carcinoma with a combination of CA 125, CA 19-9, and carcinoembryonic antigen. *American journal of obstetrics and gynecology*, 1984. **149**(5): p. 553-559.

45. Bast Jr, R.C., et al., Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *Journal of Clinical Investigation*, 1981. **68**(5): p. 1331.
46. Van der Burg, M., et al., Ovarian cancer: the prognostic value of the serum half-life of CA-125 during induction chemotherapy. *Gynecologic oncology*, 1988. **30**(3): p. 307-312.
47. Gadducci, A., et al., Serum tumor markers in the management of ovarian, endometrial and cervical cancer. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2004. **58**(1): p. 24-38.
48. Tuxen, M.K., G. Sölétormos, and P. Dombernowsky, Tumor markers in the management of patients with ovarian cancer. *Cancer treatment reviews*, 1995. **21**(3): p. 215-245.
49. Squatrito, R. and R. Buller, Use of serum CA-125 for monitoring and prognosticating outcome in patients with epithelial ovarian cancer. *The Female Patient*, 1994. **19**: p. 14.
50. Wang, K., et al., Monitoring gene expression profile changes in ovarian carcinomas using cDNA microarray. *Gene*, 1999. **229**(1): p. 101-108.
51. Galgano, M.T., G.M. Hampton, and H.F. Frierson, Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Modern Pathology*, 2006. **19**(6): p. 847-853.
52. Hough, C.D., et al., Coordinately up-regulated genes in ovarian cancer. *Cancer research*, 2001. **61**(10): p. 3869-3876.
53. Hough, C.D., et al., Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Research*, 2000. **60**(22): p. 6281-6287.
54. Lowe, K.A., et al., Effects of personal characteristics on serum CA-125, mesothelin, and HE4 levels in healthy postmenopausal women at high-risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2008. **17**(9): p. 2480-2487.
55. Bast, R.C., Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *Journal of Clinical Oncology*, 2003. **21**(10 suppl): p. 200s-205s.
56. Shah, C.A., et al., Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA-125. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 2009. **18**(5): p. 1365-1372.
57. Drapkin, R., et al., Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer research*, 2005. **65**(6): p. 2162-2169.
58. Hellström, I., et al., The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer research*, 2003. **63**(13): p. 3695-3700.

59. Moore, R., et al., Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with uterine cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2006. **24**(90180): p. 5036-5036.
60. Berry, N.B., et al., Transcriptional targeting in ovarian cancer cells using the human epididymis protein 4 promoter. *Gynecologic oncology*, 2004. **92**(3): p. 896-904.
61. Moore, R.G., et al., The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecologic oncology*, 2008. **108**(2): p. 402-408.
62. Moore, R.G., et al., Utility of a novel serum tumor biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecologic oncology*, 2008. **110**(2): p. 196-201.
63. Andersen, M.R., et al., Use of a Symptom Index, CA-125, and HE4 to predict ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 2010. **116**(3): p. 378-383.
64. Anastasi, E., et al., HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumor Biology*, 2010. **31**(2): p. 113-119.
65. Ferguson, R., et al., Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects. *Stroke; a Journal of Cerebral Circulation*, 1998. **88**: p. 451-454.
66. Antony, A.C., Folate receptors. *Annual review of nutrition*, 1996. **16**(1): p. 501-521.
67. Rijnboutt, S., et al., Endocytosis of GPI-linked membrane folate receptor-alpha. *The Journal of cell biology*, 1996. **132**(1): p. 35-47.
68. Elnakat, H. and M. Ratnam, Distribution, functionality and gene regulation of folate receptor isoforms: implications in targeted therapy. *Advanced drug delivery reviews*, 2004. **56**(8): p. 1067-1084.
69. Kelemen, L.E., The role of folate receptor α in cancer development, progression and treatment: cause, consequence or innocent bystander? *International journal of cancer*, 2006. **119**(2): p. 243-250.
70. Feng, S., et al., Expression levels of functional folate receptors α and β are related to the number of N-glycosylated sites. *Biochemical Journal*, 1997. **327**(3): p. 759-764.
71. Ramamoorthy, K., S. Potala, and R.S. Verma, Insilco analysis of functionally important residues in folate receptors. *Bioinformation*, 2007. **2**(4): p. 157-162.
72. Weitman, S.D., et al., Cellular localization of the folate receptor: potential role in drug toxicity and folate homeostasis. *Cancer Research*, 1992. **52**(23): p. 6708-6711.
73. Reddy, J.A., et al., Expression and functional characterization of the β -isoform of the folate receptor on CD34+ cells. *Blood*, 1999. **93**(11): p. 3940-3948.

