

# Adneksiyel Kitlelerde Malignite Potansiyelinin Tahmininde Görüntüleme Yöntemleri ve Laboratuvar Parametrelerinin Yeri

## The Role of Imaging Methods and Laboratory Parameters in the Prediction of Malignancy Potential for Adnexal Masses

Edis Kahraman<sup>1</sup>, Pınar Kadiroğulları<sup>1</sup>, Emine Karabük<sup>1</sup>, Tolga Karacan<sup>2</sup>, Şefik Eser Özyürek<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bağcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye

### Öz

**Amaç:** Çalışmada, adneksiyel kitle tanısı ile opere edilen ve intraoperatif frozen inceleme uygulanan olgularda klinik özellikler, görüntüleme yöntemleri (manyetik rezonans/ultrasonografi) ve laboratuvar parametrelerinin malignite potansiyelini preoperatif öngörme gücünün değerlendirilmesi amaçlandı.

**Yöntem:** Adneksiyel kitle ön tanısı ile intraoperatif frozen inceleme yapılan olgularda klinik özellik, ultrasonografi, manyetik rezonans ve tümör belirteç parametreleri incelendi. Olgular postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre benign (n=169) ve malign (n=55) over tümörü olarak iki gruba ayrıldı. İki grup arasında anlamlı farklılık gösteren parametrelerin lojistik regresyon analizi yapılarak preoperatif malignite potansiyelini öngörmede yüksek güce sahip faktörler araştırıldı.

**Bulgular:** İki grup (benign ve malign histopatoloji) arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösteren faktörler; yaş, hastanın semptomları, ultrasonografide assit ve solid alan varlığı, manyetik rezonans görüntüleme; kitlenin kontrast tutulumu, solid alan varlığı, assit varlığı, CA-125, CA 19-9, CA 15-3 ve alfa-fetoprotein düzeyleri değişkenleri anlamlı olarak saptandı (p<0,05). Bu faktörlerin multivaryant lojistik regresyon analizi sonucunda manyetik rezonans görüntüleme kitlenin kontrast tutulumu solid alan varlığı, CA-125 yüksekliği etkili faktörler olarak belirlendi (p<0,05).

**Sonuç:** Preoperatif klinik, ultrasonografi ve tümör markerları ile adneksiyel kitlelerde benign-malign ayırımının preoperatif yapılmasının amaçlandığı olgularda manyetik rezonans görüntülemenin de yapılmasının ek kazanımları vardır. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre, en etkili prognostik faktör olarak belirlenen *preoperatif* frozen kesit incelemesinin yanı sıra *preoperatif* değerlendirmede; CA-125, manyetik rezonans görüntüleme solid alanların varlığı ve/veya kontrast tutulumu gözlenmesi malignite potansiyelini belirlemede bağımsız ve etkin preoperatif faktörlerdir. Bu preoperatif bulguların hastada over kanserini tahmin etme ve hastayı jinekolojik onkolojik cerrahiye refere etme konusunda kritik ve bilhassa belirleyici kriterler olduğu gözlemlendi.

**Anahtar kelimeler:** Adneksiyel kitle, benign, CA-125, malign, manyetik rezonans görüntüleme

### ABSTRACT

**Objective:** The aim of the study was to evaluate the ability of clinical features, ultrasonography (USG), magnetic resonance imaging (MRI), and tumor markers to predict malignancy potential in the pre-operative period for adnexal mass cases investigated by intra-operative frozen section.

**Method:** The clinical features, USG, MRI, and tumor markers of the adnexal mass cases investigated by intra-operative frozen section were evaluated as potential predictive parameters. The patients were divided into two groups as benign (n=160) and malignant (n=55) according to the post-operative histopathologic findings. Logistic regression analysis was performed for parameters that gave significant differences between the two groups to find the high yield ones (independent variables) for pre-operative malignancy potential prediction.

**Cite as:** Kahraman E, Kadiroğulları P, Karabük E, Karacan T, Özyürek ŞE. The Role of Imaging Methods and Laboratory Parameters in the Prediction of Malignancy Potential for Adnexal Masses. İKSSTD 2022;14(2):186-194



**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Pınar Kadiroğulları, Acıbadem Üniversitesi Atakent Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul, Türkiye  
**E-posta:** pinarsezer33@hotmail.com **ORCID ID:** 0000-0002-3268-4940

**Geliş tarihi/Received:** 02.02.2021

**Kabul tarihi/Accepted:** 29.11.2021



**Results:** The parameters that showed significant difference between the two groups were age and chief complaints as clinical features, presence of ascites in USG and/or MRI, solid areas in USG and/or MRI, contrast-enhancement in MRI as radiologic findings, malignancy suspect in the imaging, CA125, CA19-9, CA153, and AFP levels as tumor markers ( $p<0.05$ ). The multivariate logistic analysis, contrast-enhancement in MRI ( $p=0.033$ ), presence of solid areas in MRI ( $p=0.0001$ ), and high CA125 levels ( $p=0.012$ ) were found as independently effective parameters.

**Conclusion:** The addition of MRI to pre-operative evaluation with clinical features, USG and tumor markers provides benefits for patients if pre-operative distinction of benign versus malignant is aimed. This study shows that the contrast-enhancement and/or solid areas in of MRI and high CA125 are effective and independent pre-operative factors in predicting the malignity potential. It has been observed that these pre-operative findings are critical and especially decisive criteria for predicting the possible ovarian cancer in the patient and referring the patient to gynecological oncological surgery.

