

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

PELVİK KİTLESİ OLAN KADINLARDA
SERUM CA 125 VE HE 4 DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Koray ASLAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Anıl ONAN

ANKARA
KASIM 2013

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

PELVİK KİTLESİ OLAN KADINLARDA
SERUM CA 125 VE HE 4 DÜZEYİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. Koray ASLAN

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Anıl ONAN

ANKARA
KASIM 2013

TEŞEKKÜR

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim süresince bana yol gösteren ve eğitimimde katkısı bulunan tüm hocalarıma, tezimin hazırlanma sürecinde yardımlarını esirgemeyen Anabilim Dalı Başkanı ve tez danışmanım Prof. Dr. M. Anıl ONAN' a, yardımlarından dolayı Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Neslihan BUKAN ve Öğr. Gör. Dr. Canan DEMİRTAŞ' a, tezimin istatistiksel analizindeki yardımlarından dolayı Prof. Dr. Mehmet ERDEM' e, eğitimim boyunca beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm değerli araştırma görevlisi arkadaşlarıma, tüm Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı çalışanlarına, her zaman yanımda olan ve yetişmemde büyük fedakarlıklar gösteren aileme ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Koray Aslan

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
TABLolar DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi

1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Embriyoloji	3
2.2. Anatomi	4
2.3. Histoloji-Fizyoloji	4
2.5. Benign Over Tümörleri	6
2.5.1. Neoplastik olmayan over kitleleri	8
2.5.2. Benign over neoplazileri	11
2.6. Over kanseri	13
2.6.1. Epidemiyoloji ve İnsidans	14
2.6.2. Risk Faktörleri	16
2.6.3.Belirtiler, Bulgular	18
2.6.3 Tarama ve Tanı yöntemleri	19
2.6.4. Evreleme ve Tedavi	29

3. GEREÇ VE YÖNTEM	33
3.1. Çalışma popülasyonu	33
3.2. Çalışma düzeni	33
3.3. Tümör belirteci ölçümleri	34
3.4. Görüntüleme skoru	35
3.5. İstatiksel değerlendirme	35

4. BULGULAR	37
6. SONUÇLAR	57
7. KAYNAKLAR	58
8. ÖZET	72
9. SUMMARY	73
10. EKLER	74
11.ÖZGEÇMİŞ	76

KISALTMALAR

USG	: Ultrasonografi
CA 125	: Kanser antijeni 125
HE 4	: Human epididimal protein 4
BT	: Bilgisayarlı tomografi
MR	: Manyetik rezonans
FSH	: Folikül stimule edici hormon
LH	: Luteinize edici hormon
β-hCG	: İnsan koryonik gonadotropini
PKO	: Polikistik over
IVF	: İn vitro fertilizasyon
BRCA	: Meme kanseri antijeni
OKS	: Oral kontraseptif
IOTA	: International Ovarian Tumor Analysis
CEA	: Karsinoembiryonik antijen
AFP	: Alfa-fetoprotein
LDH	: Laktat dehidrojenaz
PPD	: Pozitif prediktif değer
RMI	: Risk of malignancy index
ROMA	: Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Benign over kitlelerinin sınıflandırılması	7
Tablo 2. Malign over kitlelerinin histopatolojik sınıflandırılması	15
Tablo 3. Over kanserinde tümör belirteçleri	23
Tablo 4. Over kanseri FIGO evrelemesi	30
Tablo 5. Over kanserinde FIGO evrelerine göre 5 yıllık sağ kalım	31
Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların menapoz durumlarına ve histopatolojik tanılarına göre dağılımı	37
Tablo 8. Over kanserlerinin histopatolojik tiplerine göre dağılımı	38
Tablo 9. Over kanserlerinin FIGO evrelerine göre dağılımı	38
Tablo 10. Benign ve malign kitle saptanan hastaların yaş ve menapoz durumunun karşılaştırılması	39
Tablo 11. Benign ve malign kitle saptanan hastaların CA 125 düzeyleri, HE 4 düzeyleri, görüntüleme skoru ve görüntüleme morfolojisi açısından karşılaştırılması	41
Tablo 12. Hastalarda görüntüleme skoru ile preoperatif CA 125 ve HE 4 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi	41
Tablo 13. Tanı gruplarının yaş ve menapoz durumu açısından karşılaştırılması	42
Tablo 14. Tanı gruplarının görüntüleme skoru, CA 125 ve HE 4 düzeyleri açısından karşılaştırılması	43
Tablo 15. CA 125 eşik değerleri	46
Tablo 16. HE 4 eşik değerleri	47

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Over tümörlerinin kaynağı	14
Şekil 2. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif görüntüleme skoru ile ilişkisi.	43
Şekil 3. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif CA 125 düzeyi ile karşılaştırılması	44
Şekil 4. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif HE 4 düzeyi ile karşılaştırılması	45
Şekil 5. CA 125 düzeyi ile malignite ilişkisi	46
Şekil 6. HE 4 düzeyi ile malignite ilişkisi	47
Şekil 7. Görüntüleme skoru ile malignite ilişkisi	48

1.GİRİŞ

Ovaryen kitleler jinekolojide sık rastlanan sorunlardandır. Herhangi bir yakınması olmayan kadınlarda prevelansı yaklaşık % 7 kadardır[1][2]. Bu kitleler sıklıkla benign olmakla birlikte malignite ihtimali çoğu zaman dışlanamadığı için takipleri zordur. Kadınların ömürleri boyunca %5 ile %10'una over neoplazisi şüphesi ile cerrahi uygulanmakta, opere edilen hastaların %13 ile %21'inde over malignitesi saptanmaktadır[3].

Over kanseri, over malignitelerinin yaklaşık % 90'ını oluşturmaktadır [3][4]. Kadın genital sistemi kanserleri arasında en sık ölümle sonuçlanan kanser tipidir[5]. Ortalama 63 yaşında görülmekte olup yaşla insidansı artmaktadır. Hastalık sıklıkla ileri evrelere kadar asemptomatik seyretmekte[6], bu durum hastaların büyük bölümünün ileri evrede tanı almasına yol açmaktadır. Hastalık evre IA'da (hastalık tek overe sınırlı) saptanırsa 5 yıllık sağkalım % 90'a yakınken, evre IV'te 5 yıllık sağkalım % 10 kadardır[7][8]. Erken evre over kanserinin prognozunun iyi olması hastalığı erken evrede yakalama çabalarını beraberinde getirmiş, gereksiz cerrahi girişimler sonucunda oluşan morbidite ve mortalite önemli bir sorun olarak ortaya çıkmıştır.

Ovaryen kitlelerin ayırıcı tanısında sık kullanılan yöntemlerin başında pelvik ultrasonografi (USG) gelir. USG ile kitlenin boyutları, morfolojisi, assit varlığı gibi birçok özelliği belirlenebilmektedir. Bu özellikler birlikte değerlendirildiğinde kitlenin malignite potansiyeli hakkında fikir sahibi olunabilmektedir. Yapılan çalışmada USG'nin, over malignitesini saptamada

duyarlılığı %89, özgüllüğü %73 olarak belirlenmiştir[9]. Ultrasonografik bulgular ışığında bir over kanserini yakalamak için 11 hastanın opere edilmesi gerektiği hesaplanmıştır [10].

Over kitlelerinin ayırıcı tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntem tümör belirteçleridir. Over kanseri için en iyi tanımlanmış tümör belirteci kanser antijeni 125'tir (CA 125). Eşik değer 30 U/ml olarak alındığında CA 125'in over kanseri tanısı koymada duyarlılığı % 81 ve özgüllüğü % 75 olarak bulunmuştur[11]. USG ile CA 125 birlikte kullanıldığında testin duyarlılık ve özgüllüğü artmaktadır[11]. CA 125 over kanserinin yanı sıra endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, uterin leiomyom gibi benign pelvik patolojilerde de artmaktadır [12]. Bu durum daha özgül yeni tümör belirteçlerine ihtiyaç duyulmasına yol açmıştır.

Ovaryen kitlelerin ayırıcı tanısında Human Epididimal Protein 4 (HE 4) son yıllarda yoğun olarak araştırılan bir tümör belirtecidir. HE 4 ilk olarak distal epididimde izole edilen bir proteaz inhibitörüdür[13]. Moore ve ark. tarafından yapılan birçok tümör belirtecinin karşılaştırıldığı çalışmada over kanserini saptamada aralarında CA 125'in de bulunduğu diğer tümör belirteçlerine göre daha duyarlı olarak bulunmuştur[14].

Ovaryen kitle saptanan hastaların ayırıcı tanısında görüntüleme yöntemleri (USG, Bilgisayarlı Tomografi (BT), Manyetik Rezonans (MR) ve CA 125 rutin olarak kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı over kitlesi saptanıp opere edilen hastalarda CA 125 ve görüntüleme yöntemlerinin yanı sıra preoperatif serum HE 4 düzeyinin tanıyı öngörmedeki değerini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Embriyoloji

Embriyonun genetik cinsiyeti, sperme bağılı olarak fertilizasyon sırasında bellirlenir. Buna karşın morfolojik cinsiyet özellikleri 7.haftaya kadar gelişmeye başlamaz. Bu nedenle erken dönemde her iki cinste de genital sistem benzerdir. Gonadlar (over ve testisler) posterior abdominal duvarı döşeyen mezoderm, altındaki mezenkimal doku ve primordial germ hücrelerinden meydana gelir. Fertilizasyondan 5 hafta sonra mezonefrozun medialinde bulunan mezotel ve altındaki mezenkimin kalınlaşması, genital kabarıntı adı verilen yapının oluşumuna neden olur. Sonrasında mezenkimin altında,epitelyal gonadal kordlar (pre-granuloza hücreleri) oluşur. Embriyonik gelişimin 5. ve 6. haftasında primordial germ hücreleri, yolk sak endoderminden gonadlara göç eder. Germ hücreleri mitoz ile hızla çoğalarak, gebeliğin 16-20. Haftalarda 6-7 milyon oogonyumu oluşturur[15]. Gebeliğin 12. haftasından başlayarak oogonyumlar ilk mayotik bölünmeye girip profaz evresinde durduklarında oositlere dönüşürler[16].

Gestasyonun 18-20. haftasında birinci mayozun profaz evresinde duraksamış oosit, bazal membran etrafında dizilmiş öncül granuloza hücreleri tarafından çevrelenerek primordial folikülü meydana getirir. Prenatal dönemde bu oositlerin büyük kısmı atreziye uğrar [17][18].

2.2.Anatomi

Overler, infundibulopelvik ligament ile pelvik yan duvara ve utero-ovaryen ligament ile uterusu tutunan bir çift gonodal yapıdır. Her iki over inferior kısmından ligamentum latuma bağlıdır. Normal bir overin boyutu değişken olmakla birlikte yaklaşık 5x3x3 cm ölçülerindedir[19].

Over korteks ve medulladan oluşmuş olup, mezoovaryumda ki peritonla devamlılık gösteren kuboidal-kolumnar epitel ile örtülüdür. Kortekste stroma ve çeşitli evrelerdeki foliküller bulunur. Medulla primer olarak fibromusküler doku ve kan damarlarından oluşur[19].

Aortun bir dalı olan ovaryen arter, uterin arter ile anastamoz yaparak overin arteriyal kanlanmasını sağlar. Overin venleri arterlerini takip ederek ovaryen veni oluşturur. Sağ ovaryen ven vena cava inferiora, sol ovaryen ven sol renal vene dökülür. Lenfatik damarlar ovaryen kan damarlarını izler, tuba uterina ve fundus lenfatikleri ile birleşerek paraaortik lumbar lenf nodlarına drene olur[20].

2.3.Histoloji-Fizyoloji

Overlerin yüzeyi germinal epitel adı verilen skuamoz veya küboidal epitel ile örtülüdür. Germinal epitel tabakasının altında bağ dokusundan oluşan tunika albuginea yer alır. Tunika albugineanın altında ise overyan korteks bulunur. Korteks ovaryen folikülleri ve oositleri içerir. Foliküller stroma adı verilen bağ dokusu içinde bulunur. Overin iç kısımda, kan damarlarından ve bağ dokudan zengin medullar bölge yer alır.

Fetal hayat sırasında ortaya çıkan primordiyal folikül, primer oositin tek sıra granuloza hücreleri ile çevrelenmesi sonucunda oluşur. Puberteden itibaren primordiyal foliküllerin bir kısmı foliküler büyüme adı verilen bir sürece girerler. Foliküler büyüme, folikül stimüle edici hormon (FSH) adı verilen hipofizden salınan bir hormon tarafından uyarılır. FSH etkisi ile oosit büyür, granuloza hücreleri mitozla bölünerek overin etrafındaki tek tabaka küboidal hücreleri oluşturur. Bu oluşan yapıya primer folikül adı verilir. Granuloza hücreleri çoğalmaya devam eder ve çok katlı bir hal alarak preantral folikülü oluşturur. Bu evrede oosit tarafından zona pellusida sentezlenir ve overin etrafını sarar. Granuloza hücrelerindeki büyüme ve çoğalmaya bağlı olarak folikül kortikal alanın daha derin kısımlarına taşınır. Folikül sıvısı adı verilen bir sıvı granuloza hücreleri arasında birikmeye başlar. Bu sıvının bulunduğu alan ve granuloza hücreleri organize olarak antrum adı verilen içi foliküler sıvı dolu bir boşluk oluşturur. Bu evredeki foliküller, antral folikül adını alır. Antral folikülün etrafında bulunan stroma hücreleri ve fibroblastlar, teka hücrelerini oluştururlar. Teka hücreleri daha sonra teka interna ve teka eksterna olmak üzere farklılaşır. Bu hücreler androstenedion ve testosteron sentezleyip, granuloza hücrelerine taşırlar. Granuloza hücreleri FSH etkisi altında aromataz adlı enzim sentezler ve bu enzim androstenedionu ve testosteronu sırasıyla östron ve östradiole dönüştürür.

Her menstürel döngüde bir folikül diğerlerinden daha fazla büyüyerek preovulatar folikülü oluşturur. Diğer foliküller ise atreziye uğrarlar. Menstürel döngünün yaklaşık 14. gününde yüksek östrojen seviyelerine cevap olarak luteinize edici hormon (LH) artışı oluşur. LH artışı etkisi ile overlerde kan akımı,

prostoglandin, histamin ve kollejenazların lokal salınımı artar. Bu enzimlerin etkisi ile folikül duvarında bir alan zayıflar. Foliküler sıvının basıncı ve düz kasların kasılması sonucunda bu zayıf alan rüptüre olur ve ovulasyon oluşur. Ovulasyondan sonra, granuloza hücreleri ve teka interna hücreleri korpus luteum adı verilen geçici endokrin organı oluştururlar. LH etkisi altında korpus luteum östrojen ve progesteron salgılanır. Ovulasyondan 10-12 gün sonra gebelik oluşmazsa korpus luteum apoptosis yolu ile dejenere olur[21].

2.5.Benign Over Tümörleri

Adneksial kitle saptanan hastalarda, kitlenin malign veya benign potansiyelinin belirlenmesi en önemli hedeftir. Bu doğrultuda hasta medikal öykü, fizik muayene, görüntüleme yöntemleri ve tümör belirteçleri ile değerlendirilmelidir. Malignite potansiyeli hakkında fikir sahibi olunduktan sonra hastanın yönetimine; hastanın yaşı, menapoz durumu, klinik bulgular ve hastanın beklentileri doğrultusunda karar verilir[3]. Benign over kistlerinin sınıflandırılması tablo 1’de gösterilmiştir.

Tablo 1. Benign over kitlelerinin sınıflandırılması[22]

Benign over kitleleri		
Neoplastik olmayan kitleler	Fonksiyonel kistler	*Folikül Kisti *Korpus luteum kisti *Teka Lutein Kisti
	Hiperplaziler	*Polikistik Over *Hipertekosis *Gebelik Luteoması
	Diğer	*Endometriosis *Tubo Ovaryan Abse *Germinal inklüzyon Kistleri *Ektopik Gebelik *Paraovaryan Kistler *Peritoneal inklüzyonlar
Neoplastik kitleler	*Germ Hücreli Tümörler - Benign (Matür) Kistik Teratom - Diğer *Epitelyal Tümörler - Seröz Kistadenom - Müsinöz Kistadenom - Endometriyoid Tümör - Berrak Hücreli (=Clear Cell, Mezonefroid) Tümör - Transisyonel Hücreli (Brenner) Tümör - Kistadenofibrom * Seks Kord-Stroma Kaynaklı Tümörler - Fibrom - Tekom - Hilus Hücreli Tümör *Mikst Tümör	

2.5.1.Neoplastik olmayan over kitleleri

2.5.1.1.Fonksiyonel kistler

Overin benign neoplastik olmayan kitleleri arasında en sık fonksiyonel over kistlerine rastlanmaktadır[23]. Bu grupta folikül kisti, korpus luteum kisti ve teka-lutein kisti bulunmaktadır.

Folikül kisti

Normal bir ovulatuvar menstürel döngüde, foliküller gelişir ve rüptüre olarak matür oosit oluşumuna sebep olurlar. FSH'nın aşırı uyarıcı etkisi ve preovulatuvar dönemde ovulasyonu sağlayacak ani LH artışının olmaması sonucunda foliküller rüptüre olmayıp folikül kistlerini meydana getirirler[24]. Folikül kistleri genellikle asemptomatiktirler ve nadiren 10 cm den daha büyük çapa ulaşırlar. Folikül kistini çevreleyen granüloza hücrelerinin fazla miktarda östrojen salgılaması sonucunda, menstürel düzensizlik ve anormal uterin kanama meydana gelebilir[24]. Folikül kistleri USG de ince duvarlı, uniloküler ve hipoekoik olarak görülürler. Genellikle tedaviye gerek olmadan kendiliğinden kaybolurlar. Fonksiyonel kistlerin tedavisinde oral kontraseptiflerin etkinliği gösterilememiştir [25].

