

CA 12-5 VE TVUS İLE ADNEKSİYEL KİTLELERİN BENIGN -MALIGN OLARAK SKORLANMASI

Sadiye EREN ¹, Umur KUYUMCUOĞLU ², Hüsni GÖRGEN ³, Karsel ERTEKİN ⁴, Akif ALKAN ¹

Kadın genital sisteminde en sık görülen malignensiler over kaynaklı olanlardır ve kadın ölümlerinin en sık 4. nedenidir. Preoperatif doğru tanının konması optimal preoperatif hazırlık ve yeterli cerrahi evreleme - sitoredüksiyonu mümkün kılabilir. Günümüzde adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımının yapılmasında pekçok tetkik yapılmaktadır. Biz çalışmamızda ülkemiz koşullarında hemen hemen her hastanede ve her jinekoloğun ofisinde bulunan transvaginal USG ve diğer laboratuvar testlerine göre nispeten ucuz olan kan CA-125 seviyelerini kullanarak adneksiyal kitlelerde malignite açısından pratik ve daha kolay yorumlanabilen yeni bir skorlama sistemi oluşturabilmeyi amaçladık. Assit, ortalama boyut,ekojenite ,cidar yüzeyi parametrelerini TVUS ile değerlendirdik ve CA12-5 değeri ile birlikte skorladık.
Anahtar kelimeler: Transvaginal USG, CA 12-5, Adneksiyal Kitle

THE SCORING OF THE ADNEXIAL MASSES AS MALIGN-BENIGN WITH THE COMBINED USE OF TVUS AND CA 12-5

Ovarian cancer is the most common malignancy of the female genital tract and 4th most common cause of women deaths. The accurate diagnosis and preparation of patients preoperatively is imperative for the surgical staging and cytoreductive surgery. For the differentiation between malign and benign adnexial masses, many technics are being used. Our objective was to design a new scoring system with the use of the transvaginal ultrasound, frequently used in the office practice and serum CA 12-5 levels, relatively cheaper than the other laboratory tests. Ascites, mean diameter, echogenity, characteristics of surface were evaluated ultrasonographically and scored with CA 12-5 levels. With help of our scoring system, the sensitivity and spesificity was %90 and %80, the positive and negative predictive values were %64 and %92, respectively.

Key words: Transvaginal USG, CA 12-5, Adnexial Mass

Adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında Bimanuel muayene, TVUS, Tümör belirteçleri (CA 12-5, CA 19-9, CA 15-3, CEA, AFP, β HCG), Doppler USG, MRI, laparoskopi gibi pek çok tanısal yöntem uygulanmaktadır. Literatürde en sık kabul gören skorlama sistemi Sassone kriterleridir. Bu kriterler kist iç duvar yapısı, duvar kalınlığı, septa varlığı ve kalınlığı, bilateralite ve ekojeniteyi kapsar^{1,2}. Ayrıca Granberg ve ark., Finkler ve ark., Herman ve ark. da değişik spesifite ve sensitivitelere sahip çalışmalar yayınlamışlardır^{3,4,5,6}. CA 12-5 yüksek molekül ağırlığı (220-1000 kD) olan bir glikoprotein monoklonal bir antikor tarafından tanımlanan bir antijenik determinantıdır⁷. Nonmüsinöz over kanserlerinde %80 yüksek olarak saptanmakla birlikte endometriosis, uterus leiomyomları, PID, adenomyosis, erken gebelik, menüstruasyonun luteal fazı gibi benign durumlarda da yüksek olabilmektedir^{7,8}. CA 12-5 evre II, III, IV over kanserli hastaların %90 'ında yüksek saptanırken evre I olguların sadece %50 sinde 35U/ml nin üzerinde saptanır. Ca 12-5'in over kanserlerinin taramasında tek başına kullanılması yüksek yanlış pozitiflik, düşük spesifite ve evre I over kanseri olgularının sadece %50 sinde yüksek olması nedeni ile önerilmemektedir⁹. Bununla birlikte 50 yaş ve üzeri ve post menopozal kadınlarda 35U/ml üzerindeki CA 12-5 değerleri aksi ispat edilene kadar malign

olarak değerlendirilmelidir¹⁰.