74. Markert, S., et al., Alpha-folate receptor expression in epithelial ovarian carcinoma and non-neoplastic ovarian tissue. *Anticancer research*, 2008. **28**(6A): p. 3567-3572.
75. Konner, J.A., et al., Farletuzumab, a humanized monoclonal antibody against folate receptor α , in epithelial ovarian cancer: a phase I study. *Clinical Cancer Research*, 2010. **16**(21): p. 5288-5295.
76. Toffoli, G., et al., Overexpression of folate binding protein in ovarian cancers. *International journal of cancer*, 1997. **74**(2): p. 193-198.
77. Naumann, R., et al., PRECEDENT: A randomized phase II trial comparing EC145 and pegylated liposomal doxorubicin (PLD) in combination, versus PLD alone, in subjects with platinum-resistant ovarian cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2011. **29**(15_suppl): p. 5045-5045.
78. Bellati, F., et al., Monoclonal antibodies in gynecological cancer: a critical point of view. *Clinical and Developmental Immunology*, 2011. **2011**.
79. Garin-Chesa, P., et al., Trophoblast and ovarian cancer antigen LK26. Sensitivity and specificity in immunopathology and molecular identification as a folate-binding protein. *The American journal of pathology*, 1993. **142**(2): p. 557.
80. Ebel, W., et al., Preclinical evaluation of MORAb-003, a humanized monoclonal antibody antagonizing folate receptor-alpha. *Cancer Immunity Archive*, 2007. **7**(1): p. 6.
81. Choi, S.-W. and J.B. Mason, Folate and carcinogenesis: an integrated scheme1–3. *The Journal of nutrition*, 2000. **130**(2): p. 129-132.
82. Chang, K. and I. Pastan, Molecular cloning of mesothelin, a differentiation antigen present on mesothelium, mesotheliomas, and ovarian cancers. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1996. **93**(1): p. 136-140.
83. Scholler, N., et al., Development of a CA-125-mesothelin cell adhesion assay as a screening tool for biologics discovery. *Cancer letters*, 2007. **247**(1): p. 130-136.
84. Chang, K., et al., Characterization of the antigen (CAK1) recognized by monoclonal antibody K1 present on ovarian cancers and normal mesothelium. *Cancer research*, 1992. **52**(1): p. 181-186.
85. Blaustein, A., Peritoneal mesothelium and ovarian surface cells--shared characteristics. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 1983. **3**(4): p. 361-375.
86. Okamura, H., et al., Structural changes and cell properties of human ovarian surface epithelium in ovarian pathophysiology. *Microscopy research and technique*, 2006. **69**(6): p. 469-481.
87. Dubeau, L., The cell of origin of ovarian epithelial tumours. *The lancet oncology*, 2008. **9**(12): p. 1191-1197.