Korpus luteum kisti

Ovulasyondan hemen sonra artmış LH'nın foliküllerdeki LH reseptörlerini etkilemesine bağlı olarak, folikül korpus luteuma dönüşür. Gebelik oluşmayan sikluslarda korpus luteum 10-12 gün sonra dejenere olur[21]. Gebelik oluşursa

korpus luteum ilk trimester boyunca hormon salgılamaya devam eder. Boyut olarak gebeliğin 5. ve 9. Haftaları arasında ortalama 17 mm olarak varlığını sürdürür, sonrasında zamanla kaybolur[26]. Korpus luteum kistinin içerisine kanama olup kistin boyutunu büyütebilir. Bu durumda kist hemorajik korpus luteum kisti adını alır.

Klinik olarak korpus luteum kistleri tek taraflı, künt vasıfta pelvik ağrıya sebep olabilirler. Bu kistlerde üretilen progesteron miktarına bağlı olarak menstürel düzensizlik oluşabilir. Nadir olarak hemorajik korpus luteum kistleri hemoperitona yol açarak akut batına sebep olabilirler [24]. Tanısı USG ile konulur, kistin içerisindeki pıhtı miktarına bağlı olarak çeşitli ekojenik görüntüler oluşturabilir.

Teka lutein kisti

Teka-lutein kistleri nadir görülen fonksiyonel over kistleridir. Yüksek β -hCG konsantrasyonları veya β -hCG'ye overlerin aşırı yanıtı sonucunda oluştuğu öne sürülmektedir. Genellikle β -hCG değerlerinin beklenenden yüksek olduğu gestasyonel trofoblastik hastalıklar ve çoğul gebeliklerde görülür. Hastalar over torsiyonu veya kistin boyutuna bağlı olarak pelvik ağrı şikayeti ile başvurabilirler. Komplike olmayan olgularda konservatif tedavi tercih edilir[27].

2.5.1.2.Hiperplaziler

Polikistik over sendromu klasik olarak obezite, anovulatuvar sikluslar ve kıllanma artışına yol açan bir hastalıktır. Hastalar USG ile değerlendirildiğinde overlerde çok sayıda kistik yapı saptanabilir. Bu görüntüye polikistik over (PKO)

adı verilir. USG ile Rotterdam kriterleri kullanılarak PKO tanımlanabilir. Overlerin her birinde 2 ile 9 mm çapında 12 veya daha fazla folikül bulunmasını ve over hacminin normalden büyük olması tanı için yeterlidir[28].

Hipertekozis overin stromasında bulunan teka hücrelerinin hiperplaziye uğraması ve hormon salgılayan luteinize hücrelere dönüşmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Hastalar sıklıkla akne ve hirsütizm şikayeti ile başvururlar. Bilateral overler solid ve büyük olarak görünürler[29][30].

2.5.1.3.Endometrioma

Ektopik endometrial dokunun overlere yerleşerek oluşturdukları kistik yapıya endometrioma adı verilir. Sigmoid kolonun anatomik pozisyonu nedeni ile sıklıkla sol overde oluşurlar[31]. Kistin içerisinde koyu renkli katran benzeri bir sıvı bulunur, bu nedenle bu kistlere çikolata kisti de denir. Eşlik eden endometriozis ile birlikte disparoni, dismenore, kronik pelvik ağrı ve subfertiliteye sebep olabilir. Endometriomalar % 50 oranında bilateral olarak görülebilir, 15 cm ye kadar değişen çaplarda olabilirler[32].

Endometrioma tanısında ve takibinde ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemi USG'dir. Transvajinal USG ovaryen endometriomayı diğer over kistlerinden ayırt etmede %83 duyarlılık ve %89 özgüllüğe sahiptir[33]. Kistin sonografik görüntüsü anekoik kistten, solid görünümlü kiste kadar değişken olabilir. Kist uniloküle veya septalı görünümde olabilir. CA 125, epitelyal over kanserinin tanı ve takibinden kullanılan bir tümör belirtecidir. Endometriozis

olgularında da serum CA 125 düzeyleri yükselebilir ancak endometriozis tanısında kullanımı duyarlılığının düşük olması sebebi ile sınırlıdır[34].

Endometriomanın tedavisinde, uzun dönem rahatlama ve hayat kalitesi açısından bakıldığında cerrahi tedavinin medikal tedaviye üstünlüğünü gösterecek yeterli kanıt yoktur. Semptomatik hastalarda tedavi hastanın yaşına, fertilité arzusuna, önceki cerrahiye, medikal tedavinin uzun dönem sonuçlarına göre planlanır. İnfertil hastalarda İn vitro fertilizasyon (IVF) öncesi laparoskopik ovaryen endometrioma eksizyonu over yanıtı ve gebelik oranları açısından fark oluşturmaz. Büyük endometriomalarda ve 40 yaşından büyük hastalarda olası maligniteyi atlamamak amacı ile cerrahi tedavi önerilmelidir[32].

2.5.2.Benign over neoplazileri

2.5.2.1.Epityal over neoplazileri

Seröz kistadenom ve müsinöz kistadenom, benign over neoplazilerinin önemli bir kısmını oluşturur. Seröz kistadenomlar USG’de sıklıkla multilobüle olarak görünürler, bazen papiller yapılar içerebilirler. Yüzey epiteli, kist oluşumuna neden olan seröz bir sıvı salgılar. Musinöz kistadenomlar seröz kistadenomlara göre daha büyük çaplara ulaşabilirler. Mukoid bir sıvı salgırlar, tipik olarak lobüle ve düzgün yüzeylidirler. Musinöz kist adenomlar %10 oranında bilateral olarak görülürler[35].

Transizyonel hücreli (brenner) tümörleri nadir görülürler ve genellikle benigndir. Gri-beyaz renkte, küçük, solid, unilateral tümörlerdir[24]. Bu tümörler saptandığında cerrahi eksizyon gereklidir ve tedavi edicidir.

2.5.2.2. Germ hücreli over neoplazileri

Matür kistik teratom (dermoid kist), 20 ve 30 yaş arasındaki kadınlarda en sık görülen benign over tümörüdür. Dermoid kist %10-%17 oranında bilateral olarak görülür[36]. Histopatolojik olarak ektoderm, mezoderm ve endodermden köken alan matür dokulardan oluşmaktadır. Makroskopik olarak saç, kıl ve sebese dokular içeren multilobüle bir kist görünümündedirler.

Genellikle asemptomatiktir fakat kitlenin büyüklüğüne bağlı olarak bulgu verebilirler. Tanı USG ile konulabilir fakat gerekli görüldüğü takdirde MR tanıda %100'e yakın bir duyarlılığa sahiptir[37]. Dermoid kist bulunan overde torsiyon (%3,5-%11) sık görülebilecek bir komplikasyondur[24]. Nadir olarak kist rüptüre olarak akut karın ve şok tablosuna yol açabilir. Dermoid kist benign bir tümör olmasına karşın %0,1-1,4 oranında malign dönüşüm görülebilir. Tanı konulduktan sonra dermoid kist cerrahi olarak eksize edilmelidir. Böylece kistin yol açabileceği torsiyon, rüptür ve malign dönüşüm gibi durumların önüne geçilmiş olur.

Struma ovarii, baskın olarak tiroid dokusundan oluşan monodermal bir teratomdur. Sıklıkla 50 yaşından sonra görülür. Hastalar sıklıkla pelvik kitle, pelvik ağrı, assit ve hipertiroidi ile başvururlar. Tanı genellikle tümörün cerrahi rezeksiyonu sonrası konulur. Tiroid kanseri histolojik özellikleri hastaların %5-37'sinde görülebilir[38].

2.5.2.3. Stromal hücreli over neoplazileri

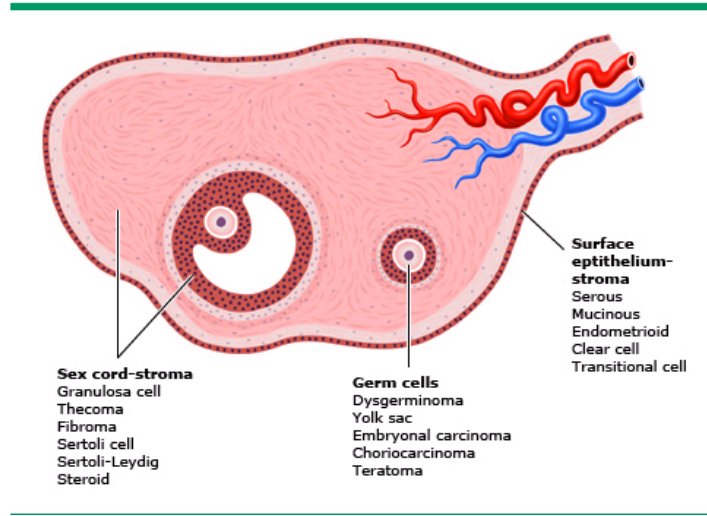
Tekomalar, teka hücreleri, lutein hücreleri ve fibroblastlara benzer hücrelerden oluşan stromal tümörlerdir. Tipik olarak unilateral solid kitlelerdir[39]. Tekomalar östrojen üreterek, postmenapozal hastaların % 20'sinde eş zamanlı endometrium kanserine yol açabilirler[40]. Hastalar sıklıkla östrojen üretimine bağlı anormal uterin kanama ile başvururlar. USG de sıklıkla non-spesifik overyan kitle saptanır. Tedavisi cerrahi olarak tümörün çıkarılmasıdır. Operasyondan önce, eş zamanlı endometrial patolojiyi dışlamak amacı ile endometrial örnekleme yapılmalıdır.

Fibromalar en sık görülen seks kord-stromal tümörlerdir. Genellikle postmenapozal hastalarda görülen, unilateral, benign solid kitlelerdir. Hormonal olarak aktif değildirler. Tekoma, Meigs ve Gorlin sendromu olarak tanımlanan iki klinik sendrom ile ilişkilidir. Meigs sendromu asit, plevral efüzyon ve ovaryen kitle ile tanımlanır. Meigs sendromunda normalden yüksek CA 125 değerleri beklenir[41]. Gorlin sendromu; basal hücreli karsinom, odontojenik keratosit, beyin neoplazileri, over de fibroma ile ilişkili sendromdur. Ovaryen fibromanın tedavisi, unilateral ooferektomi veya kistektomidir.

2.6.Over kanseri

Over kanseri, jinekolojik maligniteler arasında en önemli mortalite sebebidir. Amerikan kanser derneği verilerine göre 2012 yılında 22.280 yeni over kanseri tespit edilmiş, hastalığa bağlı 15.500 ölüm saptanmıştır[5]. Over malignitelerinin büyük kısmı (%90) epitelyal hücrelerden kaynaklanır[3][4].

Overde malignite kaynağı olabilecek diğer hücre grupları, seks kord stroma hücreleri ve germ hücreleridir (Şekil 1). Over malignitelerinin histopatolojik sınıflandırılması tablo 2 de gösterilmiştir.



Şekil 1.Over tümörlerinin kaynağı

2.6.1.Epidemiyoloji ve İnsidans

Over kanseri kadınlarda görülen en sık 5'inci kanser olup kanser ölümlerinde 4'üncü sırada yer almaktadır[7]. Bir kadının hayatı boyunca over kanserine yakalanma riski %1 ile %1,5 arasında değişirken, over kanserinden hayatını kaybetme riski %0,5 kadardır[42].

Epitelyal over kanseri genellikle perimenapozal ve postmenapozal dönemde görülür. 20 yaşından küçük hastalarda saptanan over malignitelerinin %1 kadarını epitelyal over kanseri oluşturur[43]. Over kanseri tanısı alan hastaların median yaşı 63 olup yaşla birlikte görülme sıklığı artar[44]. Over

kanseri en sık 75-79 yaş grubunda(54/100000) görülür[7]. Sıklıkla sporadiktir, ailesel over kanserleri tüm over kanserlerinin %5 ile %10'unu oluşturur[43].

Tablo 2. Malign over kitlelerinin histopatolojik sınıflandırılması[45]

Malign Ovaryan Kitleler	
Epitelyal Tümörler	Seröz Müsinöz Endometriyoid Berrak Hücreli (Clear cell) Transisyonel Hücreli (Brenner) Mikst İndiferansiye
Germ Hücreli Tümörle	Disgerminom Endodermal Sinus Tümörü Teratom * immatür * matür * özelleşmiş (Struma Ovarii, Karsinoid vs..) Embriyonel Karsinom Poliembriyom Koryokarsinom Gonadoblastom Mikst Germ Hücreli
Seks Kord-Stromal Tümörler	Granuloza Hücreli Sertoli-Leydig Hücreli Gynandroblastom
Metastatik Over Tümörleri	

2.6.2.Risk Faktörleri

Over kanserinin en önemli risk faktörü pozitif aile öyküsüdür. Aile öyküsü olan hastaların hayat boyunca over kanserine yakalanma riski %9,4 olarak hesaplanmıştır[43]. Ailesel over kanserleri sporadik over kanserlerinden 10 yaş daha erken görülür. Ailesel over kanserleri üç gruba ayrılır:

- Bölge özgün ailevi over kanseri
- Meme-over kanseri sendromu
- Herediter nonpoliposis kolorektal kanser sendromu

Ailesel over kanserlerinin büyük çoğunluğu BRCA genlerindeki mutasyon sonucunda meydana gelirler. Bu vakaların üçte ikisi BRCA-1 mutasyonu sonucunda oluşur. BRCA-1 ve BRCA-2 genlerinde çoklu polimorfizm gösteren 400'den fazla mutasyon tespit edilmiştir. Bu durum mutasyon olan hastalarda over kanseri riskini tahmin etmeyi zorlaştırmaktadır. Bu konuda daha fazla çalışma yapıldıkça mutasyona sahip bireylerdeki over kanseri riskinin daha önce tahmin edilenden düşük olduğu ortaya çıkmıştır (%65 ten %20'ye gerilemiştir)[3].

Erken menarş over kanseri gelişimi için risk faktörü olarak gösterilse de çalışmaların hepsi bunu doğrulamamaktadır. Fakat ileri yaşta menapoza girmek over kanseri açısından hafif risk artışı oluşturmaktadır[46]. Nulliparite diğer bir önemli risk faktörüdür. Her bir gebeliğin over kanseri gelişme riskini % 10 azalttığı tahmin edilmektedir[7]. İnfertilite over kanseri riskinde iki kat artışa yol açar. İnfertilite tedavisinde kullanılan ilaçların over kanseri üzerine etkisi

tartışmalıdır. Fakat fertil hastalarda olduğu gibi infertil hastalarda da canlı doğumla sonuçlanan bir gebelik over kanseri gelişme riskini azaltmaktadır[47].

Oral kontraseptif ilaç kullanımı (OKS) over kanseri gelişme riskini azaltmaktadır. 5 yıl ve üzerinde oral kontraseptif kullanan kadınlarda over kanseri gelişme riski %50 oranında azalmaktadır[48]. Over kanserinden koruyucu etkileri ilacın bırakılmasından sonra 20 yıldan fazla sürebilmektedir. OKS ve paritenin benzer şekilde over kanserinden koruduğu öne sürülmüştür [47]. Bu etkinin nasıl gerçekleştiği tam olarak bilinmemektedir. Aralıksız ovulasyon sonucu oluşan over epiteli yüzey hasarına eşlik eden hormonal faktörlerin over kanseri etiyojisinde yer alabileceği öne sürülmüştür[49]. Paritenin ve OKS kullanımının ovulasyonu baskılayarak riski azalttığı düşünülmektedir. Laktasyonunda benzer yolla over kanseri gelişme riskini azalttığı düşünülmektedir. Ortalama 9 ay emziren kadınlarda, hiç emzirmeyen kadınlara göre over kanseri görülme riskinde istatistiksel olarak anlamlı olmayan bir azalma saptanmıştır. 18 ay ve üzerinde emzirme ise istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde over kanseri riskini azaltır[50].

Over yüzey epiteli üzerinde gonadotropin, estrogen, progesteron, androjen gibi birçok hormon reseptörü yer alır. Bu hormonların doğrudan over yüzey epiteli üzerine biyolojik etkileri bulunmaktadır. Gonadotropin hormonların sekresyonundaki artışın over epitelini uyararak malign transformasyona yol açtığı öne sürülmüştür. Fakat serum gonadotropin seviyeleri yüksekliği ile over kanseri arasındaki ilişki tam olarak gösterilememiştir[51]. OKS'nin ovulasyonu engelleyerek over kanseri riskini azalttığı görüşü yaygındır. Bunun yanında

OKS’de bulunan progesteronun hayvan çalışmalarında overde apoptosisi arttırarak over kanseri riskini azalttığı gösterilmiştir[52]. Hormon replasman tedavisi olarak yalnızca estrojen kullanımının ise progesteronun aksine over kanseri riskini arttırdığı ne srlmştir[53].

Çevresel faktörlerin over kanseri etiyolojisinde yer aldığına yönelik çeşitli epidemiyolojik veriler vardır. Gelişmiş ülkelerde over kanserinin daha sık görülmesi endüstriyel maddelerin etiyolojide rolü olabileceğini düşündürmektedir. Bazı kanserojenlerin asenden yolla overe ulaşıp kansere yol açtığı dşnlmektedir. Tubal ligasyon ve histerektomi yapılmış kadınlarda over kanserinin daha az görülmesi bu hipotezi desteklemektedir[54]. Genital pudra kullanılan kadınlarda over kanserinin daha sık görülmesi bu hipotezi destekleyen diğer bir bulgudur [55]. Çevresel faktörlerin yanı sıra yaşam tarzının da over kanseri etiyolojisinde rolü olabilir. Obezitenin over kanserinde risk artışı ile ilişkili olduğu dşnlmektedir. Beslenme alışkanlıkları, egzersiz ve sigara kullanımı ile over kanseri arasında doğrudan bir ilişki gösterilememiştir[47].