GEREÇ VE YÖNTEM

12/2/1995 - 31/12/1995 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine müracaat eden ve adneksiyal kitle saptanan 107 hasta prospektif olarak araştırılmıştır.

Hastalar Combison 410 (Kretz Technic AG; Austria) marka Ultrasonografi cihazının 5-7,5 Mhz transvaginal probu ile değerlendirildiler. TVUS değerlendirilmesinde aşağıdaki kriterler araştırıldı:

1. Asit varlığı (var-yok)
2. Adneksiyal kitlenin boyutu (≤ 10 cm veya < 10 cm)
3. Ekojenitesi (Hipo, hiper, mixed)
4. Cidar kalınlığı (≥ 3 mm veya < 3 mm)
5. Cidar yüzeyi (düzensiz yüzeyli - düzensiz yüzeyli)
6. Bilateralite (unilateral - bilateral)

CA12-5 tayini için 10 ml venöz kan alınmış ve CA 12-5 ES 300 tam otomatik ELISA cihazı ile IMMULITE OM-MA (EURO/DPC Ltd. United Kingdom) kiti kullanılarak tayin edildi. Kitin çalışma değeri aralığı 1-500 U/ml idi. CA 12-5 cut-off değeri 35 U/ml olarak alındı. 7 ve altı skor alan olgular benign kriter taşıyan, 8 ve üstü skor alan olgular şüpheli malign kriter taşıyan olarak değerlendirildi.

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Doğum Kliniği ¹Şef Yardımcısı, ²Şefi Doç Dr ³ Uzm Dr Serbest ⁴ Baş Asistanı

Benign olarak değerlendirilen 32 olguyu klinik izleme aldık. İzlem sırasında hastalara kombine oral kontraseptif verildi ve 2 ay sonra inceleme tekrarlandı. 24 olguda adneksiyal kitlelerin tamamen regrese olduğu saptandı. Kitlenin persiste ettiği 8 olgu ve malignite kriteri taşıyan 74 olguya operatif laparoskopi veya laparotomi yapıldı ve spesmenler histopatolojik olarak incelendi.

Sonuçlar student T testi ve Mann Whitney U testi ile analiz edildi.

BULGULAR

12/2/1995 - 31/12/1995 tarihleri arasında Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi jinekoloji polikliniğine müracaat eden ve adneksiyal kitle saptanan 107 hastanın 20 sinde malign, 87 sinde benign hastalık saptandı. Malign olgularda ortalama yaş 39.60 ± 14.32 , benign olgularda 36.46 ± 0.1 di. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Olguların genel özellikleri Tablo I' de gösterilmiştir.

Tablo I. Olguların genel özellikleri

	n	Ort	Std dev	Dağılım	n	Ort	Std dev	Dağılım	P
Parite	87	2,45	$\pm 1,94$	0-10	20	2,65	$\pm 2,21$	0-8	A.D
Gravida	87	3,52	$\pm 2,49$	0-11	20	3,45	$\pm 3,12$	0-12	A.D
Yaş	87	36,46	$\pm 0,1$	18-72	20	39,60	$\pm 14,32$	20-65	A.D
Kitle boyutu	87	88,45	$\pm 61,45$	15-350	20	164,75	$\pm 87,03$	41,5-30,5	0,001

Tablo II. Olguların histopatolojik tanıları

Benign n:87	Malign n:20
Klinik izlem n:24	Seröz kist adeno CA n:9
Basit kist n:14	Müsinöz kist adeno CA n:7
Seröz kist n:2	Endometrioid CA n:2
Folikül kisti n:13	Burkitt lenfoma mts. n:1
Lutein kisti n:9	Fusiform H.li mts. n:1
Endometrioma n:14	
Dermoid kist n:2	
Tubeovaryan abse n:2	
Ektopik gebelik n:1	
Tbc salpenjit n:1	

Benign olgularda kitlelerin ortalama boyutu 88.45 ± 61.45 mm, malign olgularda 164.75 ± 87.03 mm olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.001$). Olguların ortalama boyuta göre sensitivitesi %60, spesifitesi %90, pozitif prediktif değer %57, negatif prediktif değer %90 olarak saptandı (Tablo III).