**Keywords:** Adnexal mass, benign, CA-125, magnetic resonance imaging, malign

## GİRİŞ

Kadınlarda malignitelere bağlı ölümlerde beşinci sırada yer alan ve tüm jinekolojik maligniteler içerisinde hasta başına ölüm oranı en yüksek olan over kanserleri, kadınlarda pek çok kez adneksiyel kitle olarak karşımıza çıkmaktadır.[1] Bir kadının over kanserine yaşamının herhangi bir döneminde yakalanma ihtimali %1–1,5 arasındadır, over kanserinden ölme ihtimali ise yaklaşık %0,5'tir.<sup>[1]</sup> Olguların yaklaşık %60–70'i ileri evrede tanı almakta ve beş yıllık sağkalım erken evrede %80–90 iken, ileri evrelerde %20–30'lara kadar düşmektedir.<sup>[2]</sup> Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin yeterliliği en önemli prognostik faktörlerden biridir.<sup>[2,3]</sup> Bu nedenle adneksiyel kitle ile başvuran bir hastada over kanserini doğru tahmin etme ve hastayı cerrahiye referre etme oldukça önem kazanmaktadır. Öte yandan kanser olmadığı halde gereksiz cerrahi yapılan olgulardaki morbidite, mortalite ve maliyeti de göz önünde bulundurmak gereklidir.

Benign ve malign tümörlerin ayrımı olguların tedavileri ve klinik yönetimleri açısından önemlidir. Bir kitlenin malign potansiyelini saptamada çeşitli klinik, laboratuvar ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Klinik pratikte en sık kullanılan yöntemler pelvik muayene, ultrasonografi, bazı kan tümör belirteçleri ya da bunların kombinasyonlarıdır. Ancak bu yöntemlerin kullanılması ile yalancı negatiflik ve yalancı pozitiflik oranları yüksektir.

Günümüzde "Risk of Malignancy Index (RMİ)" 1–4, "Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA)", "International Ovarian Tumor Analysis (IOTA)" gibi spesifik ve uzmanlaşmış gözlemciler tarafından edinilen demografik, radyolojik ve laboratuvar verilerine dayalı modelleme sistemleri mevcuttur. Tanının konulabilmesi için, eksploratif laparotomi ve bu esnada çıkarılan materyalin histopatolojik inceleme sonuçlarıyla doğrulanması gerekliliğinden dolayı intraoperatif olarak uygulanan frozen inceleme yaygın olarak kullanılmaktadır. Benign veya malign over tümörlerinde frozen kesitin tanınma doğruluğu %90 ile %96 arasında değişmektedir.<sup>[4]</sup>

Yapılan çalışmalar göz önüne alındığında, günümüzde over kanserinin erken tanısı ve benign over hastalıklarından ayrılması için yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip kesin bir yaklaşım olmadığı görülmektedir. Maligniteleri erken evrede saptamak için yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip, böyle düşük insidanslı bir hastalıkta yanlış pozitiflikleri en aza indirecek bir belirteç/belirteç paneli veya strateji bulmak için çalışmalar devam etmektedir.

Mevcut bilgiler ışığında, kliniğimizde jinekoloji uzmanları tarafından adneksiyel kitle ön tanıları ile opere edilen ve intraoperatif frozen inceleme uygulanan olgularda klinik özellik, tümör belirteç parametrelerinin ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) rapor edilen patolojik bulguların preoperatif malignite potansiyelini öngörmeye sahip oldukları etkinliğin retrospektif olarak araştırılması amaçlandı.

## YÖNTEM

Bu çalışmada, 1 Ocak 2013 ile 1 Nisan 2018 tarihleri arasında İstanbul Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde adneksiyel kitle ön tanısı ile opere edilen ve intraoperatif dönemde frozen inceleme yapılan hastaların klinik bulguları, tümör belirteç ölçümleri ve ileri seviye görüntüleme incelemeleri yapılmış olan 348 hasta retrospektif olarak analiz edildi. Çalışmaya başlamadan önce Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulundan onay alındı (tarih: 17.08.2018, numara: 2018.08.2.02.079). Hasta takip kayıtları eksiksiz olup, laboratuvar parametreleri, demografik özellikleri, USG ve MRG sonuçları, frozen-nihai patoloji sonuçlarına ulaşılabilen 224 hasta çalışmaya dahil edildi. Hasta bilgilerine arşiv verileri taranarak ulaşıldı.

Kliniğimizde adneksiyel kitle nedeni ile operasyona alınan hastaların tümünde preoperatif ayrıntılı öykü alınmakta, fizik muayene, abdominal ve transvajinal USG yapılmakta ve tümör belirteçleri bakılmaktadır. Benign-malign ayrımı ya-

pılamayan ve malignite potansiyeli yüksek olan hastalarda pelvik MRG çekilmektedir. Operasyon esnasında malignite şüphesi olan hastalarda "frozen section" gönderilmekte ve yine tüm hastalarda spesimenter nihai inceleme için patoloji kliniğine gönderilmektedir.

Çalışmamıza dahil edilen olguların; demografik (yaş ve doğum sayıları), klinik (semptomları, menopoz durumları ve menopoz süreleri) verileri, preoperatif dönemde yapılan tetkik (ultrasonografi, serum tümör belirteçleri, pelvik MRG) sonuçları ve frozen ile nihai patoloji raporları kaydedildi. Çalışmamızda başvuru anında şikayeti olanlar semptomatik, olmayanlar asemptomatik olarak değerlendirildi. Semptomatik hastalar karında şişlik, vajinal kanama, karın ağrısı, idrar kaçırma gibi şikayetler ile başvurmuş hastalardan, asemptomatik hastalar ise genellikle rutin kontrole gelen veya çeşitli nedenlerle diğer branşlardan konsülte edilen hastalardan oluşmaktadır.