2.6.3.Belirtiler, Bulgular

Over kanserinin erken evrede belirti vermemesi sebebi ile hastaların önemli bir kısmı ileri evrede tanı alır. Buna karşın müphem belirti ve bulgular tanıdan aylar önce ortaya çıkabilir ve genellikle hasta tarafından sindirim problemi olarak algılanır. Over kanseri tanısı almış hastalar değerlendirildiğinde, % 95’in de tanı anından önce belirti olduğu saptanmıştır. Hastaların % 77’sinde abdominal, % 70’ inde gastrointestinal, % 58’inde ağrı, % 50’sinde yapısal, %

34'sında üriner ve % 26'sında pelvik belirtilere rastlanmıştır. Evre 1-2 olan hastaların % 11'i ve evre 3-4 olan hastaların % 3'ü tanı öncesinde herhangi bir belirti hissetmemiştir[56]. Over kanseri tanısı alan hastalarda belirtilerin, kontrol grubuna göre daha sık, daha şiddetli ve daha kısa süreli olduğu gösterilmiştir[57]. Belirtilerin süresi hastaların % 30'unda 2 aydan kısa, % 35 inde 3-6 ay, % 20'sinde 7-12 ay ve % 15' inde 12 aydan daha uzun olarak saptanmıştır[56].

Over kanseri açısından şüpheli belirtilerle başvuran hastalara dikkatli bir fizik muayene yapılmalıdır. Bu hastalar over kanseri bulguları olan adneksiyal kitle, abdominal asit, omental kek sonucu oluşabilecek üst abdomen kitlesi, plevral efüzyon, kasık ve supraklavikular lenf nodu açısından dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir.

2.6.3 Tarama ve Tanı yöntemleri

Evre IA over kanserinde 5 yıllık yaşam şansı % 87,8 iken, evre IV 'te % 18 düşmektedir[7]. Erken tanı alan hastalarda yaşam süresi daha uzun olmaktadır. Buna karşın over kanserine ait belirti ve bulguların müphem olması nedeni ile hastalar sıklıkla ileri evrede tanı almaktadırlar. Hastaların daha erken tanı alması amacı ile bazı yöntemler kullanılmaktadır. Sık kullanılan tanı ve tarama yöntemleri pelvik görüntüleme (USG, MR, BT) ve tümör belirteçleridir. Fakat bu yöntemler sadece tanıya yardımcı olmakta, over kanserinde kesin tanı laparotomi ile cerrahi eksplorasyon sonucunda konulmaktadır.

2.6.3.1. Görüntüleme yöntemleri

Şüphelenilen adneksiyal kitlelerin USG ile tanımlanması, hastaların doğru yönetimi açısından önemlidir. Yapılan çalışmalarda postmenapozal hastaların % 21'inde over kisti, %5'inde kompleks over kisti saptanmıştır[58]. Bu saptanan kistlerin over kanseri olma ihtimali düşük olmakla birlikte, yanlış tanı sonucunda anksiyete ve gereksiz cerrahi girişimlere sebep olmaktadır. Granberg ve ark. tarafından adneksiyal kitleler transvajinal USG ile morfolojik özelliklerine göre uniloküler, uniloküler solid, multiloküler, multiloküler solid ve solid olarak sınıflandırılmıştır. Papiller projeksiyonlar sayılarına göre 0 (yok), 1 (0-5), 2 (≥ 5) olarak evrelenmiştir. Bu çalışma sonucunda USG maligniteyi saptama açısından % 82 duyarlı ve % 92 özgül olarak bulunmuştur[59]. Bu çalışmadan sonra konu ilgi odağı haline gelmiştir. Adneksiyal kitlelerin USG'deki farklı morfolojik görüntüleri ile malignite arasında ilişkiyi tanımlayan birçok çalışma yayınlanmıştır. Bu çeşitliliği önlemek amacı ile International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu persiste over kisti olan 1000 hastayı kapsayan bir çalışma yapmıştır. Bu çalışma sonucunda adneksiyal kitleleri morfolojik ve doppler özelliklerine göre tarif etmek amacı ile tanımlar oluşturulmuş, bunların nitel ve nicel olarak nasıl ifade edileceği belirlenmiştir[60]. IOTA grubu daha sonra 1066 hasta ve 1233 adneksiyal kitleyi değerlendirerek yaptığı çalışmada, benign ve malign kitleleri ayırabilecek, klinikte kullanılabilecek kurallar belirlemeyi hedeflemiştir. Çalışma sonucunda maligniteyi öngören 5 kural belirlenmiştir (M-rules): 1-irregüler solid tümör; 2-assit; 3-en az dört papiller yapı; 4-irregüler, multiloküler, solid tümör ≥ 10 cm; 5-dopplerde yüksek renk içeriği. Bu kuralların

malign ve benign kitleleri tanımlamada % 93 duyarlılık ve % 90 özgüllüğe sahip olduğu belirlenmiştir[61].

Transvajinal USG'nin tek başına veya tümör belirteçleri ile birlikte over kanseri taramasındaki rolü birçok çalışmalarda değerlendirilmiştir. Over kanseri postmenapozal hasta grubunda 1/2500 sıklığında görülmektedir. Over kanseri gibi düşük insidanslı bir kanseri taramak amacı ile kullanılacak toplumsal tarama testi en az % 75 duyarlılığa sahip olmalıdır. Testin % 10 pozitif prediktif değere ulaşabilmesi için özgüllüğünün % 99,6'dan büyük olması gerekmektedir [62]. Yüksek riskli ve toplum riskine sahip asemptomatik bireylerin transvajinal USG ile değerlendirildiği bir çalışmada, transvajinal USG'nin duyarlılığı % 33,3, özgüllüğü % 85,8, PPD % 6,7 ve NPD % 99,6 olarak saptanmıştır. Transvajinal USG ile taramanın erken evre over kanserini saptamada etkili olmadığı sonucuna varılmıştır[63].

USG ile malign veya benign ayrımı yapılamayan adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesinde pelvik MR kullanılabilir. Sohaib ve ark. tarafından yapılan çalışmada malign kitlelerin ayrımında MR'ın; % 96,6 duyarlılığa ve % 83,7 özgüllüğe, USG'nin ise %100 duyarlılığa ve % 39,5 özgüllüğe sahip olduğu saptanmıştır. MR istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde USG'ye göre daha özgül bulunmuştur. Bu nedenle klinik olarak düşük malignite riskine sahip olup USG'de kompleks adneksiyal kitle saptanan hastalar MR ile değerlendirilmesi önerilmiştir[64]. Kontrastlı BT incelemesi adneksiyal kitlenin morfolojisi hakkında bilgi verebilir. Over kanserine eşlik edebilecek peritoneal implantlar, omental kitleler ve assit varlığını saptayıp hastalığın yaygınlığı hakkında fikir

verebilir[65]. Yapılan çalışmalarda BT malign kitlelerin ayırımında % 87,2 duyarlı ve % 84 özgül olarak bulunmuştur[66].

2.6.3.2. Tümör belirteçleri

Tümör belirteçleri serumda saptanması halinde kanserin varlığını işaret eden veya hastalığın prognozu hakkında fikir veren moleküller olarak tanımlanabilir. Tümör belirteçleri;

- Maligniteleri tarama
- Tanıya yardımcı olma
- Malignitelerde prognozu tahmin etme
- Tedavinin etkinliğini belirleme
- Cerrahi sonrasında hastaların izleme

amacı ile kullanılmaktadır[67]. Over malignitelerinde de bu doğrultuda tümör belirteçleri kullanılmaktadır. CA-125, CEA (carcinoembryonic antigen), AFP (alpha-fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin), LDH (lactate dehydrogenase) ve inhibin over malignitelerinde sık kullanılan tümör belirteçleridir[68]. Over kanserinde sık kullanılan tümör belirteçleri Tablo 3' te gösterilmiştir.

Tablo 3.Over kanserinde tümör belirteçleri[3]

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

CA 125

Bast ve ark. 1981 yılında over kanserli hücre kültürleri ile bağlanıp normal doku ile bağlanmayan rat monoklonal antikor (OC 125) tanımlamıştır. OC 125 antikorunun bağlandığı antijene ise CA 125 adı verilmiştir[69]. CA 125 küçük bir sitoplazmik kuyruk, transmembran alan ve glikolize ekstraselüler yapıdan oluşan büyük bir glikoproteindir [70]. CA 125'i kodlayan gen 2001 yılında klonlanmış, ürünlerinin müsin ailesi proteinlerle benzerlik göstermesi sebebi ile MUC16 adı verilmiştir [71].

İşlevi karmaşıktır fakat sonuç olarak over kanserli hücrelerin malign potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir. Selüler adezyonda, invazyonda ve peritoneal metastazda önemli rol oynamaktadır. İn vitro çalışmalarda CA 125'in natural killer hücreleri inhibe ederek immunosupresyon yaptığı saptanmıştır [71].

Over kanserine özgül bir tümör belirteci değildir. Birçok normal ve hastalıklı dokuda immünohistokimyasal çalışmalarla varlığı gösterilmiştir. Kadın genital sistemine ait çöломik epitel kaynaklı dokular (endoserviks, endometrium

ve fallop tüpleri) ve mezotel hücreleri (plevra, perikard ve periton) varlığı gösterilen dokulardan bazılarıdır. Ayrıca sağlıklı over, akciğer, meme, pankreas, mide ve safra kesesi gibi epitel kökenli dokularda da saptanmıştır[71]. Over kanseri dışında birçok benign (endometriozis, fibroidler, pelvik inflamatuvar hastalık, karaciğer hastalıkları ve tüberküloz) ve malign (gastrointestinal sistem maligniteleri) hastalıkta kan düzeyleri yükselebilir[71][72]. Ayrıca mens dönemlerinde ve özellikle gebeliğin ilk trimesterinde yükselmektedir[72][73].

Robert ve ark. tarafından yapılan çalışmada 888 sağlıklı kadının % 1'inde ve 101 over kanserli hastanın % 82'sinde CA 125 değeri 35 U/ml'nin üzerinde saptanmıştır[74]. Bu çalışmadan sonra birçok laboratuvar tarafından CA 125 için normalin üst sınırı 35 U/ml olarak kabul edilmiştir. Eşik değer 35 U/ml olarak kabul edildiğinde CA 125 malign kitleleri ayırmada % 78,7 duyarlı ve % 77,9 özgül bulunmuştur[66]. Pelvik kitlesi olan postmenapozal hastalarda CA 125 % 84 duyarlılık ve % 92 özgüllük, pre-menapozal hastalarda ise % 50 duyarlılık ve % 69 özgüllük ile maligniteyi saptamaktadır[75]. Erken evre over kanseri olan premenapozal hastalarda, CA 125 % 50 oranında normal seviyelerde kalmaktadır [76]. Premenapozal dönemde CA 125 birçok fizyolojik durum veya benign hastalık varlığında yükselmesi nedeni ile bu hasta grubunda over kanserini saptamada özgüllüğü düşük olmaktadır[75].

Serum CA 125 seviyesi epitelyal over kanserinin histopatolojik tipleri arasında farklılıklar göstermektedir. Seröz kanserlerde %80, müsinöz kanserlerde %69, berrak hücreli kanserlerde %78, endometrioid kanserlerde %75 ve indifferansiye over kanserlerinde %88 oranında yüksek bulunmuştur[77]. Bu

durum CA 125'in over kanserinin farklı histopatolojik tiplerinde farklı duyarlılığa sahip olmasına yol açmaktadır.

CA 125 seviyesinin over kanserindeki prognostik değeri birçok çalışma ile gösterilmiştir. İleri evre over kanseri nedeni ile opere edilen 1299 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, tedavi öncesinde ölçülen CA 125 değerinin prognostik faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir. CA 125 seviyesindeki bir kat artışın kanser progresyonunda % 7 artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir [78]. Over kanseri nedeni ile tedavi edilen hastaların izlenmesinde de CA 125 yaygın olarak kullanılmaktadır. Over kanserinde tedaviye yanıtın takibi 3-6 aylık aralarla fizik muayene ve CA 125 ölçümleri ile yapılmaktadır. Artmış CA 125 seviyeleri ikinci bakış cerrahisinde tümör varlığı ile ilişkilidir [7].

Bazı vakalarda CA 125 değerinin, malignitenin klinik olarak tespit edilmesinden yaklaşık bir yıl önce yükseldiği gösterilmiştir[79]. Bu çalışma sonrasında CA 125'in over kanseri taramasında kullanılabileceği yönünde fikir ortaya atılmıştır. Jacobs ve ark. 22000 postmenapozal kadını ortalama 6.76 yıl CA 125 değeri ile taramıştır. Çalışma sonucunda 767 kadında (%3,5) CA 125 değeri yüksek olarak saptanmış, bunların 49'unda (% 0,0022) kanser tespit edilmiştir. Özgüllük % 97, yedi yıllık takip sonucunda duyarlılık % 57 olarak tespit edilmiştir. Sonuç olarak testin pozitif prediktif değer (PPD) % 3 olarak bulunmuş, etkili bir tarama yöntemi olmadığı belirtilmiştir[80]. Prediktif değeri arttırmak amacı ile CA 125 ve transvajinal USG'yi kombine eden yayınlar yapılmıştır. Skates ve ark. kadınların CA 125 ve transvajinal USG ile değerlendirildiği "risk of ovarian cancer (ROC)" algoritmasını önermiştir. Çalışmanın PPD % 19 olarak

tespit edilmiştir[81]. Jacobs ve ark.tarafından kistin USG özellikleri, hastanın menapoz durumu ve serum CA 125 seviyesi kullanılarak “risk of malignancy index (RMI)” geliştirilmiştir. Eşik değer olarak 200 kabul edildiğinde RMI, kanser ve benign lezyonları ayırmada %85 duyarlı ve %97 özgül olarak saptanmıştır[11]. Buna karşın konu ile ilgili yakın zamanda tamamlanan geniş bir çalışmada transvajinal USG ve CA 125 yapılan over kanseri taramasının mortaliteyi azaltmadığı gösterilmiştir [62].

Over kanseri tanısında duyarlılık ve özgüllüğü arttırmak için tümör belirteçlerinin kombine kullanımı denenmiştir. 2008 yılında şüpheli adneksiyal kitle saptanan hastalarda CA125, SMRP, HE4, CA72-4, activin, inhibin, osteopontin, epidermal growth factor (EGFR) ve ERBB2 (Her2) moleküllerinin tümör belirteci olarak karşılaştırıldığı çalışmada, HE 4’ün over kanserini saptamada en yüksek duyarlılığa (% 76,4) sahip olduğu gösterilmiştir[14]. Tüm bu bilgilere rağmen over kanseri taramasında yaşam süresini ve kalitesini arttıran güvenilir bir tarama yöntemi henüz belirlenememiştir [3].

HE 4

Human epididimis protein 4 ilk olarak distal epididimis epitelinde tanımlanmıştır. Sperm olgunlaşmasında görevli olan bir proteaz inhibitörü olduğu düşünülmüştür[13]. Human epididimis protein 4 iki adet asidik whey proteini (WAP) ve 4 adet disülfid bağ bulunduran 8 sistein rezidüden oluştuğu için WFDC2 olarak da adlandırılır[82]. Proteinin varlığı; erkek genital sistemi, kadın genital sistemi, solunum sistemi epiteli, distal renal tübüller ve tükürük bezi gibi

birçok dokuda gösterilmiştir. Kadın genital sisteminde saptanmasına rağmen normal over epitelinde varlığı gösterilememiştir. Buna karşın epitelyal over kanseri tanısı alan (müsinöz adeno karsinom hariç) hastaların overinde saptanmıştır. Over kanseri dışında da bazı malign hastalıklarda (Endometrium, akciğer, meme kanseri ve malign mezotelyoma) immunohistokimyasal çalışmalarla dokularda ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir[13]. Doku kültürleri kullanılarak 2011 yılında yapılan çalışmada HE 4'ün over karsinogenezi ve progresyonundaki rolü belirlenmeye çalışılmıştır. HE 4 ekspresyonunun apoptosis ve adezyonu arttırdığı, proliferasyonu ve migrasyonu azalttığı gösterilmiştir[82].

HE 4'ün over kanserlerinde ekspresyonun artmış olması potansiyel bir tümör belirteci olarak değerlendirilmesine yol açmıştır. Hellström ve ark. 2003 yılında ELISA yöntemi ile kanda HE 4 seviyesini belirlemiştir. Yaptıkları çalışmada CA 125 ve HE 4'ün over kanserinin teşhisinde benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğunu fakat HE 4'ün benign patolojlerde daha az sıklıkla yükseldiğini göstermişlerdir[83]. Moore ve ark.tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada over kitlelerinin ayırıcı tanısında HE 4 ile beraber CA 125, SMRP, HE 4, CA72-4, aktivin, inhibin, osteopontin, EGFR, ERBB2 değerlendirilmiştir. Özellikle evre I over kanserini saptamada HE 4 en duyarlı tümör belirteci olarak bulunmuştur[14]. Yakın zamanda 9 çalışma ve 1807 kadının değerlendirildiği derlemede HE 4 over kanseri tanısında % 83 duyarlı ve % 90 özgül bulunmuştur [84]. Kontrol grubu olarak benign pelvik kitlesi olan hastalar kullanıldığında ise HE 4 over kanseri tanısında % 74 duyarlı ve % 90 özgül bulunmuştur[84].

Over kanseri nedeni ile opere edilen hastalarda cerrahın tecrübesi sağ kalımı olumlu yönde etkilemektedir. Buna karşın hastaların yarısından azı operasyonu jinekolojik onkoloji bölümü olan merkezlerde olmaktadır[85]. Bu nedenle pelvik kitlesi olan hastaların ayırıcı tanısının doğru yapılması ve gerekli merkeze yönlendirilmesi önemlidir. Bu amaçla pelvik kitlesi olan kadınlarda serum HE 4 ve CA 125 düzeyleri birlikte kullanılarak hastaları over kanseri açısından düşük riskli veya yüksek riskli olarak ayırmayı hedefleyen Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) geliştirilmiştir. Bu algoritmanın over kanserli hastaları % 93,8'ini başarı ile yüksek riskli olarak sınıflandırdığı gösterilmiştir[86].ROMA postmenapozal hasta grubunda over kanserini % 92,3 duyarlılık ve %75 özgüllükle saptayabilmiştir. Premenapozal hasta grubunda ise duyarlılığı %76,5 ve özgüllüğü %74,5 olarak bulunmuştur[86]. Premenapozal hastalarda ROMA ile CA125 karşılaştırıldığında benzer duyarlılığa sahip oldukları fakat ROMA'nın daha özgül olduğu saptanmıştır[87]. Pelvik kitlesi olan kadınlarda ROMA ve RMI değerlendiren çalışmalarda her iki testin de over kanserini ayırmada benzer duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür. RMI hesaplanırken yapan hekimin tecrübesine bağlı olarak değişebilecek USG skoruda kullanılmaktadır. Bu açıdan değerlendirildiğinde ROMA duyarlılık ve özgüllüklerinin benzer olmasına karşın yaygın kullanıma RMI'ye göre daha uygun bir yöntem olarak görülmektedir[87].