Olguların CA 12-5 seviyeleri benign olgularda ortalama 29.08 ± 31.49 U/ml, malign olgularda 131.70 ± 206.73 U/ml idi. Ortalama serum CA 12-5

değerleri arasında benign ve malign olgular arasında istatistiksel anlamlı fark saptandı (student t testi $p=0.036$, Mann Whitney U testi $p<0.0039$). Spesifite %65, sensitivite %65, pozitif prediktif değer %30, negatif prediktif değer %89 olarak hesaplandı (Tablo IV-V).

Tablo III. Adneksiyal kitlelerin boyuta göre dağılımı ($p<0.001$)

	Malign (n:20)	Benign (n:87)
Ortalama Boyut	$164,75 \pm 87,3$	$88,45 \pm 61,45$
< 10 cm	8 (%40)	79 (%89)
≥ 10 cm	12 (%60)	8 (%11)

TVUS kriteri olarak asit saptanması en anlamlı kriter olarak saptandı. Benign olguların %95,5 inde ($n=83$) asit yokken malign olguların %40'ında ($n=8$) yoktu. Benign olguların %4,5'inde ($n=4$) malign olguların %60'ında ($n=12$) asit saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sensitivite %60, spesifite %95, pozitif prediktif değer %60, negatif prediktif değer %91 olarak bulundu. (Tablo VI)

Tablo IV. CA 12-5 değerlerinin analizi

	n	Ortalama	Std. Dev	Min.	Max.
Benign (n:87)	87	29,08	$\pm 31,49$	3,00	210,00
Malign (n:20)	20	131,7	$\pm 206,73$	1,00	790,00

TVUS de kist cidar yüzeyinin düzensiz olması 2. anlamlı parametre idi. Benign olgularda %87,3 ($n=76$) olgunun, malign olgularda %55 ($n=11$) olgunun cidarı düzenli iken düzensiz yapı benign olguların %12,6'sında ($n=11$), malign olguların %45'inde ($n=9$) saptandı. Sensitivite %30, spesifite %85,

Tablo V. CA12-5 değerlerinin olgulara göre dağılımı

CA 12-5	Benign (n:87)	Malign (n:20)
< 35 U/ml	57 (%62)	7 (%35)
≥ 35 U/ml	30 (%38)	13 (%65)

pozitif prediktif değer %45, negatif prediktif diğer %87 olarak saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ($p<0.001$) (Tablo VI)

Benign olguların %89 ($n=79$), malign olguların %60'ında ($n=12$) unilateralken, malign olguların %40'ında ($n=8$) benign olguların %11'inde ($n=8$) bilateraldi. Spesifite %10, sensitivite %60, pozitif prediktif değer %13, negatif prediktif değer %50 olarak hesaplandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. (Tablo VI). Benign olguların %66'sı ($n=58$), malign olguların %30'u ($n=6$) hipoekojen paternde iken, hiper-mixed-solid patern malign olguların %70'inde ($n=14$), benign olguların %34'ünde ($n=29$) saptandı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$). Sensitivite %45,

Tablo VI. Olguların TVUS bulguları

		Benign (n:87)	Malign (n:20)	P	Sp	Sen	NPD	PPD
Assit	Var	4 (%4,5)	12 (%60)	<0,001	%95	%60	%91	%60
	Yok	83 (%95,5)	8 (%40)					
Kist cidarı	Düzenli	76 (%87,3)	11 (%55)	<0,001	%85	%30	%87	%45
	Düzensiz	11 (%12,6)	9 (%45)					
Ekojenite	Hipo	58 (%66)	6 (%30)	<0,001	%87	%45	%33	%65
	Hiper-mixed	29 (%34)	14 (%70)					
Septa	Var	57 (%65,5)	7 (%35)	AD	%65	%65	%89	%30
	Yok	30 (%34,5)	13 (%65)					
Cidar kalınlığı	< 3mm	74 (%70)	6 (%45)	AD	%85	%30	%93	%51
	≥ 3mm	13 (%30)	14 (%55)					
Bilateralite	Unilateral	79 (%89)	11 (%60)	<0,05	%10	%60	%13	%50
	Bilateral	8 (%11)	8 (%40)					

spesifite %87 , pozitif prediktif değer %65 , negatif prediktif değer %33 olarak bulundu.(Tablo VI) Septa benign olguların %34.5 unda (n=30) , malign olguların %65 inde (n=13) vardı. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p<0.0125). Sensitivite %65, spesivite %65, pozitif prediktif değer %30 , negatif prediktif değer %89 olarak bulundu.(Tablo VI)

Benign olguların %30 unda (n=13), malign olguların %55 inde (n=6) kist cidarı 3mm den kalın bulundu. Fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Sensitivite %30, spesifite %85, pozitif prediktif değer %51, negatif prediktif değer %96 olarak bulundu (Tablo VI).