Olguların USG raporları malignite riskinin değerlendirilebilmesi amacıyla patolojik olma olasılığı yüksek beş bulgu yönünden incelendi. USG raporlarına göre kitlenin unilateral/bilateral olması, kitlenin boyutu (uzunluk ve genişliği), kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı içerip içermediği, septasyon içerip içermediği/multiloküler olup olmadığı ve assit varlığı/yokluğu kaydedildi. Beş patolojik bulgunun incelendiği USG raporlarında ayrıca alt grup olarak patolojik bulgulardan hiçbiri yoksa basit, patolojik bulgulardan en az birini taşıyorsa *kompleks*, eğer raporda kitlenin tipi ve benign/ malign ayrımı kuvvetle muhtemel olarak yapıldıysa *tanımlı* olarak sınıflandırıldı.

Serum tümör belirteçleri preoperatif olarak CA-125, CA 19-9, CA 15-3, karsinoembriyonik antijen (CEA) ve alfa-fetoprotein (AFP) değerleri kaydedildi. Pelvik MRG raporlarına göre kitlenin malignite riskinin değerlendirilmesi amacıyla unilateral/bilateral olduğu, kontrast tutulumu, kitlenin boyutu (uzunluk ve genişliği), kistik/solid yapısı veya papiller çıkıntı içerip içermediği, septasyon içerip içermediği/multiloküler olup olmadığı, assit varlığı, malignite şüphesi olup olmadığı kaydedildi.

Postoperatif histopatolojik inceleme sonuçlarına göre olgular benign over tümörleri ve malign over tümörleri şeklinde sınıflandırıldı. Histopatolojik inceleme kesin sonuç olarak kabul edildi. Tüm kitleler Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) tanımlamalarına göre sınıflandırıldı ve malign tümörler "International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)" kriterlerine göre evrelendirildi.<sup>[5]</sup>

### İstatistiksel Analiz

Bu çalışmada, istatistiksel analizler "Number Cruncher Statistical System (NCSS)" 2007 Statistical Software (Utah, USA)

paket programları ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde tanımlayıcı istatistiksel yöntemlerin (ortalama, standart sapma) yanı sıra normal dağılım gösteren değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırılmasında bağımsız Student t testi, normal dağılım göstermeyen değişkenlerin ikili gruplarının karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi, nitel verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, maligniteyi etkileyen faktörleri belirlemede çok değişkenli lojistik regresyon analizi kullanıldı. Sonuçlarda,  $p < 0,05$  olan değerler anlamlı olarak kabul edildi.

### BULGULAR

Çalışmaya alınan hastaların ortalama yaşı  $49 \pm 14$  (17-87) yıl olarak tespit edildi. Malign grubun yaş ortalaması benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p=0,031$ ). Malign ve benign grupların parite dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Çalışmaya dahil edilen 224 hastadan 137'si (%61) semptomatik, 87'si (%39) asemptomatikti. Benign grupta 95 (%56) hastanın, malign grupta da 42 (%76) hastanın semptomatik olduğu görüldü. Malign grupta semptomatik olma durumu istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksekti ( $p=0,008$ ). Menopozal duruma bakıldığında, 93'ünün (%42) postmenopozal dönemde olduğu görülürken, 131'i (%58) premenopozal dönemdeydi ve gruplar arasında bu açıdan istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p=0,189$ ).

Preoperatif USG bulgularından; malign ve benign grupların USG'de boyutları, bilateralite varlığı, papiller yapı ve septasyon/multilokülasyon dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmedi ( $p > 0,05$ ). Malign grupta USG'de assit varlığı, solid alan görünümü ve kompleks kitle varlığı benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 1).

MRG raporlarında, malignite yönünden riski artıran bulgu olarak kabul edilen kitle boyutu, bilateralite, solid/papiller yapıların varlığı, multilokülerite (septa kalınlığı  $\geq 3$  mm), batinında assit varlığı, kitlenin kontrast tutulumu ve rapor sonucunda kuvvetle muhtemel malignite şüphesi varlığı bulguları benign ve malign grupları için kaydedildi (Tablo 2). Malign grubun kontrast tutulumu, assit varlığı, solid alan veya kuvvetle muhtemel malignite şüphesi varlığı benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ) (Tablo 2).

Malign grubun CA-125 ortalaması benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p < 0,05$ ). İki grup arasında tümör belirteçleri karşılaştırıldığında CEA dışındaki tümör belirteçlerinin preoperatif dönemde malign olgularda belirgin şekilde yüksek olduğu saptandı ( $p < 0,05$ ) (Tablo 3).

Tablo 1. Adneksiyel kitlelerin USG bulgularının karşılaştırılması

USG bulgusu	Tüm grup (n=224)		Patoloji benign (n=169)		Patoloji malign (n=55)		p
	n	%	n	%	n	%	
Boyut, ort±SS	8,8±5,1		8,7±5,2		9,2±4,7		0,376
Bilateral							
Unilateral	204	91	153	91	51	93	0,620
Lateral	20	8,9	16	9,5	4	7,3	
Assit							
Yok	210	93	163	96	47	85	<b>0,003</b>
Var	14	6,2	6	3,6	8	15	
Papiller yapı							
Yok	199	89	150	89	49	89	0,946
Var	25	11	19	11	6	11	
Solid alan							
Yok	170	76	138	82	32	58	<b>0,0001</b>
Var	54	24	31	18	23	42	
Septasyon/multilokülarite							
Yok	136	61	106	63	30	55	0,281
Var	88	39	63	37	25	45	
Görünüm							
Basit	69	31	60	36	9	16	<b>0,009</b>
Kompleks	112	50	75	45	37	67	
Tanımlı	42	19	33	20	9	16	