Over kanserinde HE 4 ekspresyonu belli histolojik alt tiplerle kısıtlıdır. Seröz over kanserlerinin % 93'ünde, endometrioid over kanserlerinin %100'ünde, berrak hücreli over kanserlerinin % 50'sinde tümör dokusunda HE 4 eksprese

edilmektedir. Müsinöz over kanseri olan olgularda ise tümör dokusunda bulunmamaktadır[88].

Endometriozis olgularında CA 125'in yükseldiği bilinmektedir. Bu durum özellikle hastalığın sık görüldüğü premenapozal hastalarda CA 125'in tümör belirteci olarak kullanılmasını kısıtlamaktadır. Moore ve ark. tarafından yapılan çalışmada HE 4 endometriozis saptanan hastaların % 3'ünde, CA 125 ise % 67'sinde yüksek bulunmuştur[89]. Pelvik abse, seröz kistadenom ve seröz kistadenofibrom CA 125'in yükselip, HE 4'ün sıklıkla normal kaldığı diğer pelvik kitlelerdir[89]. HE 4'ün, CA 125'in aksine menstürel siklus evresinden ve hormonal ilaç kullanımından etkilenmediği gösterilmiştir[90].

2.6.4 Evreleme ve Tedavi

Over kanseri şüphesi olan hastalara tanısal laparotomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Over kanseri evrelemesi FIGO sistemine göre yapılmaktadır (Tablo 4)[91]. Doğru evreleme tedaviyi planlama ve prognoz belirleme açısından önemlidir (Tablo 5) [92]. Evreleme yapılırken orta hat vertikal insizyonla yapılmalıdır. Tümör intakt olarak çıkarılıp frozena gönderilmelidir. Daha sonra;

- Pelvis ve abdomen dikkatlice araştırılır
- Tüm serbest sıvılar örneklenir
- Eğer serbest sıvı yoksa peritoneal yıkama ile örnekleme yapılır
- Tüm şüpheli alanlardan biyopsi alınır
- Sağ diyafram altı biyopsi ve sitoloji ile örneklenir
- İnfrakolik omentektomi uygulanır
- Pelvik ve paraaortik lenf nodu diseksiyonu yapılır

Tablo 4.Over kanseri FIGO evrelemesi[42]

Evre I	Primer tümör overe sınırlıdır	
	IA	Tümör bir overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül intakt.
	IB	Tümör iki overe sınırlı; assit yok. Over yüzeyinde tümör yok, kapsül (ler) intakt.
	IC*	Tümör Evre IA yada IB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada kapsül rüptüre; yada malign hücre içeren assit var; yada peritoneal lavaj pozitif.
Evre II	Tümör bir yada iki overi etkilemiş, pelvik yayılım var.	
	IIA	Uterus ve/yada tubalar etkilenmişve/yada bunlara metastaz var.
	IIB	Diğer pelvik organlara yayılım var.
	IIC*	Tümör Evre IIA yada IIB, ancak bir / iki over yüzeyinde; yada kapsül (ler) rüptüre; yada malign hücre içeren assit var; yada peritoneal lavaj pozitif.
Evre III	Tümör tek veya her iki overi tutmuş, ek olarak pelvis dışındaki abdominal peritonda patolojik olarak ispatlanmış tümör mevcut veya lenf nodu metastazi var.	
	IIIA	Tümör gerçek pelvis sınırlı, negatif lenf nodu, ancak histolojik olarak gösterilmiş abdominal periton yüzeyine mikroskopik yayılım.
	IIIB	Tümör bir yada iki overde, ancak histolojik olarak gösterilmişabdominal periton yüzeyinde çapı2 cm'yi geçmeyen implantlar var. Lenf nodu negatif.
	IIIC	Abdominal implantların çapı> 2 cm ve/yada pozitif retroperitoneal yada inguinal lenf nod
Evre IV	Tümör bir yada iki overde, uzak metastaz var. Sitolojik test pozitif bulunan plevral effüzyon evre IV olarak sınıflandırılır. Parenkimal karaciğer metastazları evreIV'dür.	

Evre Ic yada Iic'de, değişik kriterlerin prognoz üzerine etkisinin değerlendirilebilmesi için, kapsülün rüptür şekli (1- kendiliğinden, 2- cerrah tarafından) ve malign hücrelerin elde edilmiş şekli (1-peritoneal lavaj, 2- assit) bilinmelidir.

Evre I epitelyal over kanserinin tedavisi cerrahidir. Hastalara total abdominal histerektomi, bilateral salpingo-ooferektomi ve cerrahi evreleme yapılmalıdır. Fertilite isteği olan hastalarda, belli koşullara dikkat edilerek

unilateral salpingo-ooforektomi yapılabilir. Evre IC veya Evre I grade 3 olan hastalara adjuvan kemoterapi verilmelidir.

Tablo 5.Over kanserinde FIGO evrelerine göre 5 yıllık sağ kalım[3]

Evre	Sayı	5 yıllık sağ kalım (%)
IA	632	89,6
IB	69	86,1
IC	663	83,4
IIA	72	70,7
IIB	93	65,5
IIC	241	71,4
IIIA	128	46,7
IIIB	271	41,5
IIIC	2030	32,5
IV	626	18,6

İleri evre over kanserinde primer tümör ve metastazları mümkün olduğu kadar cerrahi olarak çıkarılmalıdır[93][94]. Bu cerrahi yaklaşım sitoreduksiyon veya debulking olarak adlandırılır. Operasyon total abdominal histerektomi ve bilateral salpingo-ooforektomi, omentektomi, ve metastatik lezyonların peritoneal yüzeylerden rezeksiyonunu içerir. Büyük kitlelerin çıkarılması assit varlığını azaltır, tümörün kemoterapi ve radyoterapiye hassasiyetini artırır. Cerrahi sonrasında rezidüel tümör hacmi 1,5 cm kalan hastalarda yaşam süreleri daha uzundur[94]. Sitokredüktif cerrahide her % 10'luk artış hastanın sağkalımını % 5,5 arttırmaktadır[95].

İleri evre over kanseri olan hastalarda sadece cerrahi ile yeterli tedavi sağlanamaz. Bu nedenle ileri evre over kanserlerinde cerrahiye ek olarak kemoterapi uygulamak standart bir yaklaşım haline gelmiştir. Tercih edilen kemoterapi rejimi paklitaksel ve karboplatin kombinasyonudur[96]. Üç hafta aralarla 6 siklus verilmesi önerilir. Anjiogenez inhibitörü olan bevacizumab standart tedaviye eklendiğinde sağkalımı arttırdığı saptanmıştır[97]. Yakın zamanda yapılan çalışmada intrperitoneal sisplatin, intravenöz sisplatin ve paklitaksel kombinasyonundan daha etkili bulunmuştur[98]. Sık kullanılan kemoterapik ajanlardan platin grubu sıklıkla gastrointestinal yan etkiler, nefrotoksisite, nörotoksisite, ototoksiteye yol açmaktadır.

Kemoterapi tedavisi tamamlandıktan sonra nüks saptanan hastalara sekonder sitoredüksiyon önerilebilir. Rekürren over kanserinde, eğer platin duyarlı ise tekrar platin türevi kemoterapik ajanlar verilmelidir[99]. Platin dirençli hastalarda Topetekan, gemstabin, vinorelbin, lipozaomal doksorubisin, ve oral etoposid kullanılabilir[42]. Bu hastalarda radyoterapinin rolü tartışmalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1.Çalışma popülasyonu

Çalışma grubu Mayıs 2012 ve Eylül 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Bölümü Polikliniğine çeşitli yakınmalarla başvurup over kitlesi saptanan ve bu nedenle opere edilen 85 hastadan oluşmaktadır. Çalışma tek merkezli ve prospektif olarak planlandı. Operasyon amacı ile yatırılan hastalar bilgilendirilerek onam alındı.

Bu tez çalışması için Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi yerel etik kurulundan onay alınmıştır.

3.2.Çalışma düzeni

Çalışmaya alınan hastalar operasyondan önce pelvik görüntüleme amacı ile USG, BT veya MR yöntemlerinden en az biri ile değerlendirilmiştir. CA 125 düzeyi rutin olarak her hasta için biyokimya laboratuvarında çalışıldı. HE 4 için operasyon günü kan alınarak, 3500 devirde 10 dakika santrifüj edilmiş, kan örneklerinin serumları ayrılarak HE 4 çalışılana dek -80 C'de derin dondurucuda saklandı. Tüm hastaların yaşı, paritesi, son adet tarihi, adet düzeni, görüntüleme bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi.

Hastalar laparoskopik veya laparotomik yöntemden uygun olanı ile opere edildi. İntraoperatif patoloji konsültasyonu (frozen) sonucunda malignite saptanan hastalara jinekolojik onkoloji ekibi tarafından cerrahi evreleme ve sitoredüktif cerrahi uygulandı. Hastalardan alınan doku örnekleri Gazi Üniversitesi Tıp

Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı tarafından değerlendirildi. Hastaların patoloji sonuçları ve malignite saptanan hastaların FIGO sistemine göre evreleri kaydedildi.

Hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18 yaşından büyük olması
2. Görüntüle yöntemleri ile overde kist yada kitle saptanması
3. Opere edilmesi
4. Gebe olmaması
5. Başka malign hastalığının olmaması
6. Kronik böbrek hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olmaması

3.3. Tümör belirteci ölçümleri

Çalışma gününde HE 4 için alınan serumlar oda sıcaklığına getirilmiştir. Serum HE 4 düzeyi direkt sandviç ELİSA yöntemi ile HE 4 EIA (Fujirebio Diagnostics AB, sweden, Lot No:33285:1) kiti kullanılarak belirlenmiştir. Kalibratörler, hasta serumu ve kontroller anti-HE 4 monoklonal antikoru ile birlikte inkübe edilmiştir. Oluşan renk değişimi spektrofotometre ile 650 nm de değerlendirip, bu değerle kalibrasyon eğrileri çizilip HE 4 değerleri belirlenmiştir.

CA 125 ölçümleri serumda kantitatif olarak Architect h i 2000 (Abbott laboratories, Illionis, USA) cihazı ile kemilüminesans yöntem kullanılarak ölçülmüştür.

3.4. Görüntüleme skoru

Görüntüleme skoru belirlenirken Jacob ve ark. USG için önerdikleri RMI için kullanılan değerlendirme sistemi kullanıldı. Bu görüntüleme skoru oluşturulurken görüntüleme yöntemi olarak USG'nin dışında hastaların MR ve BT raporlarından da yararlanıldı[100]. Hastalara yapılan pelvik görüntüleme sonucunda;

- Multilokülerite
- Bilateralite
- Solid alan varlığı
- İntrabdominal metastaz şüphesi
- Batında asit varlığı

bulgularına birer puan verildi[11]. Toplam puan hastanın görüntüleme skoru olarak değerlendirildi

3.5. İstatiksel değerlendirme

Verilerin değerlendirilmesi SPSS 11.0 paket programı (Statistical Package for the Social Sciences – SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanılarak yapılmıştır. Tüm veriler ortalama $\pm$ SD şeklinde gösterilmiştir. Tümör belirteçleri açısından gruplar arasındaki fark Kruskal–Wallis ve Mann–Whitney testi kullanılarak değerlendirilmiştir. Kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanılmıştır. Görüntüleme skoru ile tümör belirteçleri arasındaki ilişki Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Tüm karşılaştırmalarda $p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir.

Görüntüleme skoru, serum HE 4 düzeyi ve serum CA 125 düzeyi için ROC (Receiver operator characteristic) eğrileri oluşturulmuştur. Bu değişkenler için ROC eğrisi kullanılarak en iyi tanısal performansı veren eşik değerler belirlenmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2012 ve Eylül 2013 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum A.B.D polikliniğine başvuran, hasta seçim kriterlerine uyan ve over kitlesi nedeni ile opere edilen 85 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 85 hastanın 65'i (%76,5) premenapozal iken 20'si (%23,5) postmenapozaldır. Bu hastaların 69'unun (%81,2) histopatoloji sonucu benign ve 16'sının (%18,8) histopatoloji sonucu ise malign olarak raporlanmıştır. Hastalar patoloji sonuçlarına göre over kanseri, endometrioma, neoplastik kist ve fonksiyonel kist olarak gruplandırılmıştır. Opere edilen hastalarda endometrioma 31 (%31,6) hastada saptanmış ve en sık tanı olmuştur (Tablo 7).

Tablo 7. Çalışmaya alınan hastaların menapoz durumlarına ve histopatolojik tanılarına göre dağılımı

	Sayı	Yüzde*(%)
Menapoz durumu		
Premenapoz	65	76,5
Postmenapoz	20	23,5
Malignite durumu		
Benign	69	81,2
Malign	16	18,8
Tanı		
Endometrioma	31	36,5
Neoplastik kist	27	31,8
Over kanseri	16	18,8
Fonksiyonel kist	11	12,9

*Sütun yüzdesi

Over kanseri tanısı alan 16 hastanın 10'nunda (%62,5) seröz over karsinomu saptanmıştır. Müsinöz over kanseri tanısı alan hasta olmamıştır (Tablo 8).

Tablo 8. Over kanserlerinin histopatolojik tiplerine göre dağılımı

Histopatolojik tiplerine	Sayı	Yüzde(%)
Endometroid Karsinom	1	6,3
Seröz Karsinom	10	62,5
Seröz Papiller Karsinom	2	12,6
Seröz+Şeffaf hücreli Karsinom	2	12,6
Mikst over Karsinom	1	6,3

Hastalar FIGO sistemine göre cerrahi olarak evrelendiğinde hastaların 11'i (%68,8) evre III, 3'ü (%18,8) evre II ve 2'si (%12,5) evre I olarak değerlendirilmiştir (Tablo 9).

Tablo 9. Over kanserlerinin FIGO evrelerine göre dağılımı

FIGO evre	Sayı	Yüzde (%)
I	2	12,5
II	3	18,8
III	11	68,8
IV	0	0

Benign ovarian kitleli hastaların ortalama yaşı 38,81 ($\pm 11,25$), malign over kitleli hastaların ortalama yaşı 55 ($\pm 10,5$) olarak saptanmıştır. Malign over kitleli hastalar istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yaşlı bulunmuştur ($p < 0,001$) (Tablo 10).

Tablo 10. Benign ve malign kitle saptanan hastaların yaş ve menapoz durumunun karşılaştırılması

	Benign (n=69)	Malign (n=16)	P
Yaş (yıl)	38,81 $\pm$ 11,25	55 $\pm$ 10,5	<0,001
Premenapoz	60 (%86,9)	5 (%31,2)	<0,001
Postmenapoz	9 (%13,1)	11 (%68,8)	

Gruplar arasında operasyon öncesi serum CA 125 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). Benign grupta ortalama CA 125 düzeyi 71,57 U/ml ($\pm 82,03$) U/ml, malign grupta ise 620,93 ($\pm 468,85$) U/ml olarak bulunmuştur.

Malign over kitlesi olan hastaların HE 4 düzeyleri, benign over kitlesi olan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Benign grubun ortalama HE 4 düzeyi 54,11 pM ($\pm 30,77$), malign grubun ise 789 pM ($\pm 54,11$) olarak saptanmıştır.

Hastaların preoperatif görüntüleme yöntemleri ile morfolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda ortaya çıkan ortalama görüntüleme skoru malign

grupta ($2,06 \pm 0,70$) benign gruba ($0,62 \pm 0,68$) göre istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$).

Görüntüleme yöntemi ile izlenen bulgulardan multilokülerite, benign kitlelerin 14'ü (%20,2) ve malign kitlelerin 6'sında (%37,5) tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,177$).

Solid alan varlığı benign kitlelerin 14'ünde (%20,2) ve malign kitlelerin 12'sinde (%75) saptanmıştır. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$).

Assit varlığı benign kitlelerin 1'inde (%1,4) ve malign kitlelerin 5'inde (%31,2) tespit edilmiştir. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p = 0,001$).

Preoperatif görüntüleme yöntemi ile benign kitlelerin 14'ü (%20,2) ve malign kitlelerin 6'sı (%37,5) bilateral olarak izlenmiştir. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p = 0,177$).

Preoperatif görüntüleme yöntemi ile benign kitlelerin hiçbirinde metastaz düşündürecek bulgu saptanmazken, malign kitlelerin 2'sinde (%12,5) metastaz saptanmıştır. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,05$). (Tablo 11)

Tablo 11. Benign ve malign kitle saptanan hastaların CA 125 düzeyleri, HE 4 düzeyleri, görüntüleme skoru ve görüntüleme morfolojisi açısından karşılaştırılması

	Benign (n=69)	Malign (n=16)	p
CA 125 (U/ml)	71,57±82,03	620,93±468,85	<0,001
HE 4 (pM)	54,11±30,77	789±54,11	<0,001
Görüntüleme skoru	0,62±0,68	2,06±0,70	<0,001
Görüntüleme Morfoloji (%)			
Multilokülerite	14 (%20,2)	6(%37,5)	<0,177
Solid Alan	14 (%20,2)	12 (%75)	<0,001
Assit	1(%1,4)	5(%31,2)	0,001
Bilateralite	14 (%20,2)	6(%37,5)	0,177
Metastaz	0(%0)	2(%12,5)	0,03

Görüntüleme skoru hem CA 125 düzeyi ($r:0,385$, $p<0,001$) hem de HE 4 düzeyi ($r:0,491$, $p<0,001$) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon göstermektedir (Tablo 12).