88. Okamura, H. and H. Katabuchi, Detailed morphology of human ovarian surface epithelium focusing on its metaplastic and neoplastic capability. *Italian journal of anatomy and embryology= Archivio italiano di anatomia ed embriologia*, 2000. **106**(2 Suppl 2): p. 263-276.
89. Kurman, R.J. and I.-M. Shih, Pathogenesis of ovarian cancer. Lessons from morphology and molecular biology and their clinical implications. *International journal of gynecological pathology: official journal of the International Society of Gynecological Pathologists*, 2008. **27**(2): p. 151.
90. McIntosh, M., et al., Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology*, 2004. **95**(1): p. 9-15.
91. Hellstrom, I. and K.E. Hellstrom, SMRP and HE4 as biomarkers for ovarian carcinoma when used alone and in combination with CA-125 and/or each other, in *Ovarian Cancer*. 2008, Springer. p. 15-21.
92. Fritz-Rdzanek, A., et al., HE4 protein and SMRP: Potential novel biomarkers in ovarian cancer detection. *Oncology letters*, 2012. **4**(3): p. 385-389.
93. Scambia, G., et al., CA 15-3 serum levels in ovarian cancer. *Oncology*, 1988. **45**(3): p. 263-267.
94. Kauppila, A. and M. Santala, New endocrine tumor markers of gynecologic malignancies, A review. *Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica*, 1999. **78**(10): p. 833-837.
95. Rishi, M., et al., Use of monoclonal antibody against human inhibin as a marker for sex cord-stromal tumors of the ovary. *The American journal of surgical pathology*, 1997. **21**(5): p. 583-589.
96. Healy, D.L., et al., Elevated serum inhibin concentrations in postmenopausal women with ovarian tumors. *New England Journal of Medicine*, 1993. **329**(21): p. 1539-1542.
97. Dembo, A.J., P.-I. Chang, and G.I. Urbach, Clinical correlations of ovarian cancer antigen NB/70K: a preliminary report. *Obstetrics & Gynecology*, 1985. **65**(5): p. 710-714.
98. Petru, E., et al., Comparison of three tumor markers—CA-125, lipid-associated sialic acid (LSA), and NB70K—In monitoring ovarian cancer. *Gynecologic oncology*, 1990. **38**(2): p. 181-186.
99. Sassone, A.M., et al., Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstetrics & Gynecology*, 1991. **78**(1): p. 70-76.
100. Kurtz, A.B., et al., Diagnosis and Staging of Ovarian Cancer: Comparative Values of Doppler and Conventional US, CT, and MRI Imaging Correlated with Surgery and Histopathologic Analysis—Report of the Radiology Diagnostic Oncology Group 1. *Radiology*, 1999. **212**(1): p. 19-27.

101. Ries, L., C. Kosary, and B. Hankey, SEER Cancer Statistics Review 1973-1995. Bethesda: US Dept. of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1998.
102. Purdie, D.M., et al., Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *International journal of cancer*, 2003. **104**(2): p. 228-232.
103. Rossing, M.A., et al., A case-control study of ovarian cancer in relation to infertility and the use of ovulation-inducing drugs. *American journal of epidemiology*, 2004. **160**(11): p. 1070-1078.
104. Hinkula, M., et al., Incidence of ovarian cancer of grand multiparous women—a population-based study in Finland. *Gynecologic oncology*, 2006. **103**(1): p. 207-211.
105. Rostgaard, K., et al., Does pregnancy induce the shedding of premalignant ovarian cells? *Epidemiology*, 2003. **14**(2): p. 168-173.
106. Yen, M.-l., et al., Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: a case-control study in a low-incidence population. *Gynecologic oncology*, 2003. **89**(2): p. 318-324.
107. Riman, T., et al., Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *American journal of epidemiology*, 2002. **156**(4): p. 363-373.
108. Lacey, J.V., et al., Menopausal hormone therapy and ovarian cancer risk in the National Institutes of Health—AARP Diet and Health Study Cohort. *Journal of the National Cancer Institute*, 2006. **98**(19): p. 1397-1405.
109. Quirk, J.T. and N. Natarajan, Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecologic oncology*, 2005. **97**(2): p. 519-523.
110. Goodman, M.T., et al., Incidence of ovarian cancer by race and ethnicity in the United States, 1992–1997. *Cancer*, 2003. **97**(S10): p. 2676-2685.
111. Hankinson, S.E., et al., Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Jama*, 1993. **270**(23): p. 2813-2818.
112. Ness, R.B., et al., Factors related to inflammation of the ovarian epithelium and risk of ovarian cancer. *Epidemiology*, 2000. **11**(2): p. 111-117.
113. Kiani, F., et al., Dietary risk factors for ovarian cancer: the Adventist Health Study (United States). *Cancer Causes & Control*, 2006. **17**(2): p. 137-146.
114. Zhang, M., A.H. Lee, and C.W. Binns, Reproductive and dietary risk factors for epithelial ovarian cancer in China. *Gynecologic oncology*, 2004. **92**(1): p. 320-326.
115. Rottem, S., et al., Classification of ovarian lesions by high-frequency transvaginal sonography. *Journal of clinical ultrasound*, 1990. **18**(4): p. 359-363.