USG: Ultrasonografi; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

Histopatolojik sonuçlara göre 169 benign, 20 borderline ve 35 malign kitle incelendi. Borderline tümörlerde cerrahi yaklaşım malign tümörlere benzer olduğundan, borderline tümörler malign tümörler grubunda incelendi. Parafin kesit sonucu malign olarak değerlendirilen 55 olgunun 49'u epitelyal neoplazi, üçü germ hücreli neoplazi, üçü seks kord stromal neoplazi olarak izlendi. Parafin kesitte 224 hastanın sonucu benign olarak değerlendirilen 169 olgunun 168'i frozen kesitte benign olarak saptandı. Sadece bir hastada kesit sonucu "miksoid lipoleiomyom" gelen hastada frozen tanımlanamayıp sonuç parafin kesite bırakıldı. Parafin kesit sonucu malign olarak değerlendirilen 55 olgunun 51'i frozen kesitte malign olarak saptandı. İki olguda frozen tanımlanamayıp sonuç parafin kesite bırakıldı, iki olgu frozen kesitte benign olarak yorumlandıktan sonra hastalarda parafin sonucunda malign olarak bildirildi (Tablo 4).

Mevcut demografik ve klinik verileri, tümör markerları, USG ve MRG bulgularına ve frozen/patoloji nihai sonuçlarına göre olguların preoperatif malignite potansiyeli değerlendirildi.

dirmesi multivaryant lojistik regresyon analizi kullanılarak yapıldı (Tablo 5). Analiz sonucunda MRG'de kontrast tutulumu varlığı (p=0,036), MRG'de solid varlığı (p=0,0001), CA-125 yüksekliği (p=0,007) etkili faktörler olarak belirlendi.

## TARTIŞMA

Genel jinekoloji pratiğinde sık karşılaşılan adneksiyel kitlelerin gerek tanı gerekse yönetimi sırasında problemler yaşanabilmektedir. Kadınların yaklaşık %5 ila %10'unda yaşamları boyunca adneksiyel kitleler nedeni ile cerrahi bir tedaviye gereksinim duyulur. Tüm yaşamı boyunca kadınların %5 ila %10'una ovaryen neoplazi şüphesi ile cerrahi uygulandığı ve bu kadınların sadece %13 ila %21'inde malignite saptandığı düşünülecek olursa preoperatif malign-benign ayrımının önemi daha net anlaşılabilir olur.<sup>[6]</sup> Erken tanı için önerilen herhangi bir yaklaşım olmaması nedeniyle; bu hastalarda sağkalımı etkileyen tek faktör cerrahi tümör eliminasyonunun başarısı ve bunun bilhassa ilk cerrahi girişim sırasında gerçekleşmesidir.<sup>[7]</sup> Tüm bu nedenlerden dolayı over kanser-

Tablo 2. Adneksiyel kitlelerin MRG bulguları açısından karşılaştırılması

MRG bulgusu	Tüm grup (n=224)		Patoloji benign (n=169)		Patoloji malign (n=55)		p
	n	%	n	%	n	%	
Boyut, ort±SS	9,4±4,7		9,2±4,7		9,9±4,9		0,301
Unilateral/bilateral							
Unilateral	184	82	142	84	42	76	0,198
Lateral	40	18	27	16	13	24	
Kontrast tutulumu							
Yok	109	49	103	61	6	11	<b>0,0001</b>
Var	115	51	66	39	49	89	
Assit							
Yok	188	84	152	90	36	65	<b>0,0001</b>
Var	36	16	17	10	19	35	
Papiller yapı							
Yok	221	99	168	99	53	96	0,088
Var	3	1,3	1	0,59	2	3,6	
Solid							
Yok	161	72	147	87	14	25	<b>0,0001</b>
Var	63	28	22	13	41	75	
Septasyon/multilokülerite							
Yok	87	39	65	38	22	40	0,839
Var	137	61	104	62	33	60	
Malignite şüphesi							
Yok	121	54	110	65	11	20	<b>0,0001</b>
Var	103	46	59	35	44	80	
Görünüm							
Basit	75	33	71	42	4	7,3	<b>0,0001</b>
Kompleks	97	43	60	36	37	67	
Tanımlı	52	23	38	22	14	25	

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; Ort: Ortalama; SS: Standart sapma

rinin preoperatif tanısı hastaların uygun kliniklerde ve deneyimli cerrahlarca opere edilmeleri morbidite ve mortaliteyi önemli derecede etkilemektedir.

Over kanseri sıklığı, 70'li yaşların ortalarına doğru ilerleyen yaşla birlikte artar. İnvaziv epitelyal over kanserlerinin pik insidansı 56–60 yaş arasındır.<sup>[8]</sup> Bizim çalışmamızda malign grupta yaş ortalaması 53±14 yıl olarak izlendi. Over kanseri abdominal ağrı, karın şişliği, kitle, sık idrara çıkma, anormal vajinal kanama gibi farklı klinik bulgularla kendini gösterebilir. Fakat bu bulguların tamamı hem malign hem de benign nedenlerden kaynaklanabilir.<sup>[9]</sup> Epitelyal over kanserli kadınların çoğunda belirsiz, nonspesifik semptomlar bulunmaktadır.<sup>[10]</sup> Vine ve ark.<sup>[11]</sup> yaptıkları çalışmada, %12 hastanın rutin

kontrollerinde over kanseri saptadıklarını vurgulamışlar, kalan olguların ise bir şikayet üzerine doktora başvurduklarını belirtmişlerdir. Çalışmamızda rutin kontrol sırasında asemptomatik olup malign tanı alan hasta sayısı 13 (%24) olarak görüldü. Postmenopozal dönemdeki asemptomatik adneksiyel kitleye sahip hastaların değerlendirildiği çalışmalarda, postmenopozal kadınlardaki basit kistik oluşumlarda malignite riski %0,1 bulunurken, kompleks adneksiyel kitle mevcudiyetinde bu riskin %39'lara kadar yükseldiği tespit edilmiştir.<sup>[12]</sup>