Tablo 12. Hastalarda görüntüleme skoru ile preoperatif CA 125 ve HE 4 arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi

	R	p
Görüntüleme skoru	0,385	<0,001
CA 125		
Görüntüleme skoru	0,491	<0,001
HE 4		

Opere edilen hastalar histopatolojik tanılarına göre over kanseri, endometrioma, neoplastik kist ve fonksiyonel kist olarak gruplandırılmıştır. Over kanseri grubu diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yaşlı bulunmuştur ($55\pm10,5$, $p<0,001$). Over kanseri olan hastaların 11'i (%68,8) postmenapozal olarak saptanmıştır (Tablo 13).

Tablo 13. Tanı gruplarının yaş ve menapoz durumu açısından karşılaştırılması

	Over kanseri N=16	Endometriozis N=31	Neoplastik kist N=27	Fonksiyonel kist N=11	<i>p</i>
Yaş (yıl)	55±10,5	36±10,4	39±13,5	44±6,6	<0,001
Premenapoz	5 (%31,2)	29 (%93,5)	21 (%77,7)	10 (%90,9)	<0,001
Postmenapoz	11 (%68,8)	2 (%6,4)	6 (%22,3)	1 (%9,1)	

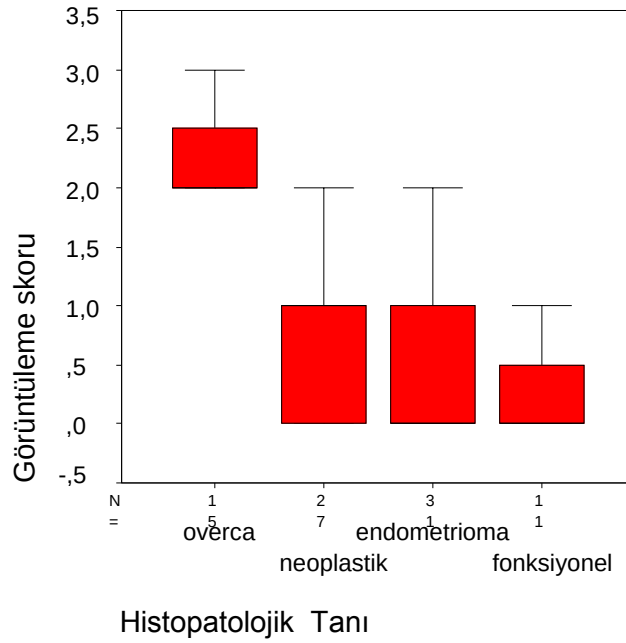
Tablo 14. Tanı gruplarının görüntüleme skoru, CA 125 ve HE 4 düzeyleri açısından karşılaştırılması

	Over kanseri N=16	Endometriozis N=31	Neoplastik kist N=27	Fonksiyonel kist N=11	p
Görüntüleme skoru	2,06±0,70	0,51±0,62	0,88±0,75	0,27±0,46	<0,001 ^a
CA125(U/ml)	620,9±468,9	111,6±97,4	41,6±49	32,2±44,3	<0,001 ^{a b}
HE 4 (pM)	789±524,3	57,1±40,4	51,6±17,6	51,9±26,1	<0,001 ^a

^a Over kanseri vs Endometriozis, Neoplastik kitle ve Fonksiyonel kist

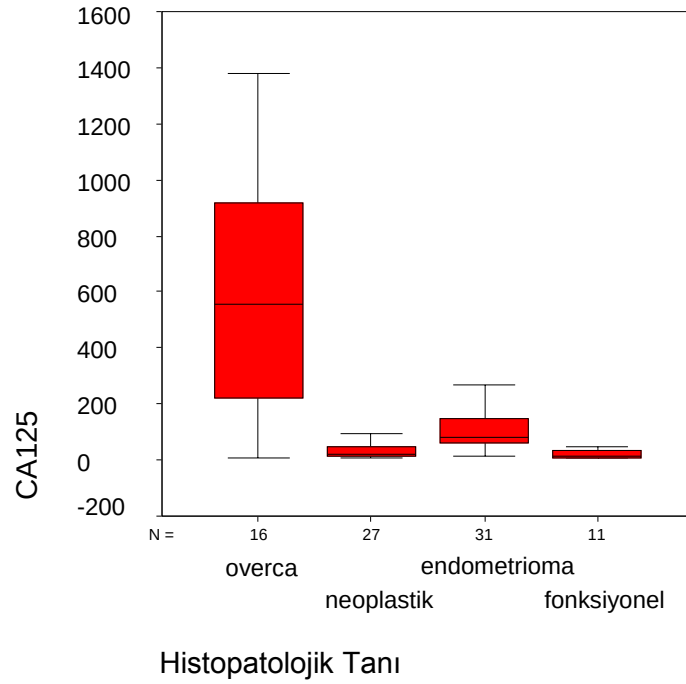
^b Endometriozis vs Neoplastik kitle, Fonksiyonel kist

Over kanseri olan hastaların ortalama görüntüleme skoru diğer gruplardan istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha yüksek bulunmuştur (2,06±0,70 p<0,001) (şekil 2).



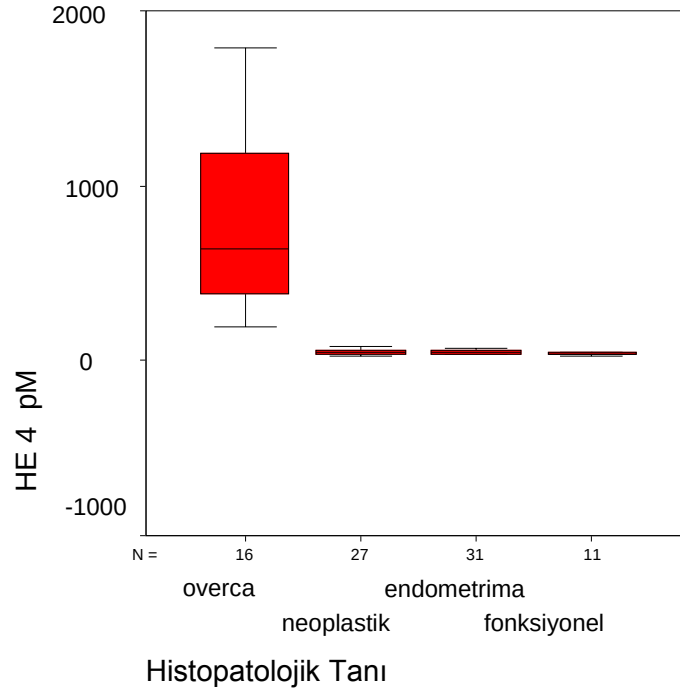
Şekil 2. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif görüntüleme skoru ile ilişkisi.

Ortalama CA 125 düzeyi over kanseri grubunda 620,9 ($\pm 468,9$) U/ml, endometrioma grubunda 111,6 ($\pm 97,4$) U/ml, neoplastik kist grubunda 41,6 (± 49) U/ml ve fonksiyonel kist grubunda 32,2 ($\pm 44,3$) U/ml olarak tespit edilmiştir (şekil 3). CA 125 düzeylerine göre hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). İstatistiksel farkın over kanseri ile diğer gruplar ($p < 0,001$), endometrioma ile fonksiyonel kist ($p < 0,001$) ve endometrioma ile neoplastik kistler ($p < 0,001$) arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür. (Şekil 3)



Şekil 3. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif CA 125 düzeyi ile karşılaştırılması

Ortalama HE 4 düzeyi over kanseri grubunda 789 ($\pm 524,3$) pM, endometrioma grubunda 57,1 ($\pm 40,4$) pM, neoplastik kitle grubunda 51,6 ($\pm 17,6$) pM ve fonksiyonel kist grubunda 51,9 ($\pm 26,1$) pM olarak saptanmıştır (şekil 4). Hasta grupları arasında HE 4 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p < 0,001$). İstatistiksel olarak anlamlı farkın over kanseri ile diğer tanı grupları arasındaki farktan kaynaklandığı görülmüştür ($p < 0,001$). (Şekil 4)

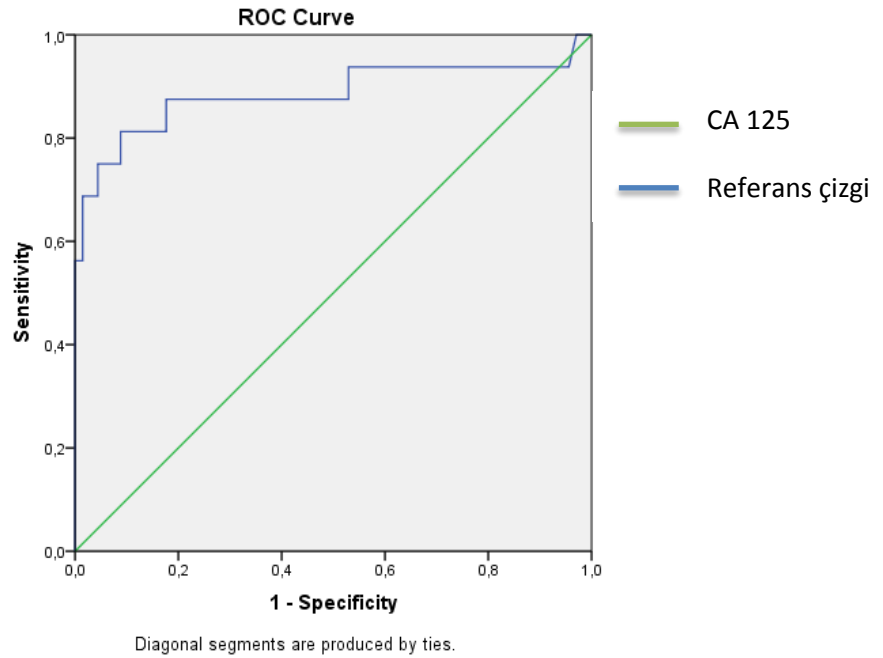


Şekil 4. Histopatolojik tanı gruplarının preoperatif HE 4 düzeyi ile karşılaştırılması

ROC analizi kullanılarak CA 125 ile histopatolojik olarak malignite durumu karşılaştırılmıştır. CA 125 tümör belirteci için eşik değeri belirlemek amacı ile çeşitli serum CA 125 düzeylerinde duyarlılık ve özgüllük hesaplanmıştır. CA 125 için 130 U/ml uygun eşik değeri olarak saptanmıştır (Tablo 15, şekil 5).

Tablo 15.CA 125 eşik değerleri

CA 125 (U/ml)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
35	87,5	47,8
130	87,5	82,6
191	75	91,3

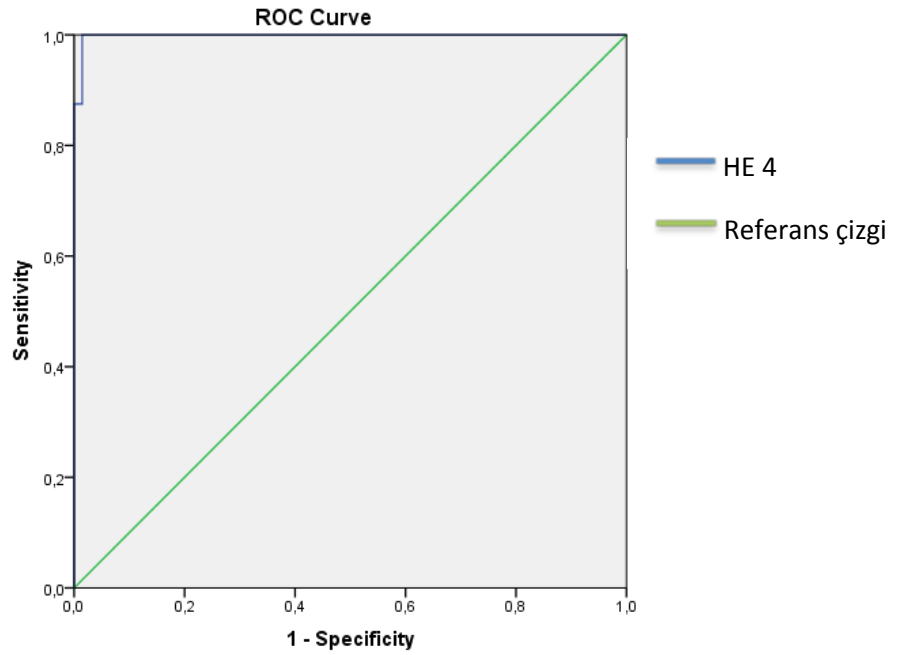


Şekil 5. CA 125 düzeyi ile malignite ilişkisi

Yine ROC analizi kullanılarak histopatolojik malignite, operasyon öncesi serum HE 4 düzeyi ile karşılaştırılmıştır. HE 4 düzeyi 152 pM ve üzerinde olduğu durumlarda over malignitesini saptamada %100 duyarlı ve % 98,6 özgül olarak bulunmuştur (Tablo 16, şekil 6).

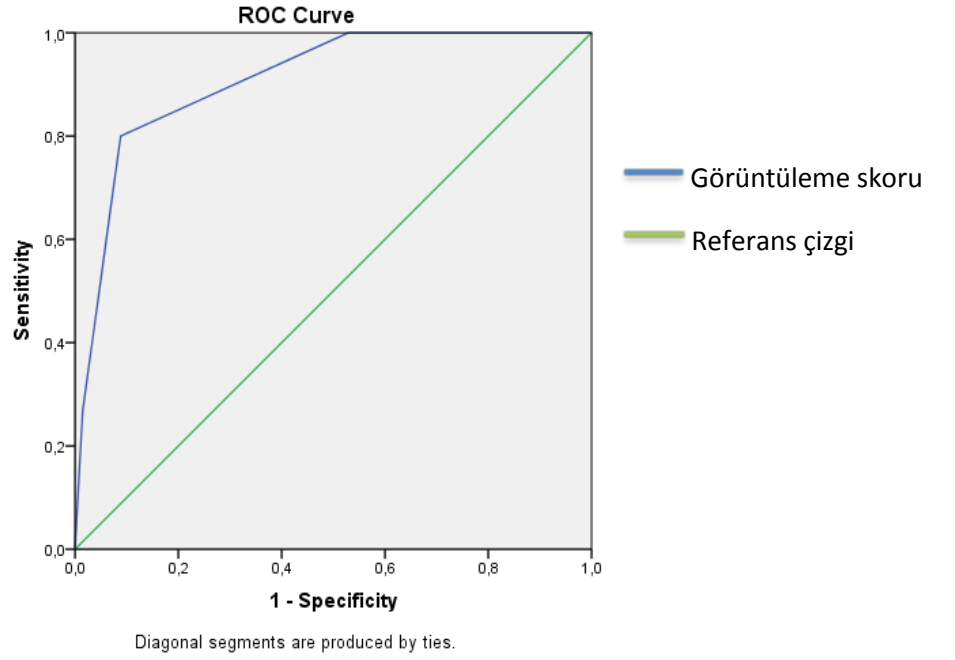
Tablo 16.HE 4 eşik değerleri

HE 4 (pM)	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
72	100	85,5
152	100	98,6
204	93,8	98,6



Şekil 6. HE 4 düzeyi ile malignite ilişkisi

Hastanın görüntüleme skoru 1,5 ve üzerinde olduğu durumlarda, görüntüleme yöntemleri ile malign kitleleri saptamada % 80 duyarlı ve %91,2 özgül bulunmuştur(şekil 7).



Şekil 7. Görüntüleme skoru ile malignite ilişkisi

5.TARTIŞMA

Over kanseri, prevelansı (30-50/100000 kadın) düşük olmasına rağmen kadınlarda ölümle sonuçlanan en sık 5. kanserdir[101]. Hastalığın erken dönemde sessiz seyretmesi nedeni ile hastalar sıklıkla ileri evrede tanı almaktadır. Erken evrede tanı alan hastalarda uygun tedavi ile 5 yıllık yaşam şansı % 87,8 iken, ileri evrede tanı alanlarda sadece % 18 olarak bulunmuştur[7]. Bu nedenle adneksiyal kitle saptanan hastaların ayırıcı tanısının doğru yapılması, over kanseri açısından riskli bulunan hastaların özelleşmiş merkezlere sevk edilmesi kritik öneme sahiptir.

Jinekolojide USG yaygın kullanılmaya başlanmadan önce fizik muayene ile saptanan adneksiyal kitlelerin yönetimi daha az karmaşıktı. Postmenapozal adneksiyal kitle saptanan hastalar over kanseri şüphesi ile opere edilmekteydi. Premenapozal hastalarda ise kitlenin persiste etmesi durumunda hastalara operasyon önerilmekteydi. Jinekolojide USG'nin yaygın kullanımı ile birlikte saptanan adneksiyal kitlelerin yönetimi değişmiştir. Fizik muayene ile palpe edilemeyen, küçük kistler USG ile saptanabilir hale gelmiştir. Laparoskopinin de yaygınlaşması sonucunda bu kistlerin önemli bir kısmı over kanseri şüphesi ile opere edilmiş, sonuç olarak yapılan bu cerrahi girişimler over kanserinin daha erken evrede saptanmasını sağlayamamıştır[2].

Tümör belirteçleri saptanan adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında kullanılabilecek diğer bir yöntemdir. Over kanserlerinde CA 125 tümör belirteci olarak yaygın kullanıma sahiptir. Yaygın olarak kullanılmasına rağmen ideal bir tümör belirteci değildir. Over kanseri dışında bazı kanserlerde, benign jinekolojik

hastalıklarda ve jinekolojik olmayan bazı hastalıklarda seviyesi artmaktadır. Normal menstürel döngüde dalgalanmalar göstermektedir[71]. Ayrıca premenapozal hastalarda daha yüksek olma eğiliminden dolayı bu grupta kullanıldığında yanlış pozitif sonuçlar ortaya çıkmaktadır[102]. Bu olumsuz özelliklerinden dolayı over kanseri ayırıcı tanısında birçok yeni tümör belirteci denenmektedir. Hellström ve ark. 2003 yılında yaptıkları çalışmada HE 4 isimli proteinin over kanseri tanısında CA 125 ile benzer duyarlılığa sahip olduğunu fakat HE 4'ün benign kitlelerde daha az sıklıkla yükseldiğini göstermiştir[83]. Bu çalışmada da over kitlesi saptanıp opere edilen hastalarda HE 4'ün ayırıcı tanındaki rolü ve bunun CA 125 ve USG ile karşılaştırılması tartışılmaktadır.