Bu verilere göre skorlama sistemimizi oluşturduk ve olgularımızı değerlendirdik. Minimum puan 0 , maksimum puan 15 olarak aldık. 2 den az skor alan olguların tümü benign, 11 puan ve üzeri olguların ise tümü maligndi.ROC eğrisine göre optimal skor 7 idi. Toplam skoru 7 olarak aldığımızda sensitivite %80, spesifite %90 , pozitif prediktif değer %64 , negatif prediktif değer %92 olarak bulundu.(Tablo VII)

Eğer sadece asit ve CA 12-5 i dikkate aldığımızda sensitivite %45, spesifite %100 , pozitif prediktif değer %100 , negatif prediktif değer %88 olarak bulundu. (Tablo VII)

Tablo VII. Adneksiyal kitle skorlama tablosu

Skor	Assit	Ortalama Boyut	CA 12-5	Ekojenite	Cidar Yüzeyi
0	Yok	<10 cm	<35 U/ml	Hipoekojen	Düzenli
1					Düzensiz
2				Hiper-mixed -solid	
3			>35 U/ml		
4		≥10 cm			
5	Var				

TARTIŞMA

TVUS de semikistik veya semisolid lezyon ve assit ile birlikte kalın septa ve yüzey papiller çıkıntılar malignensi düşündürülen bulgulardır ^{12,13}. Hermann ve ark. Benign over tümörlerinin %58 inin solid komponent içerdiğini ve bunların %10 nunun over dış yüzeyine papiller büyüme gösterdiğini bildirmişler. Aynı çalışmada asit ve adhezyona uğramış barsak anslarının ileri evre over kanserinin tek USG bulgusu olabileceği belirtilmiştir⁶. Tümör büyüklüğü arttıkça malignite oranı artmaktadır. Paradoks olarak çok büyük over tümörleri genellikle benign kistadenomlardır ¹¹. Over tümörlerinin düzgün yüzeyli, kistik,<10cm ,mobil ve unilateral olması benign olma olasılığını artırır. Granberg ve arkadaşlarının çalışmasına göre uniloküler kistlerde tümör büyüklüğü malignite oranını etkilemez ³. Olgularımızı Sassone kriterlerini modifiye ederek kendi skorlama sistemimiz ile değerlendirdik. Sassone ve arkadaşları yaptıkları skorlamada sensitiviteyi %100, spesiviteyi %83, pozitif prediktif değeri %37, negatif prediktif değeri %100 olarak buldular ². Granberg ve arkadaşları kitleleri uniloküler, uniloküler solid, multiloküler, multiloküler - solid olarak ayırmışlar ve hasta yaşı , tümör büyüklüğü ,kist duvarının papiller yapısı karşılaştırıldığında papiller yapının malignensi için daha tanımlayıcı olduğunu saptamışlardır. Sensitiviteyi %82, spesifiteyi %92, pozitif prediktif değeri %74, negatif prediktif değeri %95 olarak rapor etmişlerdir^{3,4}. Finkler ve arkadaşları TAUS ile kist duvarı, ekojenite, septum varlığı, assit varlığı ve menopoz değerlendirilmiş ve sensitiviteyi %62, spesifiteyi %95, pozitif prediktif değeri %88, negatif prediktif değeri %81 olarak bulmuşlardır⁵. Hermann ve arkadaşları ise tümör büyüklüğü, assit, tümörün internal yapısı kriterlerini almışlar. Olguları tamamen kistik (10cm altı ve üstü), kompleks (septalı,

kistik/solid ağırlıklı), tamamen solid olarak ayırmışlar ve sensitiviteyi %82, spesifiteyi %93, pozitif prediktif değeri %75, negatif prediktif değeri %95 olarak rapor etmişlerdir ⁶.