Over kanserinin etyolojisi net olmamakla birlikte hormonal ve reproduktif faktörlerin önemli olduğu vurgulanmıştır.<sup>[9]</sup> Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptiflerin koruyucu etkisi Fathalla'nın kesintisiz ovülasyonun over yüzeyindeki hasar ve

Tablo 3. Adneksiyel kitlelerin tümör markerları açısından karşılaştırılması

Tümör markırları	Tüm grup (n=224)		Patoloji benign (n=169)		Patoloji malign (n=55)		p
	n	%	n	%	n	%	
CA-125, Median (min-maks)	22 (2–5000)		18 (2–2872)		46 (5–5000)		<b>0,0001</b>
CA-125							
<34 CA-125	148	66	128	76	20	36	<b>0,0001</b>
>34 CA-125	76	34	41	24	35	64	
CA 19–9, median (min-maks)	13 (0,04–2419)		11 (0,04–2419)		16 (0,9–562)		<b>0,048</b>
CA 19–9							
<32 CA 19–9	183	82	141	83	42	76	0,239
>32 CA 19–9	41	18	28	17	13	24	
CEA, median (min-maks)	2.2 (0,1–1100)		2 (0,1–44)		2.55 (0,5–1100)		0,349
CEA							
<4 CEA	148	66	109	65	39	71	0,383
>4 CEA	76	34	60	36	16	29	
CA 15–3, median (min-maks)	12 (0,4–305)		11 (0,4–228)		15 (0,4–305)		<b>0,024</b>
CA 15–3							
<31 CA 15–3	209	93	163	96	46	84	<b>0,001</b>
>31 CA 15–3	15	6,7	6	3,6	9	16	
AFP, median (min-maks)	2,2 (0,1–361)		2 (0,1–34)		2.9 (0,4–361)		<b>0,008</b>
AFP							
<7 AFP	216	96	165	98	51	93	0,089
>7 AFP	8	3,6	4	2,4	4	7,3	

CA-125: Cancer antigen; Min-maks: Minimum-maksimum; CEA: Karsinoembriyonik antijen; AFP: Alfa-fetoprotein

tamir mekanizmasının fizyolojik sürecinde meydana gelebilecek mutasyonların daha yüksek oranda over kanserine zemin hazırlayabileceği teorisi ile açıklanabilir.<sup>[9]</sup> Pudie ve ark.<sup>[13]</sup> yaptıkları çalışmada, nullipar kadınlarda over kanseri gelişme riskinin artmadığını saptamışlardır. Yapılan başka bir çalışmada, term bir gebeliği olan kadınlarda over kanserinin görülme olasılığının azaldığı ve artan gebelik sayısı ile iki kanser tipinde de riskin azaldığı söylenmiştir.<sup>[9]</sup> Bizim çalışmamızda ortalama parite oranları iki grup arasında anlamlı fark göstermedi.

Bir over kitlesinin malign olup olmadığının preoperatif dönemde belirlenmesi için en sık kullanılan tanı tekniği sonografidir. Bu yöntemin benign bir adneksiyel kitleyi malign olandan ayırt etmedeki duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %50–100 ve %46–100 arasında değişmektedir. Bunun en önemli nedeni USG'nin yapana bağımlı olmasıdır. Bu zamana kadar bulguların yorumlanmasını standardize edilebilmek için, septa sayısı ve kalınlığı, papiller yapı varlığı ve sayısı ile kitle içindeki solid doku taban alınarak skorlama sistemleri oluşturulmuştur.<sup>[14,15]</sup> Kinkel ve ark.<sup>[16]</sup> kombine sonografisi

Tablo 4. Histopatolojik frozen kesit çalışmasının sonuçları

Frozen sonuçları	Patoloji benign (n=169)		Patoloji malign (n=55)		p
	n	%	n	%	
Frozen					
Benign	168	99	4	7.3	<b>0,0001</b>
Malign	1	0,59	51	93	

parametrelerinin kullanılmasının, her bir parametrenin tek başına kullanılmasından daha iyi öngörü gücüne sahip olduğunu bildirmişlerdir. Çalışmamızda, USG patolojik bulgularından assit ve solid alan varlığı, malign grupta benign gruptan istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Elde edilen anlamlı bulgular literatürde bildirilen seriler ile uyum göstermektedir. 2014 yılında yapılan çok merkezli prospektif bir çalışmada kitlenin çapının malignansi ayırımın-

Tablo 5. Malignite varlığının öngörüsü için multivaryant lojistik regresyon analizi