Over kanserinin yaşla birlikte görülme sıklığının arttığı bilinmektedir[44]. Bizim çalışmamızda da over kanseri saptanan grubun ($55\pm10,5$), benign gruptan ($38,81\pm11,25$) daha yaşlı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Bu bulgu literatürle uyumludur[102]. Bu çalışmada malign ve benign grup arasında saptanan istatistiksel olarak anlamlı yaş farkı, postmenapozal hastaların çoğunun (%68,8) kanser grubunda yer almasından kaynaklanmaktadır. Çalışmamızda over kitlesi nedeni ile opere edilen hastaların % 18,8'inde over malignitesi saptanmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda bu oran %13 ile %21 arasında bildirilmiştir[3].

Görüntüleme skoru hastalarda saptanan over kitlesinin görüntüleme yöntemleri ile morfolojik olarak değerlendirilmesi sonucunda belirlenmiştir. İlk olarak Jacob ve ark. tarafından 1990 yılında over kitlelerini USG bulgularına göre standart olarak sınıflandırmak amacı ile tanımlanmıştır. Ma ve ark. yaptıkları çalışmada malign over kitlesi saptanan hastalarda USG skorunun istatistiksel olarak

anlamli şekilde yüksek olduğunu saptamıştır[103]. Ulusoy ve ark. yaptıkları çalışmada malign ve benign over kitlesi saptanan hastalarda, gruplar arasında USG skorunu oluşturan morfolojik grntleme bulgularını karşılaştırmıştır. Solid alan varlığı, assit varlığı, bilateral kitle ve metastaz şüphesi malign grupta istatikselsel olarak anlamli şekilde daha sık saptanmıştır[104]. Bizim alışmamızda ortalama grntleme skoru malign grupta ($2,06\pm0,70$) benign ($0,62\pm0,68$) gruptan istatikselsel olarak anlamli şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Malign grupta morfolojik grntleme bulgularından Solid alan varlığı, assit varlığı ve metastaz varlığı daha çok saptanmıştır. Bilateral kitle açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Bulgular nceki çalışmalarla uyumludur. Bilateral kitle açısından gruplar arasında anlamli fark olmaması nispeten bilateral olma ihtimali yüksek olan dermoid kist ve endometrioma gibi kistlerin benign grupta sayıa çok olması ile ilişkili olabilir.

Robert ve ark. tarafından yapılan çalışmada 888 sağlıklı kadının sadece % 1'inde CA 125 değerinin 35 U/l'nin üzerinde olduğu belirlenmiştir. Bu çalışmadan sonra birçok laboratuvar tarafından CA 125 için normalin üst sınırı 35 U/l olarak kabul edilmiştir[74]. Çalışmamızda malign grupta ortalama CA 125 ($620,93\pm468,85$ U/l) benign gruptan ($71,57\pm82,03$ U/l) istatikselsel olarak anlamli şekilde yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). CA 125 değerinin malign grupta yüksek bulunması beklenen bir sonuçtur. Benign grupta CA 125'in ortalama değeri 71,57 U/l bulunmuştur ve normalden yüksek olduğu görülmektedir. Çalışmaya dahil edilen hastalar histopatolojik tanılarına göre over kanseri, endometrioma, neoplastik kist ve fonksiyonel kist olarak gruplandırılmıştır. Ortalama CA 125

düzeyi over kanseri grubunda $620,9 \pm 468,9$ U/l, endometrioma grubunda $111,6 \pm 97,4$ U/l, neoplastik kist grubunda $41,6 \pm 49$ U/l ve fonksiyonel kist grubunda $32,2 \pm 44,3$ U/l olarak saptanmıştır. Serum CA 125 düzeyleri açısından over kanseri ve diğer gruplar arasında, ayrıca endometriomalar ile fonksiyonel kistler ve neoplastik kitleler arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmıştır. Sonuçlar birlike değerlendirildiğinde benign gruptaki CA 125 değerinin yüksekliğine büyük oranda benign grupta yer alan endometriomaların katkı yapmaktığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda malign grubun ortalama HE 4 düzeyi ($789 \pm 54,11$ pM), benign gruptan ($54,11 \pm 30,77$ pM) istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur ($p < 0,001$). Hastalar histopatolojik tanılarına göre gruplandırıldığında over kanseri ile diğer gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptanmıştır. Fakat CA 125'in aksine HE 4 düzeyleri açısından endometrioma grubu ile fonksiyonel kist ve neoplastik kist grubu arasında anlamlı fark yoktur. Sonuçlar yapılan diğer çalışmalarla uyumlu bulunmuştur. Anastasi ve ark. yaptıkları çalışmada serum CA 125 düzeylerinin over kanseri ve endometriomalarda arttığını buna karşın diğer benign over kistlerinde yükselmediğini bulmuştur. Buna karşın serum HE 4 seviyeleri sadece over kanseri grubunda yüksek saptanırken hiçbir endometriomalı hastada yüksek bulunmamıştır [105]. Moore ve ark. 2012 yılında benign over kistlerinde CA 125 ve HE 4 düzeylerini karşılaştıran önemli bir çalışma yapmıştır. Benign over kitlelerinde HE 4'ün CA 125'e göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az arttığı bulunmuştur. Benign hastalıkların alt grupları değerlendirildiğinde endometriozis ve endometriomalı

hastaların sadece % 3'ünde HE 4 yüksek saptanırken bu oran CA 125 için % 67 olarak bulunmuştur. Premenapozal dönemde bazı benign jinekolojik patolojilerde CA 125 düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir[89]. Endometriozis premenapozal kadınlarda sık görülen ve CA 125 yüksekliğine yol açtığı bilinen jinekolojik hastalıkların başında gelir. Endometrioma tanısı sıklıkla klinik bulgular ve görüntüleme yöntemleri birlikte değerlendirilmesi sonucunda konulur ve cerrahi sonrasında histopatolojik tanı ile doğrulanır. Son zamanlarda özellikle infertil hasta grubunda endometriomaların cerrahi tedavisi, over hasarına yol açtığı ve over rezervini kötü etkilediği gerekçesi ile tartışmalı hale gelmiştir[106]. Bu nedenle endometrioma şüphesi olan hastalarda tanı histopatolojik olarak doğrulanmadan medikal tedavi önerilmekte veya hastalar infertil ise yardımcı üreme tekniklerine yönlendirilmektedir. Fakat sık olmasa da endometriozis ile berrak hücreli ve endometroid tip over kanseri arasında ilişki olduğu bilinmektedir [107]. Bu nedenle HE 4'ün özellikle operasyon önerilmeyen endometriomalı hastaların takibinde faydalı olacağı düşünülmektedir.

Görüntüleme skoru, CA 125 ve HE 4'ün over kanserini benign jinekolojik kistlerden ayırmadaki tanısallık performansı ROC analizi ile değerlendirilmiştir. Hastanın görüntüleme skoru 2 ve üzerinde olduğu durumlarda, görüntüleme yöntemleri, malign kitleleri saptamada % 80 duyarlı ve %91,2 özgül bulunmuştur. Literatürde çeşitli veriler olmakla birlikte yakın zamanda yapılan bir çalışmada USG kullanılarak belirlenen görüntüleme skoru over kanseri tanısında % 77,4 duyarlı ve % 66,8 özgül bulunmuştur[104]. Literatürde aynı skorlama sistemi kullanılarak çok farklı sonuçların elde edildiği görülmüştür[104][103]. Bu durum

muhtemelen USG'nin sübjektif bir görüntüleme yöntemi olmasından kaynaklanmaktadır. Bizim çalışmamızda görüntüleme skoru belirlenirken USG'nin yanı sıra BT, MR'dan yararlanılmıştır. Bu görüntüleme yöntemleri ile uzak metastaz ve assit varlığını daha iyi değerlendirilebildiği için bizim çalışmamızda görüntüleme skoru literatürden daha başarılı olarak saptanmıştır.

Dodge ve ark. adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında CA 125'in rolünü belirlemeye çalışan ve eşik değer olarak 35 U/l değerini kullanan 51 çalışmayı değerlendirmiştir. Çalışmalar birlikte değerlendirildiğinde CA 125'in over kanserinin ayırıcı tanısında duyarlılığı % 78,7 ve özgüllüğü % 77,9 olarak saptanmıştır [66]. Literatürde CA 125'in benign ve malign kitleleri ayırmada duyarlılığı %56-%100 ve özgüllüğü %60-%92 arasında değişmektedir. Çalışmalar arasındaki CA 125'in tanısal değerindeki bu değişiklik seçilen hastaların menopozal durumlarının ve CA 125 için belirlenen eşik değerlerin farklı olmasından kaynaklanmaktadır [108]. Çalışmamızda CA 125 için eşik değer 35 U/l olarak kabul edildiğinde testin duyarlılığı %87,5 özgüllüğü %47,8 olarak saptanmıştır. ROC eğrisinde CA 125 için eşik değer 130 U/l olarak kabul edildiğinde en iyi sonuca (duyarlılık % 87,5, özgüllük % 82,6) ulaşılmaktadır. Bizim çalışmamızda 35 U/l eşik değeri olarak kabul edildiğinde duyarlılık literatürle uyumlu iken özgüllük düşük olarak saptanmıştır. Bu durumu, çalışmamızdaki hastaların menopoz durumlarına göre ayrılmadan değerlendirilmesine ve benign grup içerisinde yer alan endometrioma grubunun ortalama CA 125 düzeyinin yüksek olmasına bağlamaktayız. Dorigo ve Berek yaptıkları derlemede bu konuya dikkat çekmiş, klinik ve demografik veriler

ışığında kişiselleştirilmiş CA 125 eşik değerlerinin yanlış pozitif sonuçları azaltacağını belirtmiştir [109].

Yapılan çalışmalarda HE 4'ün malign ve benign kitlelerin ayırımında duyarlılığı %64-%100 ve özgüllüğü %83-%100 arasında değişmektedir. Literatürde HE 4 için tespit edilen duyarlılık ve özgüllüğün değişken olması çalışmalarda HE 4 için farklı eşik değerler kullanılmasından kaynaklanmaktadır. Üretici firma eşik değer olarak 150 pM değerini belirlemekle birlikte her laboratuvarın hizmet verdiği popülasyon doğrultusunda kendi değerini belirlemesini önermiştir. Bizim çalışmamızda eşik değer 152 pM olarak alındığında duyarlılığı % 100, özgüllüğü % 98,6 olarak bulunmuştur. Üretici firmanın önerdiği eşik değer bizim çalışma grubumuzla uyumlu olduğu görülmüştür. Çalışmamızda HE 4 için saptanan duyarlılık ve özgüllük yukarıda belirtilen sınırlar içinde olmasına karşın çalışmaların birçoğundan daha yüksektir. Bu sonucun ortaya çıkmasına katkıda bulunan bazı etmenler vardır. Çalışma grubumuz incelendiğinde over kanseri tanısı alan hastaları 12'si (%65) seröz karsinom iken müsinöz karsinom saptanmamıştır. Seröz kanserli hastaların önemli bir kısmında over dokusunda HE 4'ün eksprese edildiği bilinmektedir. Buna karşın müsinöz kanserli overlerde He 4 eksprese olmamaktadır[88]. Çalışmamızda, Over kanseri grubunda bulunan hastaların % 68,8'i FIGO evre III ve üzerinde saptanmıştır. Over kanserinde FIGO evresi arttıkça serum HE 4 düzeyinin arttığı bilinmektedir[110]. Kliniğimiz jinekolojik onkoloji açısından referans merkezi olduğundan opere edilen hastaların önemli bir bölümünü over kanseri şüphesi ile sevk edilen hastalardan oluşmaktadır. Bu hasta grubunda over

kanseri tanısı konulma ihtimalinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir[87]. Bu faktörler birlikte değerlendirildiğinde, alışmamızda HE 4'ün duyarlılık ve özgüllüğünün yüksek olmasına katkı sağlamış olabilecekleri düşünölmektedir.

Sonuç olarak HE 4'ün, CA125 ve görüntöleme skoru ile karşılaştırıldığında malign kitlelerin ayırıcı tanısında daha yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip olduğu görölmüştür. Hastaların görüntöleme skoru ile HE 4 ve CA125 düzeyleri arasında korelasyon analizi yapıldığında görüntöleme skoru ile CA 125 ve görüntöleme skoru ile HE 4 arasında istatistiksel anlamlı pozitif korelasyon saptanmıştır. Bu korelasyonun güçlü olamaması görüntöleme yöntemi ve tümör belirteçlerinin farklı klinik durumlarda pozitif sonuç vermesi ile açıklanabilir. Bu nedenle görüntöleme skoru ve tümör belirteçlerinin beraber kullanılacağı, geniş popölasyonu kapsayan bir çalışma bu testlerin over kanseri açısından toplum taraması amacı ile kullanılabilirliği hakkında da fikir verebilir.

6. SONUÇLAR

1. Ortalama HE 4 ve CA 125 düzeyler malign ($789\pm54,11$ pM vs. $620,93\pm468,85$ U/l) grupta benign ($54,11\pm30,77$ pM vs. $71,57\pm82,03$ U/l) gruptan daha yüksek saptanmıştır. Benign grupta ortalama CA 125 düzeyi 71,57 U/l olarak saptanmış ve yaygın olarak kullanılan eşik değeri olan 35 U/l'den yüksek olduğu görülmüştür.
2. Benign gruptaki hastalar endometrioma, neoplastik kist ve fonksiyonel kist olarak üç gruba ayrıldığında ortalama HE 4 düzeyleri arasında fark olmadığı görülmüştür. CA 125 düzeyleri ise endometrioma grubunda ($111,6\pm97,4$ U/l) neoplastik kist ve fonksiyonel kist grubuna göre daha yüksek saptanmıştır. CA 125'in aksine HE 4 düzeylerinin endometriomlarda artmadığı görülmüştür.
3. Görüntüleme skorunun malign grupta ($2,06\pm0,70$) benign gruptan ($0,62\pm0,68$) daha yüksek olduğu saptanmıştır. Morfolojik bulgulardan solid alan varlığı, asit varlığı ve metastaz varlığı malign grupta daha sık tespit edilmiştir.
4. Over kitlesi saptanan hastalarda malign ve benign kitlelerin ayırıcı tanısında HE 4 düzeyinin (% 100 vs. % 98,6), görüntüleme skoru (% 77,4 vs. % 66,8) ve CA 125 düzeyine (%87,5 vs. %47,8) göre daha yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip olduğu görülmüştür.
5. HE 4 için eşik değeri, over kanserinin ayırıcı tanısında en başarılı olduğu 152 pM olarak belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

- [1] C. L. Bailey, F. R. Ueland, G. L. Land, P. D. DePriest, H. H. Gallion, R. J. Kryscio, and J. R. van Nagell, "The Malignant Potential of Small Cystic Ovarian Tumors in Women over 50 Years of Age," *Gynecol. Oncol.*, vol. 69, no. 1, pp. 3–7, 1998.
- [2] C. Borgfeldt and E. Andolf, "Transvaginal sonographic ovarian findings in a random sample of women 25-40 years old.," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 13, no. 5, pp. 345–50, May 1999.
- [3] DiSaia, Creasman, Mannel, McMeekin, and Mutch, *Clinical Gynecologic Oncology*. 2012, pp. 285–328.
- [4] L. JV and S. ME, *Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed. .*
- [5] R. Siegel, D. Naishadham, and A. Jemal, "Cancer statistics, 2012.," *CA. Cancer J. Clin.*, vol. 62, no. 1, pp. 10–29, 2012.
- [6] B. A. Goff, "Ovarian cancer: screening and early detection.," *Obstet. Gynecol. Clin. North Am.*, vol. 39, no. 2, pp. 183–94, Jun. 2012.
- [7] A. Ayhan and P. Dursun, "Over Kanserleri," in *jinekolojik Onkoloji*, 2010, pp. 305–327.
- [8] P. Petignat, D. de Weck, F. Goffin, G. Vlastos, R. Oribst, and J.-C. Luthi, "Long-term survival of patients with apparent early-stage (FIGO I-II) epithelial ovarian cancer: a population-based study.," *Gynecol. Obstet. Invest.*, vol. 63, no. 3, pp. 132–6, Jan. 2007.
- [9] P. D. DePriest, E. Varner, J. Powell, A. Fried, L. Puls, R. Higgins, D. Shenson, R. Kryscio, J. E. Hunter, and S. J. Andrews, "The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 55, no. 2, pp. 174–8, Nov. 1994.

- [10] J. R. van Nagell, R. W. Miller, C. P. DeSimone, F. R. Ueland, I. Podzielinski, S. T. Goodrich, J. W. Elder, B. Huang, R. J. Kryscio, and E. J. Pavlik, "Long-term survival of women with epithelial ovarian cancer detected by ultrasonographic screening.," *Obstet. Gynecol.*, vol. 118, no. 6, pp. 1212–21, Dec. 2011.
- [11] I. Jacobs, D. Oram, J. Fairbanks, J. Turner, C. Frost, and J. G. Grudzinskas, "A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer.," *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 97, no. 10, pp. 922–9, Oct. 1990.
- [12] B. W. Mol, N. Bayram, J. G. Lijmer, M. A. Wiegerinck, M. Y. Bongers, F. van der Veen, and P. M. Bossuyt, "The performance of CA-125 measurement in the detection of endometriosis: a meta-analysis.," *Fertil. Steril.*, vol. 70, no. 6, pp. 1101–8, Dec. 1998.
- [13] M. T. Galgano, G. M. Hampton, and H. F. Frierson, "Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues.," *Mod. Pathol.*, vol. 19, no. 6, pp. 847–53, Jun. 2006.
- [14] R. G. Moore, A. K. Brown, M. C. Miller, S. Skates, W. J. Allard, T. Verch, M. Steinhoff, G. Messerlian, P. DiSilvestro, C. O. Granai, and R. C. Bast, "The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 108, no. 2, pp. 402–8, Feb. 2008.
- [15] B. Gondos, P. Bhiraleus, and C. J. Hobel, "Ultrastructural observations on germ cells in human fetal ovaries.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 110, no. 5, pp. 644–52, Jul. 1971.
- [16] Keith L. Moore and T. V. . Persaud, "the urogenital system," in *The Developing Human*, 2003, pp. 304–308.