Oluşturduğumuz skorlama sistemi ile sensitivite %90, spesifite %80, pozitif prediktif değer %64, negatif prediktif değer %92 olarak bulundu. Bulgularımız literatürle uyumlu bulundu. Kullandığımız yöntem ve ele aldığımız kriterler adneksiyal patolojilerin değerlendirilmesinde pratik olarak uygulanabilir ve kolay tanımlanabilir bulgulardır. Toplam skor arttıkça malignite olasılığı yükselir ve bu olgulara yaklaşımda, preop hazırlıkta dikkatli olunmalıdır. Düşük skor alan olgularda operatif laparoskopi uygun yaklaşım olabilmektedir. CA 12-5 değerlerinin maligniteyi saptamadaki sensitivite %57-100 arasında değişmektedir ^{14,15}. Biz çalışmamızda CA 12-5 in sensitivitesini %65, spesifitesini %65, pozitif prediktif değerini %30, negatif prediktif değerini %89 olarak literatürle uyumlu bulduk.

Sonuçta; hastanelerde ve jinekologların ofislerinde yaygın olarak bulunan transvaginal US ve CA 12-5 i kullanarak oluşturduğumuz skorlama sistemi ile adneksiyal kitlelere uygun yaklaşımda bulunulabileceği bu sistemin kolay ve uygulanabilir olduğu kanısına varıldı.

KAYNAKLAR

1. Kolstad P. Carcinoma. in: ovary. In Kolstad P. (ed): Clinical Gynaecologic Oncology. The Norwegian experience. Oslo. Norwegian University press, 1986, 183-201.
2. Timor SM - Tritsch E, Artner A, Westhoff C, Warren W. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: Evaluation of a new scoring system to predict ovarian

malignancy. *Obstet Gynecol*, 1991, 78;70-75.

3. Granberg S, Wikland M, Jansson I. Macroscopic characterization of ovarian tumours and the relation to histological diagnosis: Criteria to be used for ultrasound evaluation. *Gynecol Oncol*, 1989, 35: 139-141.

4. Granberg S, Norström A, Wikland M, Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynaecol Oncol*, 1990 37:224-230

5. Finkler N, Benacerraf B, Lavin P, Wojciechowski C, Knapp R. Comparison of serum CA 12-5, clinical imperssion and utrasound in the preoperative evaluation of ovarian masses. *Obstet Gynaecol*, 1988,72;659-663.

6. Hermann U, Locher G, Goldrith A. Sonographic patterns of ovarian tumors; Prediction of malignancy. *Obstet Gynaecol* 1987, 69;777-781

7. Bast RC, Klug TL, St John et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer *N Eng J Med*, 1983, 309;883-889

8. Oram D, Jacobs I. Improving the prognosis in ovarian cancer . In Studd J (ed): *Progress in Obstetrics and Gynecology*. Edinburg, Churchill Livingstone, 1987; 399-411

9. De Priest PO, van Nagell JR, Gallion H et al. Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women . *Gynaecol Oncol*, 1993, 51;205-209

10. Kuyumcuoğlu U, Güner H, Demirci F, Yıldırım M . Jinekolojik onkolojide tümör belirteçleri. *Jinekoloji Obstetrik Dergisi*, 1993, 3 (2): 91-96

11. Morrow CP. Malignant and borderline epithelial tumors of ovary; Clinical features ,standing, diagnosis, intraoperative assesment and rewiew of management in gynecologic oncology; Coppleson M, 2nd ed. V:2, New York ,Churcill Livingstone, 1992; 889-903

12. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirevic Z. et al. Transvaginal color doppler imaging. *J Clin Ultrasound*, 1990, 18:227-231

13. Ovadia F, Goodman T et al. Ovarian masses in postmenopausal women. *Int J Gynaecol Obstet*, 1992, 39:35-40

14. Malkasian GB, Knapp RC, Levin T et al. Preoperative evaluation of serum CA 12-5 in premeopausal and postmenopausal patients with pelvic masses; Discrimination of benign from malignant disease. *Am J Obstet Gyneacol*, 1988, 158;341-346

15. Pastner M, Mann WY. The value of preoperative CA 125 levels in patients with pelvic masses: *Obstet Gynaecol*. 1988, 159:183-189