Bağımsız değişkenler	B	SE	p	OR	OR %95 GA	
					Alt sınır	Üst sınır
Yaş	0,02	0,02	0,30	1	0,98	1,1
Şikayet var	0,59	0,51	0,24	0,56	0,21	1,5
USG'de assit	0,76	0,94	0,42	0,47	0,07	2,9
USG'de solid alan	0,35	0,52	0,50	0,70	0,26	1,9
MRG'de kontrast tutulumu	1,3	0,60	<b>0,036</b>	<b>0,28</b>	<b>0,09</b>	<b>0,92</b>
MRG'de assit var	0,92	0,64	0,148	0,40	0,12	1,4
MRG'de solid alan	2,41	0,49	<b>0,0001</b>	<b>0,09</b>	<b>0,04</b>	<b>0,23</b>
MRG'de malignite şüphesi varlığı	0,08	0,62	0,901	1,1	0,32	3,7
CA-125	<b>0,01</b>	<b>0,00</b>	<b>0,007</b>	<b>1,0</b>	<b>0,96</b>	<b>1,0</b>
CA 19-9	0,001	0,001	0,52	0,99	0,99	1,002
CA 15-3	0,001	0,01	0,96	1,0	0,99	1,0
AFP	0,09	0,06	0,15	1,1	0,97	1,2

B: Beta; SE: Standart error; OR: Odds ratio; GA: Güven aralığı; CA-125: Cancer antigen; USG: Ultrasonografi; MRG: Manyetik rezonans görüntüleme; AFP: Alfa-fetoprotein

da önemi tartışılmalı iken, çaptan ziyade solid alan varlığı malignite öngörüsünde en değerli bulgu olarak saptanmıştır.<sup>[17]</sup>

Kitlenin morfolojik yapısına bağlı olarak kanser riskinin belirlenmesine yönelik pek çok skorlama sistemi geliştirilmiş olmasına rağmen, skorlama kriterlerinin sistemler arasında çok fazla değişiklik göstermesi nedeniyle başlangıçta benign-malign ayırımında güçlü bir yol gösterici olabileceği düşünülen bu sistemlerin son yayınlarda güvenilirliğinin sanıldığı kadar yüksek olmadığı vurgulanmaktadır.<sup>[18]</sup> Bizim çalışmamızda incelediğimiz olgu grupları ise adneksiyel kitle skorlama sistemleri çalışmalarından farklı olarak MRG inceleme sonuçlarını da dikkate almakta ve bilhassa frozen kesit inceleme kararı verilmiş olan olgulardır. Bir meta-analizin verilerine göre, skorlama sistemlerinin toplu duyarlılığı %86-91 arasında iken, özgüllüğünün %63-83 arasında olduğu ortaya konulmuştur.<sup>[18]</sup> Ancak tek başına USG indeksleri kullanılarak sonuca varılamayacağı, bu bulguların mutlaka diğer laboratuvar testleri ve diğer görüntüleme yöntemleri ile desteklenmesi gerektiği unutulmamalıdır.

Tümör markerları tarama, tanı ve daha da anlamlı olarak tedaviye verilen cevap ve rekürrensi belirlemede kullanılmaktadır. CA-125'in yanı sıra birçok tümör markerının serum seviyeleri over tümörlerinin ayırıcı tanısında ve malignite risklerinin belirlenmesinde kullanılmaktadır.<sup>[19]</sup> Bast ve ark.<sup>[19]</sup> CA-125'i tanımlamasından ve bu tümör belirtecinin epitelyal over kanserlerinin %82'sinde serumda yükseldiğini (35 U/mL) göstermesinden sonra bu antijen ile ilgili birçok

çalışma yapılmıştır.<sup>[19]</sup> Wang ve ark.<sup>[20]</sup> 171 hastada pelviste ki kitlelerin benign ve malign ayırımında preoperatif CA-125 ölçümünün oldukça faydalı olduğu kararına varmışlardır. Medeiros ve ark.<sup>[21,22]</sup> retrospektif olarak 17 makalenin gözden geçirilmesiyle 2.374 over tümürlü hastanın benign ve malign ayırımında CA-125 (> 35 U/mL) seviyesinin duyarlılığını %80, özgüllüğünü %75 olarak bulmuş ve taramada güvenli bir belirteç olarak göstermişlerdir. Bizim çalışmamızdaki sonuçlar da bu çalışmaları destekler niteliktedir (p=0,0001). Ayrıca multivaryant lojistik regresyon analiz sonucunda CA-125 yüksekliğinin malignite potansiyelini öngörmeye anlamlı etkili bir faktör olduğu görüldü (p=0,012). Çalışmamızda diğer tümör marker belirteçlerinden CA 19-9, CA 15-3, AFP düzeyleri malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Literatüre bakıldığında diğer tümör belirteç düzeylerinin malign over kitlelerinde bizim çalışmamıza benzer şekilde yüksek olduğu görülmüştür.

Yine CEA düzeyi müsinöz karsinomlarda yüksek görülebilmektedir. Roman ve ark.<sup>[23]</sup> izole pelvik kitlesi olan 226 kadında preoperatif CEA ölçümü yaparak bu testin klinik yararlılığını araştırmış, sonuç olarak CEA'nın izole pelvik kitlelerin ayırımında faydalı olmadığı sonucuna varmışlardır. Daha sonra Baba ve ark.<sup>[24]</sup> CEA değerlerini incelemiş ve duyarlılığının oldukça düşük olması nedeniyle kullanımının mümkün olmadığını savunmuşlardır. Biz de çalışmamızda benzer şekilde CEA'nın adneksiyel kitlelerin malign-benign ayırımında anlamlı olmadığını gözledik (p=0,34).