- [17] R. Himmelstein-Braw, A. G. Byskov, H. Peters, and M. Faber, "Follicular atresia in the infant human ovary.," *J. Reprod. Fertil.*, vol. 46, no. 1, pp. 55–9, Jan. 1976.
- [18] L. Speroff and M. A. Fritz, "over-embriyolji ve gelişim," in *in clinic gynecologic endocrinology and infertility*, 2007, pp. 98–99.
- [19] E. R. Sokol, G. Rene, and J. R. Anderson, "Anatomy and Embryology," in *in Berek&Novak Gynecology*, 2012, p. 92.
- [20] keith L. Moore and A. F. Dalley, "pelvis and perineum," in *in clinically oriented Anatomy*, 1999, p. 384.
- [21] C. L. Junqueira and J. Carneiro, "the female reproductive system," in *in basic histology*, 2003, pp. 450–454.
- [22] H. P. Berek JS, Adashi EY, "Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular," in *in Novak Jinekoloji*, 1998, pp. 331–97.
- [23] MCMeekin Scott, M. R. S, and DiSaia Philip, "The adnexal mass," in *in Clinical Gynecologic Oncology*, 2012, pp. 261–283.
- [24] M. P. Stany and C. A. Hamilton, "Benign Disorders of the Ovary," vol. 35, pp. 271–284, 2008.
- [25] G. Da, J. Lb, L. Lm, and S. Kf, "Oral contraceptives for functional ovarian cysts (Review)," no. 9, 2011.
- [26] K. Rowan, S. Meagher, M. B. B. Ch, M. Teoh, B. Vollenhoven, D. Ph, S. Choong, and S. Tong, "Corpus luteum across the first trimester : size and laterality as observed by ultrasound," *Fertil. Steril.*, vol. 90, no. 5, pp. 1844–1847, 2008.
- [27] C. Amoah, A. Yassin, E. Cockayne, A. Bird, and M. B. B. S, "CASE REPORT Hyperreactio luteinalis in pregnancy," *Fertil. Steril.*, vol. 95, no. 7, pp. 2429.e1–2429.e3, 2011.

- [28] “Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS).,” *Hum. Reprod.*, vol. 19, no. 1, pp. 41–7, Jan. 2004.
- [29] P. Rousset, A. Gompel, S. Christin-Maitre, M. Pugeat, D. Hugol, M. A. Ghossain, and J.-N. Buy, “Ovarian hyperthecosis on grayscale and color Doppler ultrasound,” *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 32, no. 5, pp. 694–9, Oct. 2008.
- [30] A. Bühler-Christen, V. Tischler, P.-A. Diener, and M. Brändle, “New onset alopecia and hirsutism in a postmenopausal women,” *Gynecol. Endocrinol.*, vol. 25, no. 5, pp. 324–7, May 2009.
- [31] T. T. Al-Fozan H, “Left lateral predisposition of endometriosis and endometrioma,” *Obs. Gynecol*, vol. 101, no. 1, pp. 164–6, 2003.
- [32] S. Spectrum, “Sonographic Spectrum,” vol. 22, no. 4, pp. 273–280, 2006.
- [33] G. B. Melis, S. Ajossa, S. Guerriero, A. M. Paoletti, M. Angiolucci, B. Piras, A. Caffiero, and V. Mais, “Epidemiology and diagnosis of endometriosis,” *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, vol. 734, pp. 352–7, Sep. 1994.
- [34] thomas D’Hooghe, “Endometriosis,” in in *Berek&Novak Gynecology*, 2012, p. 515.
- [35] A. P. J. Hillard, “No Title,” in in *Berek&Novak Gynecology*, 2012, p. 413.
- [36] A. Hackethal, D. Brueggmann, M. K. Bohlmann, F. E. Franke, H. Tinneberg, and K. Münstedt, “Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary : systematic review and analysis of published data,” *Lancet Oncol.*, vol. 9, no. 12, pp. 1173–1180, 2008.
- [37] S. P. Scoutt LM, McCarthy SM, Lange R, Bourque A, “MR evaluation of clinically suspected adnexal masses,” *J Comput Assist Tomogr.*, vol. 18, no. 4, pp. 609–18.
- [38] L. Yassa, P. Sadow, and E. Marqusee, “Malignant struma ovarii,” vol. 4, no. 8, pp. 469–472, 2008.

- [39] A. L. Nocito, S. Sarancone, and C. Bacchi, "Ovarian thecoma : clinicopathological analysis of 50 cases," vol. 12, pp. 12–16, 2008.
- [40] D. A. Jobling T, Mamers P, Healy DL, MacLachlan V, Burger HG, Quinn M, Rome R, "A Prospective Study of Inhibin in Granulosa Cell Tumors of the Ovary," *Gynecol. Oncol.*, vol. 55, no. 22, pp. 285–289.
- [41] A. Abad, E. Cazorla, F. Ruiz, I. Aznar, E. Asins, and J. Llixiona, "Meigs ' syndrome with elevated CA125 : case report and review of the literature," vol. 82, pp. 97–99, 1999.
- [42] J. Berek, T. Longacre, and M. Friedlender, "Ovarian,Fallopian Tube,and peritoneal Cancer," in in *Berek&Novak Gynecology*, 2012, p. 1351.
- [43] C. H. Holschneider and J. S. Berek, "Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors.," *Semin. Surg. Oncol.*, vol. 19, no. 1, pp. 3–10, Jan. 2000.
- [44] "Cancer of the Ovary - SEER Stat Fact Sheets." [Online]. Available: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. [Accessed: 06-Oct-2013].
- [45] et al Landis SH, Murray T, Bolden S, "Cancer statistics," *CA Cancer J Clin.*, vol. 48, pp. 6–29, 1998.
- [46] et al: Franceschi S, La Vecchia C, Booth M, "Pooled analysis of 3 European case-control studies of ovarian cancer: II. Age at me- narche and menopause," *Int J Cancer 1*, vol. 49, pp. 57–60, 1991.
- [47] J. Hunn and G. C. Rodriguez, "Ovarian cancer: etiology, risk factors, and epidemiology.," *Clin. Obstet. Gynecol.*, vol. 55, no. 1, pp. 3–23, Mar. 2012.
- [48] "Epithelial ovarian cancer and combined oral contraceptives. The WHO Collaborative Study of Neoplasia and Steroid Contraceptives.," *Int. J. Epidemiol.*, vol. 18, no. 3, pp. 538–45, Sep. 1989.

- [49] H. A. Risch, "Hormonal Etiology of Epithelial Ovarian Cancer, With a Hypothesis Concerning the Role of Androgens and Progesterone," *JNCI J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 90, no. 23, pp. 1774–1786, Dec. 1998.
- [50] K. N. Danforth, S. S. Tworoger, J. L. Hecht, B. A. Rosner, G. A. Colditz, and S. E. Hankinson, "Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts.," *Cancer Causes Control*, vol. 18, no. 5, pp. 517–23, Jun. 2007.
- [51] J.-H. Choi, A. S. T. Wong, H.-F. Huang, and P. C. K. Leung, "Gonadotropins and ovarian cancer.," *Endocr. Rev.*, vol. 28, no. 4, pp. 440–61, Jun. 2007.
- [52] G. C. Rodriguez, N. P. Nagarsheth, K. L. Lee, R. C. Bentley, D. K. Walmer, M. Cline, R. S. Whitaker, P. Isner, A. Berchuck, R. K. Dodge, and C. L. Hughes, "Progestin-induced apoptosis in the Macaque ovarian epithelium: differential regulation of transforming growth factor-beta.," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 94, no. 1, pp. 50–60, Jan. 2002.
- [53] J. V Lacey, P. J. Mink, J. H. Lubin, M. E. Sherman, R. Troisi, P. Hartge, A. Schatzkin, and C. Schairer, "Menopausal hormone replacement therapy and risk of ovarian cancer.," *JAMA*, vol. 288, no. 3, pp. 334–41, Jul. 2002.
- [54] D. Cibula, M. Widschwendter, O. Májek, and L. Dusek, "Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: review and meta-analysis.," *Hum. Reprod. Update*, vol. 17, no. 1, pp. 55–67.
- [55] K. A. Rosenblatt, N. S. Weiss, K. L. Cushing-Haugen, K. G. Wicklund, and M. A. Rossing, "Genital powder exposure and the risk of epithelial ovarian cancer.," *Cancer Causes Control*, vol. 22, no. 5, pp. 737–42, May 2011.
- [56] B. A. Goff, L. Mandel, H. G. Muntz, and C. H. Melancon, "Ovarian carcinoma diagnosis.," *Cancer*, vol. 89, no. 10, pp. 2068–75, Nov. 2000.

- [57] C. R. Bankhead, S. T. Kehoe, and J. Austoker, "Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: a systematic review," *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.*, vol. 112, no. 7, pp. 857–865, Jul. 2005.
- [58] P. Hartge, R. Hayes, D. Reding, M. E. Sherman, P. Prorok, M. Schiffman, and S. Buys, "Complex ovarian cysts in postmenopausal women are not associated with ovarian cancer risk factors: preliminary data from the prostate, lung, colon, and ovarian cancer screening trial.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 183, no. 5, pp. 1232–7, Nov. 2000.
- [59] S. Granberg, A. Norström, and M. Wikland, "Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 37, no. 2, pp. 224–9, May 1990.
- [60] D. Timmerman, L. Valentin, T. H. Bourne, W. P. Collins, H. Verrelst, and I. Vergote, "Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group.," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 16, no. 5, pp. 500–5, Oct. 2000.
- [61] D. Timmerman, a C. Testa, T. Bourne, L. Ameye, D. Jurkovic, C. Van Holsbeke, D. Paladini, B. Van Calster, I. Vergote, S. Van Huffel, and L. Valentin, "Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer.," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 31, no. 6, pp. 681–90, Jun. 2008.
- [62] S. Campbell, "Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening.," *Ultrasound Obstet. Gynecol.*, vol. 40, no. 3, pp. 245–54, Sep. 2012.
- [63] E. R. Woodward, H. V Sleightholme, a M. Considine, S. Williamson, J. M. McHugo, and D. G. Cruger, "Annual surveillance by CA125 and transvaginal ultrasound for ovarian cancer in both high-risk and population risk women is ineffective.," *BJOG*, vol. 114, no. 12, pp. 1500–9, Dec. 2007.

- [64] S. a Sohaib, T. D. Mills, a Sahdev, J. a W. Webb, P. O. Vantrappen, I. J. Jacobs, and R. H. Reznek, "The role of magnetic resonance imaging and ultrasound in patients with adnexal masses.," *Clin. Radiol.*, vol. 60, no. 3, pp. 340–8, Mar. 2005.
- [65] P. Malignancy, "Imaging Strategy for Early Ovarian Cancer : Characterization of Adnexal Masses with Conventional and Ad- vanced Imaging Techniques 1," 2012.
- [66] J. E. Dodge, A. L. Covens, C. Lacchetti, L. M. Elit, T. Le, M. Devries-Aboud, and M. Fung-Kee-Fung, "Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 126, no. 1, pp. 157–66, Jul. 2012.
- [67] M. J. Duffy, "Role of tumor markers in patients with solid cancers: A critical review.," *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 18, no. 3, pp. 175–84, May 2007.
- [68] J. A. Rock and H. W. Jones, *Te Linde's Operative Gynecology*. 2010.
- [69] R. C. Bast, M. Feeney, H. Lazarus, L. M. Nadler, R. B. Colvin, and R. C. Knapp, "Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma.," *J. Clin. Invest.*, vol. 68, no. 5, pp. 1331–7, Nov. 1981.
- [70] T. J. O'Brien, J. B. Beard, L. J. Underwood, R. A. Dennis, A. D. Santin, and L. York, "The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences.," *Tumour Biol.*, vol. 22, no. 6, pp. 348–66.
- [71] O. Dorigo and J. S. Berek, "Personalizing CA125 levels for ovarian cancer screening.," *Cancer Prev. Res. (Phila).*, vol. 4, no. 9, pp. 1356–9, Sep. 2011.
- [72] K. Seki, Y. Kikuchi, T. Uesato, and K. Kato, "Increased serum CA 125 levels during the first trimester of pregnancy.," *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, vol. 65, no. 6, pp. 583–5, Jan. 1986.

- [73] M. R. McLemore, B. E. Aouizerat, K. A. Lee, L.-M. Chen, B. Cooper, M. Tozzi, and C. Miaskowski, "A comparison of the cyclic variation in serum levels of CA125 across the menstrual cycle using two commercial assays.," *Biol. Res. Nurs.*, vol. 14, no. 3, pp. 250–6, Jul. 2012.
- [74] M. D. Robert C. Bast, Jr., M.D., Thomas L. Klug, Ph.D., Elena St. John, R.N., Eric Jenison, M.D., Jonathan M. Niloff, M.D., Herbert Lazarus, Ph.D., Ross S. Berkowitz, M.D., Thomas Leavitt, M.D., C. Thomas Griffiths, M.D., Leroy Parker, M.D., Vincent R. Zurawski, "A Radioimmunoassay Using a Monoclonal Antibody to Monitor the Course of Epithelial Ovarian Cancer — NEJM," *N Engl J Med*, no. 309, pp. 883–88, 1983.
- [75] R. C. M. FINKLER, NEIL J. MD; BENACERRAF, BERYL MD; LAVIN, PHILIP T. PhD; WOJCIECHOWSKI, CAROL RN; KNAPP, "Comparison of Serum CA 125, Clinical Impression, and Ultrasound in the Preoperative Evaluation of Ovarian Masses," *Obstet. Gynecol.*, vol. 72, no. 4, pp. 659–663, 1988.
- [76] M. J. A. Engelen, A. H. H. Bongaerts, W. J. Sluiter, H. H. de Haan, D. H. Bogchelman, E. M. Tenvergert, P. H. B. Willemse, and A. G. J. van der Zee, "Distinguishing benign and malignant pelvic masses: the value of different diagnostic methods in everyday clinical practice.," *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.*, vol. 136, no. 1, pp. 94–101, Jan. 2008.
- [77] F. Guadagni, C. Marth, A. G. Zeimet, P. Ferroni, A. Spila, R. Abbolito, M. Roselli, J. W. Greiner, and J. Schlom, "Evaluation of tumor-associated glycoprotein-72 and CA 125 serum markers in patients with gynecologic diseases," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 171, no. 5, pp. 1183–1191, 1994.
- [78] K. K. Zorn, C. Tian, W. P. Mcguire, W. J. Hoskins, F. M. Muggia, P. G. Rose, R. F. Ozols, D. Spriggs, and D. K. Armstrong, "ADVANCED OVARIAN CARCINOMA: A GYNECOLOGIC," vol. 115, no. 5, pp. 1028–1035, 2010.

- [79] R. C. Bast, F. P. Siegal, C. Runowicz, T. L. Klug, V. R. Zurawski, D. Schonholz, C. J. Cohen, and R. C. Knapp, "Elevation of serum CA 125 prior to diagnosis of an epithelial ovarian carcinoma," *Gynecol. Oncol.*, vol. 22, no. 1, pp. 115–120, Sep. 1985.
- [80] I. J. Jacobs, S. Skates, A. P. Davies, R. P. Woolas, A. Jeyerajah, P. Weidemann, K. Sibley, and D. H. Oram, "concentration : a prospective cohort study," *BMJ*, vol. 313, pp. 1355–1358, 1996.
- [81] U. Menon, S. J. Skates, S. Lewis, A. N. Rosenthal, B. Rufford, K. Sibley, N. Macdonald, A. Dawnay, A. Jeyarajah, R. C. Bast, D. Oram, and I. J. Jacobs, "Prospective study using the risk of ovarian cancer algorithm to screen for ovarian cancer.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 23, no. 31, pp. 7919–26, Nov. 2005.
- [82] L. Gao, H. Cheng, L. Dong, X. Ye, Y. Liu, X. Chang, Y. Cheng, J. Chen, R. Ma, and H. Cui, "The Role of HE4 in Ovarian Cancer: Inhibiting Tumour Cell Proliferation and Metastasis," *J. Int. Med. Res.*, vol. 39, no. 5, pp. 1645–1660, Oct. 2011.
- [83] I. Hellström, J. Raycraft, M. Hayden-Ledbetter, J. a Ledbetter, M. Schummer, M. McIntosh, C. Drescher, N. Urban, and K. E. Hellström, "The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma.," *Cancer Res.*, vol. 63, no. 13, pp. 3695–700, Jul. 2003.
- [84] L. Wu, Z.-Y. Dai, Y.-H. Qian, Y. Shi, F.-J. Liu, and C. Yang, "Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis.," *Int. J. Gynecol. Cancer*, vol. 22, no. 7, pp. 1106–12, Sep. 2012.
- [85] M. E. Carney, J. M. Lancaster, C. Ford, A. Tsodikov, and C. L. Wiggins, "A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not?," *Gynecol. Oncol.*, vol. 84, no. 1, pp. 36–42, Jan. 2002.