- 116.Jemal, A., et al., Cancer statistics, 2007. CA: a cancer journal for clinicians, 2007. **57**(1): p. 43-66.
- 117.Piver, M.S., et al. Epidemiology and etiology of ovarian cancer. in Seminars in oncology. 1991.
- 118.O'connell, G.J., et al., Predictive value of CA 125 for ovarian carcinoma in patients presenting with pelvic masses. Obstetrics & Gynecology, 1987. **70**(6): p. 930-931.
- 119.Patsner, B. and W.J. Mann, The value of preoperative serum CA 125 levels in patients with a pelvic mass. American journal of obstetrics and gynecology, 1988. **159**(4): p. 873-876.
- 120.Chalas, E., et al., The clinical significance of thrombocytosis in women presenting with a pelvic mass. American journal of obstetrics and gynecology, 1992. **166**(3): p. 974-977.
- 121.Milojkovic, M., et al., Significance of CA 125 serum level in discrimination between benign and malignant masses in the pelvis. Archives of gynecology and obstetrics, 2004. **269**(3): p. 176-180.
- 122.Basal, E., et al., Functional folate receptor alpha is elevated in the blood of ovarian cancer patients. PLoS One, 2009. **4**(7): p. e6292.
- 123.Kalli, K.R., et al., Folate receptor alpha as a tumor target in epithelial ovarian cancer. Gynecologic oncology, 2008. **108**(3): p. 619-626.

8. EKLER

Ek-1: Etik Kurul Kararı



T.C.
BÜLENT ECEVİT ÜNİVERSİTESİ
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

TOPLANTI TARİHİ : 14/12/2016
TOPLANTI NO : 2016/13

KARARLAR :

- 3- 13/05/2015 tarih ve 2015/01 sayılı toplantıda onay verilen Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 2014-173-11/11 Protokol no'lu "Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kan Kanseri Antijeni 125 (Ca 125) , Human Epididymis Protein 4 (HE4) , Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) ve Folate Reseptör Alfa (FOLR1) Ölçümünün Yeri" konulu çalışmasının sorumlu araştırmacısının Prof. Dr. Müge HARMA olarak değiştirilmesinin uygunluğuna,

Oy birliği ile karar verilmiştir.

A S L I G İ B İ D İ R

Doç. Dr. Günnur ÖZBAKİŞ DENGİZ
B.E.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanı

Ek-2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

 T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu	ASGARI BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Doküman Adı: KADB- F.23-R.00
---	---	---

Sayın

Sizi Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi’de yürütülen **“Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kan Kanseri Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4), Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) Ve Folat Reseptör Alfa (FOLRα) Ölçümünün Yeri”** başlıklı araştırmaya davet ediyoruz. Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin ve nasıl yapılacağını, bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsizsiniz. Ayrıca sorumlu araştırmacı gerek duyarsa sizi çalışma dışı bırakabilir. Çalışmaya katılmama, çalışmadan çıkma veya çıkarılma durumlarında bir ceza veya tedaviniz ve klinik izleminizde hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmayı devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde, siz veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

Araştırmanın yürütücüleri, Etik Kurul Üyeleri, Sağlık Bakanlığı ve diğer ilgili sağlık otoriteleri sizin bu araştırmadaki tıbbi kayıtlarınıza doğrudan erişebileceklerdir; ancak kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır ve bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacaktır.

Araştırma Sorumlusu

(Adı-Soyadı-Ünvanı-imza)

Araştırmanın Amacı:

Yapılan muayene sonucu saptanan yada daha önce saptanmış olan, rahim yanındaki kitle iyi huylu yada kötü huylu olabilir. Bunu anlayabilmemiz için hastadan kan “kanser yüzey antijen 125 (kan ca 125)” düzeyini ölçmekteyiz. Bu değer bize kitlenin kesin kötü huylu olduğunu veya iyi huylu olduğunu ifade etmez, sadece öngörü sağlar. Bu çalışmada buna ek olarak yeni çalışmalarla kullanılan kan “human epididymis protein 4” Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) Ve Folat Reseptör Alfa (FOLR1) düzeyi ölçülecektir. Bu testlerin kan düzeyinin kitlenin kötü huylu olup olmadığı yönünde daha spesifik olduğunu belirten yeni yayınlar mevcuttur. Kitle nedeniyle size yapılan operasyon sonrasında alacağınız iyi huylu yada kötü huylu tümör tanısı ile operasyon öncesinde gönderilen kan düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırılacaktır. Böylelikle hastalar operasyon öncesinde kötü huylu hastalıklarının olup olmaması bilincinde olacak, planlanan operasyonunun büyüklüğü değişecek, gereksiz operasyondan kaçınılacaktır.