Adneksiyel bir kitlenin değerlendirilmesinde başvurulacak görüntüleme yöntemlerinden biri de MRG'dir. Özellikle sonografik olarak ayırım yapılamayan ve kanser riski taşıyan kadınlarda etkili alternatif görüntüleme yöntemidir.<sup>[24]</sup> MRG'nin USG'ye göre en önemli avantajı, multisekans ve multiplanar özelliği nedeni ile pelvik kitlenin orijinini belirleyebilmesi ve bu kitle over kaynaklı ise karakterizasyonuna yardımcı olmasıdır. Adneksiyel kitle değerlendirilmesinde USG ve MRG yüksek duyarlılığa sahip olsa da MRG daha özgündür.<sup>[25]</sup> MRG ile kan, yağ dokusu, fibrotik doku ayırımı ve solid-kistik ayırımı yapılabilmektedir.<sup>[26,27]</sup> Bu sayede benign over kitlelerine yüksek doğruluk oranlarıyla tanı konulabilmektedir. Balan tarafından yapılan çalışmada, adneksiyel kitlelerin karakterizasyonunda doğruluk oranları USG'nin %83, MRG'nin %96 olarak saptanmıştır.<sup>[25,28]</sup> Çalışmamızda MRG raporlarında, patolojik bulgulardan malignite potansiyelini belirleyen kontrast tutulumu, solid alan varlığı, asit varlığı ve malignite şüphesi varlığı malign grupta istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine multivaryant lojistik regresyon analizinin sonucunda MRG'de kontrast tutulumu varlığı ve solid alan varlığı, malignite riskini öngörmeye anlamlı etkili faktörler olduğu görülmüştür ve yayınlanan güncel literatür yayınlarıyla uyumlu saptanmıştır.

Hızlı frozen kesit tekniği, William Welsh tarafından 1891 yılında ortaya atılmıştır. Frozen kesit tekniği aynı kalmasına rağmen, geçen yüzyıllık süreçte daha kabul edilir olmuş ve birçok cerrahi prosedürde standart hale gelmiştir. Operasyon esnasında genellikle overyan kitlenin değerlendirilmesinde kullanılmaktadır.<sup>[29]</sup> Over kistlerinde frozen incelemenin güvenilirliği, kliniklerin deneyimine göre merkezler arasında farklılıklar göstermektedir. Yakın zamanda yapılmış olan bir derlemeye göre, özellikle benign ve malign over tümörlerinin tanısında frozen incelemenin doğruluk oranları %90'ın üzerinde verilirken düşük malign potansiyelli tümörlerde bu oranın %80'in altında olduğu vurgulanmaktadır.<sup>[30]</sup> Cerrahi kararı vermede, frozen kesit tanısı kullanımının potansiyel endişe verici yönü, borderline tanısına inanılıp yetersiz cerrahi evreleme yapılan kalıcı patolojik tanısı, invaziv kanser olan durumlardır. Literatürde bildirilen birçok çalışma, frozen sonuç doğruluğunu %90–97 aralığında bildirmiştir.<sup>[31]</sup> Bizim çalışmamızda frozen sonucu incelenen 224 olguda benign grupta doğruluk oranı %99,4, malign grupta %92,7 olarak saptandı. Yayınlanan güncel literatür yayınlarıyla uyumlu saptandı.

## SONUÇ

Literatürde adneksiyel kitlelerin benign/malign ayırımında çok sayıda araştırma mevcuttur. Günümüzdeki çeşitli al-

goritma ve endeksler henüz operasyon kararı verilmemiş adneksiyel kitlelerin malignite riskini belirlemek için yapılmıştır fakat bu sistemlerin güvenilirliğinin sanıldığı kadar yüksek olmadığı son yıllarda vurgulanmaktadır.

Over kanserinin en büyük prognostik faktörü cerrahi ile etkin bir evreleme olduğu için intraoperatif frozen kesit yapılması ve optimal tedavisi olan primer debulking cerrahisi hastaya yaşam süresi kazandırılmasında günümüzde halen en etkili yöntemdir. Laparotomi ve frozen kesit inceleme kararı verilmiş olgularda; preoperatif klinik, USG ve tümör markerları sonuçları ışığında adneksiyel kitlelerde benign-malign ayırımında zorluk yaşanan hastalarda MRG net olarak ek kazanımlar sağlar. Çalışmamızda elde edilen sonuçlara göre preoperatif değerlendirmede USG'de komplike, solid kitle varlığı, CA-125 yüksekliği ve yine MRG'de solid alan varlığı ve kontrast tutulumu malignite potansiyelini belirlemede en önemli belirteçler olmaya devam etmektedir. Bu bulgularımız operasyon kararı verilmiş bir olguda over kanserini öngörme ve hastayı jinekolojik onkolojiye refere etme kararının verilmesinde kritik faktörler olarak tanımlamıştır.

**Ethics Committee Approval:** The study was approved by the University of Health Sciences Bağcılar Training and Research Hospital Clinical Research Ethics Committee (No: 2018.08.2.02.079, Date: 17/08/2018).

**Informed Consent:** Written informed consent was obtained from all patients.

**Peer-review:** Externally peer reviewed.

**Authorship Contributions:** Concept: E.K., T.K.; Design: E.K., P.K.; Supervision: Ş.E.Ö., E.K.; Funding: E.K., T.K.; Materials: E.K.; Data Collection or Processing: E.K.; Analysis or Interpretation: Ş.E.Ö., P.K.; Literature Search: E.K., P.K.; Writing: E.K., P.K.; Critical review: Ş.E.Ö., T.K.

**Conflict of Interest:** No conflict of interest was declared by the authors.

**Financial Disclosure:** The authors declared that this study received no financial support.

**Etik Kurul Onayı:** Çalışma Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bağıcılar Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Numara: 2018.08.2.02.079, Tarih: 17/08/2018).

**Hasta Onayı:** Tüm katılımcılar çalışmaya katılmadan önce bilgilendirildiler ve yazılı onamaları alındı.

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu dışında olan kişiler tarafından değerlendirilmiştir.