- [86] R. G. Moore, D. S. McMeekin, A. K. Brown, P. DiSilvestro, M. C. Miller, W. J. Allard, W. Gajewski, R. Kurman, R. C. Bast, and S. J. Skates, "A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 112, no. 1, pp. 40–6, Jan. 2009.
- [87] K. K. L. Chan, C.-A. Chen, J.-H. Nam, K. Ochiai, S. Wilailak, A.-T. Choon, S. Sabaratnam, S. Hebbar, J. Sickan, B. a Schodin, and W. W. Sumpaico, "The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 128, no. 2, pp. 239–44, Feb. 2013.
- [88] R. Drapkin, H. H. Von Horsten, Y. Lin, S. C. Mok, C. P. Crum, W. R. Welch, and J. L. Hecht, "Human Epididymis Protein 4 (HE4) Is a Secreted Glycoprotein that Is Overexpressed by Serous and Endometrioid Ovarian Carcinomas Ovarian Carcinomas," vol. 4, pp. 2162–2169, 2005.
- [89] R. G. Moore, M. C. Miller, M. M. Steinhoff, S. J. Skates, K. H. Lu, G. Lambert-Messerlian, and R. C. Bast, "Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders.," *Am. J. Obstet. Gynecol.*, vol. 206, no. 4, pp. 351.e1–8, Apr. 2012.
- [90] M. Hallamaa, P. Suvitie, K. Huhtinen, J. Matomäki, M. Poutanen, and a Perheentupa, "Serum HE4 concentration is not dependent on menstrual cycle or hormonal treatment among endometriosis patients and healthy premenopausal women.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 125, no. 3, pp. 667–72, Jun. 2012.
- [91] P. S, O. F, M. P, and E. Al., "Carcinom of the ovary. Annual report on the results of treatment of gynaecological cancer, vol 23. International Federation of Gynecology and Obstetrics," *Epidemiol Biostat*, vol. 3, pp. 75–102, 1998.

- [92] A. HEINTZ, F. ODICINO, P. MAISONNEUVE, M. QUINN, J. BENEDET, W. CREASMAN, H. NGAN, S. PECORELLI, and U. BELLER, "Carcinoma of the Ovary," *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 95, pp. S161–S192, 2006.
- [93] M. J. A. Engelen, H. E. Kos, P. H. B. Willemse, J. G. Aalders, E. G. E. de Vries, M. Schaapveld, R. Otter, and A. G. J. van der Zee, "Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma," *Cancer*, vol. 106, no. 3, pp. 589–98, Feb. 2006.
- [94] C. T. Griffiths, "Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma.," *Natl. Cancer Inst. Monogr.*, vol. 42, pp. 101–4, Oct. 1975.
- [95] R. E. Bristow, R. S. Tomacruz, D. K. Armstrong, E. L. Trimble, and F. J. Montz, "Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis.," *J. Clin. Oncol.*, vol. 20, no. 5, pp. 1248–59, Mar. 2002.
- [96] G. Polverino, F. Parazzini, G. Stellato, G. Scarfone, S. Cipriani, and G. Bolis, "Survival and prognostic factors of women with advanced ovarian cancer and complete response after a carboplatin-paclitaxel chemotherapy.," *Gynecol. Oncol.*, vol. 99, no. 2, pp. 343–7, Nov. 2005.
- [97] T. J. Perren, A. M. Swart, J. Pfisterer, J. A. Ledermann, E. Pujade-Lauraine, G. Kristensen, M. S. Carey, P. Beale, A. Cervantes, C. Kurzeder, A. du Bois, J. Sehouli, R. Kimmig, A. Stähle, F. Collinson, S. Essapen, C. Gourley, A. Lortholary, F. Selle, M. R. Mirza, A. Leminen, M. Plante, D. Stark, W. Qian, M. K. B. Parmar, and A. M. Oza, "A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 365, no. 26, pp. 2484–96, Dec. 2011.
- [98] D. K. Armstrong, B. Bundy, L. Wenzel, H. Q. Huang, R. Baergen, S. Lele, L. J. Copeland, J. L. Walker, and R. A. Burger, "Intraperitoneal cisplatin

and paclitaxel in ovarian cancer.,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 354, no. 1, pp. 34–43, Jan. 2006.

- [99] M. Markman, R. Rothman, T. Hakes, B. Reichman, W. Hoskins, S. Rubin, W. Jones, L. Almadrones, and J. L. Lewis, “Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin.,” *J. Clin. Oncol.*, vol. 9, no. 3, pp. 389–93, Mar. 1991.
- [100] K. M. Robison, M. C. Miller, W. J. Allard, D. Ph, J. Robert, R. C. Bast, and S. J. Skates, “in Patients with a Pelvic Mass,” vol. 203, no. 3, pp. 1–14, 2013.
- [101] M. Montagnana, G. Lippi, O. Ruzzenente, V. Bresciani, E. Danese, S. Scevarolli, G. L. Salvagno, S. Giudici, M. Franchi, and G. C. Guidi, “The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass.,” *J. Clin. Lab. Anal.*, vol. 23, no. 5, pp. 331–5, Jan. 2009.
- [102] A. Z. Azzam, D. I. Hashad, and N. a F. Kamel, “Evaluation of HE4 as an extrabiomarker to CA125 to improve detection of ovarian carcinoma: is it time for a step forward?,” *Arch. Gynecol. Obstet.*, vol. 288, no. 1, pp. 167–72, Jul. 2013.
- [103] S. Ma, K. Shen, and J. Lang, “A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer.,” *Chin. Med. J. (Engl.)*, vol. 116, no. 3, pp. 396–9, Mar. 2003.
- [104] S. Ulusoy, O. Akbayir, C. Numanoglu, N. Ulusoy, E. Odabas, and A. Gulkilik, “The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses,” *Int. J. Gynecol. Obstet.*, vol. 96, no. 3, pp. 186–191, 2007.
- [105] E. Anastasi, T. Granato, R. Falzarano, P. Storelli, A. Ticino, L. Frati, P. B. Panici, and M. G. Porpora, “The use of HE4 , CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer,” *J. Ovarian Res.*, vol. 6, no. 1, p. 1, 2013.

- [106] F. Raffi, M. Metwally, and S. Amer, "The impact of excision of ovarian endometrioma on ovarian reserve: a systematic review and meta-analysis.," *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 97, no. 9, pp. 3146–54, Sep. 2012.
- [107] C. L. Pearce, C. Templeman, M. A. Rossing, A. Lee, A. M. Near, P. M. Webb, C. M. Nagle, J. A. Doherty, K. L. Cushing-Haugen, K. G. Wicklund, J. Chang-Claude, R. Hein, G. Lurie, L. R. Wilkens, M. E. Carney, M. T. Goodman, K. Moysich, S. K. Kjaer, E. Hogdall, A. Jensen, E. L. Goode, B. L. Fridley, M. C. Larson, J. M. Schildkraut, R. T. Palmieri, D. W. Cramer, K. L. Terry, A. F. Vitonis, L. J. Titus, A. Ziogas, W. Brewster, H. Anton-Culver, A. Gentry-Maharaj, S. J. Ramus, A. R. Anderson, D. Brueggmann, P. A. Fasching, S. A. Gayther, D. G. Huntsman, U. Menon, R. B. Ness, M. C. Pike, H. Risch, A. H. Wu, and A. Berchuck, "Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies.," *Lancet Oncol.*, vol. 13, no. 4, pp. 385–94, Apr. 2012.
- [108] M. Benjapibal and C. Neungton, "Pre-operative prediction of serum CA125 level in women with ovarian masses.," *J. Med. Assoc. Thai.*, vol. 90, no. 10, pp. 1986–91, Oct. 2007.
- [109] O. Dorigo and J. S. Berek, "Personalizing CA125 Levels for Ovarian Cancer Screening," *Cancer Prev. Res.*, vol. 4, pp. 1356–1359, 2011.
- [110] D. Trudel, B. Têtu, J. Grégoire, M. Plante, M.-C. Renaud, D. Bachvarov, P. Douville, and I. Bairati, "Human epididymis protein 4 (HE4) and ovarian cancer prognosis," *Gynecol. Oncol.*, vol. 127, no. 3, pp. 511–515, 2012.

8. ÖZET

PELVİK KİTLESİ OLAN KADINLARDA SERUM CA 125 VE HE 4 DÜZEYİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Over kanseri kadın genital sistemi kanserleri arasında en sık ölümle sonuçlanan kanser tipidir. Over kanserinin prognozu erken evrede iyi iken ileri evrelerde 5 yıllık sağ kalım oldukça düşüktür. Over kanseri ayırıcı tanısında kullanılan CA 125 başta endometriozis olmak üzere birçok benign ve malign hastalıkta yükselmektedir. CA 125 over kanserine özgül bir tümör belirteci olmadığından dolayı ayırıcı tanıda rolü sınırlıdır. Bu durum HE 4 gibi yeni tümör belirteçlerinin araştırılmasına yol açmaktadır.

Bu çalışmanın amacı; over kitlesi saptanıp opere edilen hastalarda görüntüleme skoru, serum CA 125 düzeyi ve serum HE 4 düzeyinin over kanseri ayırıcı tanısındaki performansını karşılaştırmaktır. Çalışmamıza over kitlesi saptanıp Gazi Üniversitesi Kadın Hastalıkları ve Doğum bölümünde opere edilen 85 hasta dahil edilmiştir. Hastaların operasyon öncesi görüntüleme skorları, CA 125 düzeyi, HE 4 düzeyleri ve operasyon sonrası patoloji sonuçları prospektif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuç olarak over kanserini tanısında HE 4 düzeyi, CA 125 düzeyi ve görüntüleme skoruna göre daha duyarlı ve daha özgül bulunmuştur. HE 4 düzeyinin CA 125'in aksine endometriolarda yükselmediği görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Over kanseri, HE 4, CA 125, Görüntüleme skoru

9.SUMMARY

COMPARISON OF SERUM CA 125 AND HE 4 LEVELS IN PATIENTS WITH PELVIC MASS.

Ovarian cancer is the most common cause of the gynecologic cancer death. The prognosis of early stage ovarian cancer is favorable. On the other hand five year survival of advanced stage ovarian cancer is extremely low. CA 125 is commonly used as a tumour marker for patients suspicious of ovarian cancer. High CA 125 levels can be found in lots of benign and malign conditions like endometriosis. Due to low specificity of CA 125 for ovarian cancer, the convenience in differential diagnosis is restricted.

The aim of this study is to compare effectiveness of imaging score, serum CA 125 and HE 4 levels in differential diagnosis of pelvic mass. This study include 85 patients who were diagnosed with pelvic mass and operated in our institution. Preoperative serum CA 125 and HE 4 levels, imaging scores and pathology results were evaluated prospectively for all patients.

In conclusion, serum HE 4 levels found more sensitive and specific than serum CA 125 levels and imaging score in differential diagnosis of ovarian cancer. It was shown that Serum HE 4 levels rarely increases in endometriomas in contrast with CA 125.

Key words: Ovarian cancer, HE 4, CA125, imaging score

10. EKLER



GAZİ ÜNİVERSİTESİ (GİRİŞİMSSEL OLMAYAN) KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU DEĞERLENDİRME FORMU

DEĞERLENDİRME KURULUNUN ADI	Gazi Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRES	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara
TELEFON	0312 202 69 58
FAKS	0312 202 46 73
E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Pelvik kitlesi olan kadınlarda serum ca-125 ve HE-4 düzeyinin karşılaştırılması		
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr.M.Anıl ONAN		
	UZMANLIK TEZİ/AKADEMİK AMAÇLI	UZMANLIK TEZİ ☒	AKADEMİK AMAÇLI ☐	
	DİĞER	☐	☐	
	İLAÇ DIŞI ARAŞTIRMA	☒	☐ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL ☒ İLAÇ DIŞI GİRİŞİMSSEL OLMAYAN 4-Rutin takip ve tedavi sırasında elde edilmiş materyallerle yapılacak araştırmalar	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon No	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ BİL. GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐ Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama		
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ SİGORTA	☒ ☐		

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: <u>142</u>	Toplantı tarihi: <u>11.04.2012</u>
	Üniversitemiz Tıp Fakültesinde Prof.Dr.M.Anıl Onan'ın sorumluluğunda yapılması tasarlanan ve yukarıdaki künyede kayıtlı başvuru bilgileri verilen, Uzmanlık Tezi olan klinik araştırma başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik sakınca bulunmadığına ve "bütçesi dışında" uygun olduğuna G.Ü.T.F. Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir. Etik Kurulun kararı, projenin bütçesi BAP tarafından kabul edildiği takdirde yürürlüğe girecek olup, BAP kararının Kurulumuza bildirilmesi gerekmektedir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesinin son versiyonu, İyi Klinik Uygulamaları (Uluslararası ICH-GCP) kılavuzu ve bununla ilgili 2001/20/EC ve 2005/28/EC sayılı Avrupa Birliği direktifleri, Biyoloji ve Tıbbın uygulanması bakımından İnsan Hakları ve İnsan haysiyetinin korunması sözleşmesi ve İnsan Hakları ve Biyotıp Sözleşmesinin onaylanmasının uygun bulunduğu dair kanun (9.12.2003 tarihli 25311 sayılı Resmi Gazete), 2547 sayılı Yükseköğretim Kanunu (06.11.1981 tarihli 17506 sayılı Resmi Gazete), Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI ÜNVANI/ADI/SOYADI: Prof.Dr.Canan ULUOĞLU	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	İlişki *		Katılım **		İmza
Prof.Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Farmakoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Arzu BAKIRTAŞ BAŞKAN YRD.	Çocuk Sağ.ve Hast. Çocuk Allerji	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji	G.Ü.T.F Fizyoloji A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Füsun BOZKIRLI ÜYE	Anesteziyoloji ve Reanimasyon	G.Ü.T.F Anest.ve Rea. A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Emin TÜRKÖZ ÜYE	Restoratif Diş Tedavisi ve Endodonti	G.Ü.D.F Restoratif Diş Ted. ve Endodonti A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Seyhan ERSAN ÜYE	Farmasötik Kimya	G.Ü.E.F (Ecz.Mes.Bil.) Farmasötik Kimya A.D.	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Sefer AYCAN ÜYE	Halk Sağlığı	G.Ü.T.F Halk Sağlığı A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya	G.Ü.T.F Tıbbi Biyokimya A.D	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji	G.Ü.T.F Radyoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Galip GÜZ ÜYE	İç Hastalıkları Erişkin Nefroloji	G.Ü.T.F İç Hastalıkları A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Aylar POYRAZ ÜYE	Tıbbi Patoloji	G.Ü.T.F Tıbbi Patoloji A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof.Dr.Metin YILMAZ ÜYE	Kulak-Burun-Boğaz Hast.	Kulak-Burun-Boğaz Hast. A.D	E	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof.Dr.Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Etiği ve Tıp Tarihi	G.Ü.T.F Tıp Etiği ve Tıp Tarihi A.D	K	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç.Dr.Birol DEMİREL ÜYE	Adli Tıp	G.Ü.T.F Adli Tıp A.D.	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Huk.Müş.Adem GELİR ÜYE	Hukuk Müşavirliği	Rektörlük Hukuk Müşavirliği	E	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Emine ŞEKER ÜYE	Sivil Temsilci	Sivil Temsilci	K	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma

11.ÖZGEÇMİŞ

Adı : Koray

Soyadı : ASLAN

Doğum Yeri ve Tarihi : ERGANİ / 29.03.1984

Eğitimi :

2008- ... Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum
Anabilim Dalı / Ankara

2002-2008 Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi / Ankara

2001-2002 Özel Dicle Lisesi / Ankara

1999-2001 Gaziantep Vehbi Dinçerler Fen Lisesi / Gaziantep

1998-1999 Diyarbakır Anadolu Lisesi / Diyarbakır

1995-1998 Konak Anadolu Lisesi/ İzmir

1990-1995 Atatürk İlkokulu/ Ergani

Yabancı Dili : İngilizce

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar :

TJOD (Türk Jinekoloji ve Obstetrik Derneği)

TSRM (Ulusal Üreme Endokrinolojisi ve İnfertilite)

Bilimsel Etkinlikleri :

Giessen Justus Liebig Üniversitesi Obstetrik ve Jinekoloji Departmanı Observer
(Temmuz - Eylül 2012)

4.Ulusal üreme endokrinolojisi ve infertilite kongresi (2010)

9. Ulusal jinekoloji ve obstetrik kongresi (2011)

11.Ulusal jinekoloji ve obstetrik kongresi (2013)

13. Gazi Üniversitesi deney hayvanları ve etik kursu

Bildiri Özetleri:

1.Viabilite sınırında preterm prematür membran rüptürü tanısı alan iki olgunun başarılı yönetimi. K.Aslan, M.Öztürk, Y.Oğuz, M.F. Akdulum Cevher, M. Erdem, A.Erdem. 11.Ulusal jinekoloji ve obstetrik kongresi (2013) Poster Sunum.

2.Hipotiroidisi olan gebelerde gestasyonel diyabet insidansı. M.F. Akdulum Cevher, Y.Oğuz, Ş.Yıldız, K.Aslan, M.Öztürk, M. Erdem, A.Erdem. 11.Ulusal jinekoloji ve obstetrik kongresi (2013) Sözlü Sunum.

3.A case of early onset of cholestasis of pregnancy associated with in vitro fertilization (IVF) and moderate ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). M. Erdem, A. Erdem, K. Aslan, Y. Oguz. 69th ASRM Annual Meeting (2013) Presentation. Boston, Massachusetts, USA

4.Outcome of microdose and antagonist protocols in poor responder patients: Comparison with long protocol cycles with incidentally had low number of oocyte in IVF. M. Erdem, A. Erdem, Y. Oguz, K. Aslan, O. Mesut,N. Bozkurt. 69th ASRM Annual Meeting (2013) Presentation. Boston, Massachusetts, USA

5. Kliniğimizde ektopik gebelik nedeni ile metotraksat tedavisi verilen hastalar ile laparoskopik salpenjektomi uygulanan hastalarda tedavi sonrası fertilite oranlarının karşılaştırılması. S. Abay, M. Erdem, E. Demirdağ, Ş. Gökçe, K. Aslan. 4.Ulusal üreme endokrinolojisi ve infertilite kongresi (2010). Poster Sunum.