İzlenecek Olan Yöntem ve Yapılacak İşlemler:

Operasyon öncesi sizden İki ayrı tüpte kan (CA125, HE4, SMRP ve FOLR α) gönderilecektir. Biyokimya laboratuvarında çalışılacaktır, düzeyleri belirlenecektir. Operasyon sonrası patolojiye gönderilen kitlenin patolojik tanısı (kesin tanı) belirlenecek ve operasyon öncesi gönderilen kan düzeyi yüksekliği ile karşılaştırılacaktır. Kan alınmasına bağlı, kan alınan deride kızarıklık yada hematoma oluşma riski olabilir.

Araştırmanın Yapılacağı Yer(ler): Bülent Ecevit Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi

Araştırmanın Süresi:3 yıl

Katılması Beklenen Gönüllü Sayısı: 120

Size Getirebileceği Olası Faydalar:

Kitle nedeniyle size yapılan operasyon sonrasında alacağınız iyi huylu yada kötü huylu tümör tanısı ile operasyon öncesinde gönderilen kan düzeyleri arasındaki ilişki karşılaştırılacaktır. Böylelikle hastalar operasyon öncesinde kötü huylu hastalıklarının olması bilincinde olacak, planlanan operasyonunun büyüklüğü değişecektir, gereksiz yere olacak operasyondan kaçınılacaktır.

Size Getirebileceği Ek Risk ve Rahatsızlıklar:

Kan alınırken İğne giriş yerinin altında hematoma oluşması , kızarıklık oluşması olabilir

Masraflar:

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

Çalışmaya Katılan Araştırmacılar:

- Prof. Dr. Müge HARMA
- Profd. Dr. Murat CAN
- Araş. Gör. Dr. Rabia BAşER AÇIKGÖZ

İletişim Kurulacak Kişi(ler):

Araştırma hakkında, kendi haklarınız hakkında veya araştırmayla ilgili daha fazla bilgi temin edebilmeniz veya meydana gelebilecek herhangi bir olumsuz durum için günün 24 saatinde 0372 261 25 73 nolu telefondan Dr.Rabia BAşER ‘a ulaşabilirsiniz.

Araştırma konusuyla ilgili ve araştırmaya katılmaya devam etme işteğini etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiğinde siz veya yasal temsilcisinin zamanında bilgilendirilebileceksiniz

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)]

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi işteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (ocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ölkemiz ve/veya ölkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

“Pelvik Kitlelerin Malignite Riski Değerlendirilmesinde Kan Kanseri Antijeni 125 (Ca 125), Human Epididymis Protein 4 (HE4) , Soluble Mezotelin Related Protein (SMRP) Ve Folat Reseptör Alfa (FOLRα) Ölçümünün Yeri alışması kapsamında alınan biyolojik örneklerimin (kan, idrar vb.); (Gönüllü tarafından uygun olan şık işaretlenmelidir)

- Sadece yukarıda bahsi geçen çalışmada kullanılmasına izin veriyorum
- İleride yapılması planlanan tüm çalışmalarda kullanılmasına izin veriyorum.
- Biyolojik materyallerimin analizlerinin yurtdışında yapılmasına izin veriyorum.
- Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum.

Gönüllünün (Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Velayet veya Vesayet Altında Bulunanlar İçin

Veli veya Vasisinin (kendi el yazısı ile)

Adı Soyadı:

İmzası:

Adresi:

Varsa Telefon No, Faks No:

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

Açıklamaları Yapan Kişinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

NOT: Bu formun bir kopyası gönüllüde kalacak, diğer kopyası ise hasta dosyasına yerleştirilecektir. Hasta dosyası veya protokol numarası olmayan sağlıklı gönüllülerden alınacak onam formunun bir kopyası mutlaka sorumlu araştırmacı tarafından saklanacaktır.