**Yazarlık Katkıları:** Konsept: E.K., T.K.; Dizayn: E.K., P.K.; De-netmeler: Ş.E.Ö., E.K.; Kaynaklar: E.K., T.K.; Malzemeler: E.K.; Veri Toplama veya İşleme: E.K.; Analiz veya Yorumlama: Ş.E.Ö., P.K.; Literatür Arama: E.K., P.K.; Yazan: E.K., P.K.; Eleştirel İnceleme: Ş.E.Ö., T.K.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar tarafından çıkar çatışması bildirilmemiştir.

**Finansal Destek:** Yazarlar tarafından finansal destek alınmadıkları bildirilmiştir.

## KAYNAKLAR

- Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *Lancet* 2014;384:1376–88. [CrossRef]
- National Cancer Institute. Ovarian epithelial cancer treatment (PDQ), 2014b. Available at: [www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional](http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial/healthprofessional). Accessed Jan 12, 2015.
- Kuşçu E. Benign ve malign adneksial kitlelerin ayırıcı tanısında tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve doppler değerlendirmenin yeri. *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Derg* 2004;1:85–90.
- Obiakor I, Maiman M, Mittal K, Awobuluyi M, DiMaio T, Demopoulos R. The accuracy of frozen section in the diagnosis of ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol* 1991;43:61–3. [CrossRef]
- Mutch DG, Prat J. 2014 FIGO staging for ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2014;133:401–4. [CrossRef]
- Disaia JP, Creasman WT. Klinik Jinekolojik Onkoloji. Güneş yayınları. Çev Edt. Ali Ayhan. Adneksiyal Kitle ve Erken Ovarian Kanseri 2003. p.260–3.
- Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, et al. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: Correlation with pathological outcome. *Gynecol Oncol* 2013;128:233–8. [CrossRef]
- Berek JS, Friedlander M, Hacker NF. Epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer. In: Berek JS, Friedlander M, Hacker NF, editors. *Berek and Hacker's gynecologic oncology*. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams&Wilkins; 2009. p.443–508.
- Fathalla MF. Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971;2:163. [CrossRef]
- Guraslan H, Şentürk MB, Yaşar L. Calculation of risk of malignancy index in our clinic. *Dicle Med J* 2017;4:151–8. [CrossRef]
- Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol* 2003;90:75–82. [CrossRef]
- van Nagell JR, DePriest PD. Management of adnexal masses in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2005;193:30–5. [CrossRef]
- Purdie DM, Bain CJ, Siskind V, Webb PM, Green AC. Ovulation and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer* 2003;104:228–32. [CrossRef]
- Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D, Franceschi S, Beral V, Tzonou A, et al. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002;102:262–5. [CrossRef]
- DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi-institutional investigation. *Gynecol Oncol* 1994;55:174–8.
- Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: A multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005;23:8794–801. [CrossRef]
- Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: Prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* 2014;349:g5920.
- Myers ER, Bastian LA, Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Terplan MS, Cline KE, et al. Management of adnexal mass. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)* 2006:1–145.
- Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922–9. [CrossRef]
- Bast RC Jr, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med* 1983;309:883–7. [CrossRef]
- Wang J, Sharma A, Ghamande SA, Bush S, Ferris D, Zhi W, et al. Serum protein profile at remission can accurately assess therapeutic outcomes and survival for serous ovarian cancer. *PLoS One* 2013;8:e78393.
- Medeiros LR, Rosa DD, da Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of CA 125 in the diagnosis of ovarian tumors: A quantitative systematic review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009;142:99–105. [CrossRef]
- Roman LD, Munderspach LI, Burnett AF, Morrow CP. Carcinoembryonic antigen in women with isolated pelvic masses. Clinical utility? *J Reprod Med* 1998;43:403–7.
- Baba B, Uğur M, Gurlek B, Kale İ, Mollamahmutoğlu L. Adneks kitlelerinde tümör belirteçlerinin tanı ve prognozadaki rolleri. *Jinekoloji-Obs-tetrik ve Neonatoloji Tıp Derg* 2010;7:1095–2000.
- Balan P. Ultrasonography, computed tomography and magnetic resonance imaging in the assessment of pelvic pathology. *Eur J Radiol* 2006;58:147–55. [CrossRef]
- Bell DJ, Pannu HK. Radiological assessment of gynecologic malignancies. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2011;38:45–68. [CrossRef]
- Sohaib SA, Sahdev A, Van Trappen P, Jacobs IJ, Reznick RH. Characterization of adnexal mass lesions on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol* 2003;180:1297–304. [CrossRef]
- Chilla B, Hauser N, Singer G, Trippel M, Froehlich JM, Kubik-Huch RA. Indeterminate adnexal masses at ultrasound: Effect of MRI imaging findings on diagnostic thinking and therapeutic decisions. *Eur Radiol* 2011;21:1301–10. [CrossRef]
- Yermez E, Ata N, Sekü İ, Balsak D, Sancı M, İspahi Ç. Frozeni borderline gelen over tümörlerinin frozen ve kalıcı histopatolojik sonuçlarının karşılaştırılması. *Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst* 2006;16:165–9.
- Cross PA, Naik R, Patel A, Nayar AG, Hemming JD, Williamson SL, et al. Intra-operative frozen section analysis for suspected early-stage ovarian cancer: 11 years of Gateshead Cancer Centre experience. *BJOG* 2012;119:194–201. [CrossRef]
- Ayhan A, Durukan T, Günalp S, Gürkan T, Önderoğlu LS, Yaralı H, et al. Temel kadın hastalıkları ve doğum bilgisi. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi; 2008. p.987.