

BÖLÜM 29

ADNEKSİYEL KİTLELERDE MALİGNİTE RİSKİNİN BELİRLENMESİ

Arife AKAY¹

Adneksiyel kitleler; klasik olarak overler, tubalar ve çevresindeki vasküler, lenfatik ve bağ dokulardan kaynaklanan, her türlü jinekolojik ve jinekolojik olmayan, solid ve/veya kistik oluşumlar olarak tanımlanmaktadır. Prevalansı premenapozal kadınlarda %8-35 ve postmenapozal kadınlarda %3-17 olarak değişmekte olsa da, her yaştaki kadında görülebilen jinekolojik bir durumdur (1). Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) malignite şüphesiyle kadınların yaşam boyu yaklaşık %5-10'una cerrahi uygulanmakta ve bu kitlelerin %13-21'inde ise ovaryan kanser tespit edilmektedir (2). Ovaryan kanserlerin genel sağkalım oranı %50'lerin altında iken, evre-1 ovaryan kanserler için bu oran %90'lara çıkmaktadır ancak bunların sadece %15'i erken evrede tanı alabilmektedir (3). Bundan dolayı, adneksiyel kitle nedeniyle araştırılan her kadında iyi bir klinik öykü ve dikkatli bir klinik muayene ile birlikte, her geçen gün yeni gelişmeler gösteren biyokimyasal ve radyolojik bulgular eşliğinde doğru bir ön tanı elde etmek oldukça önem arz etmektedir. Bu endişelerle beraber benign olan kitlelerde ise, aşırı tedavilerden ve uygunsuz cerrahilerden kaçınarak uygun klinik yaklaşımı sergilemek de ayrıca dikkat edilmesi gereken hususlardan birisidir. Tüm bu endişelerden dolayı adneksiyel kitlelerin yönetiminde malignite risk skorlama sistemleri geliştirilmekte ve halen geliştirilmeye de devam edilmektedir.

KLİNİK SEMPTOMOLOJİ VE FİZİK MUAYENE İLE MALİGNİTE RİSKİNİN BELİRLENMESİ

Adneksiyel kitle nedeniyle yönlendirilen bir hastada kişisel ve ailesel öyküsünün değerlendirilmesiyle malignite riski belirlenebilmekte ve bir kitle uluslararası risk skorlarına göre yüksek riskli olmasa bile bazı durumlarda jine-

¹ Op. Dr., Bingöl Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, arifeakay@gmail.com

kolojik onkoloğa yönlendirilmesi gerekmektedir (4). Özellikle ailesinde over, meme, kolorektal ve endometriyal kanser öyküsü olan kadınlar Lnych sendromu [hayat boyu over kanseri riski %3-14], BRCA 1 [risk %35-40] ve BRCA 2 [risk %13-23] gibi mutasyonlar nedeniyle genetik inceleme yapılmalı ve risk azaltıcı cerrahiler açısından jinekolojik onkologlar tarafından değerlendirilmelidir (5).

Özellikle ileri evre ve agresif özellik gösteren meme, hepatobiliyer, gastrointestinal veya jinekolojik kanser öyküsü olan kadınlarda adneksiyel kitle araştırılırken metastatik ovaryan kanserler akılda tutulmalı ve gerekli durumlarda mamografi, endoskopik girişimler ve bilgisayarlı tomografi gibi ek tetkikler göz önünde bulundurulmalıdır (6). Diffüz metastatik hastalığı olan olgular jinekolojik onkoloğa yönlendirildiğinde adneksiyel kitlenin görüntüleme eşliğinde biopsisi ile mevcut malignitenin histolojisinin karşılaştırılması sağlanabilir (7). Ancak izole adneksiyel kitlelerde, overden kaynaklı peritoneal hastalık yoksa potansiyel yayılım ve evrenin ilerlemesi gibi risklerinden dolayı görüntüleme eşliğinde biopsisi önerilmemektedir (5).

Endometriozis [over kanseri için rölatif risk (RR):2.04] ve infertilite [RR:2.67] öyküsü olan kadınlarda özellikle kanser antijeni 125 (CA 125) gibi tümör belirteçleriyle daha az ilişkili olan berrak hücreli ve endometriotip epitelial over kanserlerinin olabileceği akılda tutulmalıdır (8). Sigara kullanımının [RR:2.1] özellikle müsinöz kanserlerdeki risk artışıyla ilişkili bulunmuştur (9). Ailede ovaryan ve tubal kanser öyküsü olmasıyla birlikte negatif genetik teste sahip bireylerdeki rölatif risk belirsizdir (10). Hayat boyu over kanseri riski %5 olan bazı mutasyonlar (BRIP 1, RAD51C, RAD51D) tanımlanmıştır (11). Over kanserinde rölatif riski 1'in altında olan (koruyucu) parametreler ise rahim içi araç kullanımı (12), oral kontraseptif kullanımı (13), 12 aydan fazla emzirme öyküsü (14), tüp ligasyonu (15) ve paritenin mevcudiyetidir (16).

Klinik hikaye alınırken başta yaş (premenarş, reproduktif çağ ya da postmenapozal dönem) olmak üzere, risk faktörleri, aile öyküsü, kişisel öyküsü, menstrüel siklus özellikleri (varsa ilk ve son menarş yaşı, son adet tarihi, siklusun frekansı-miktarı ve anormal uterin kanama varlığı), pelvik ağrının karakteristiği (başlangıç süresi, frekansı, şiddeti ve zamanla değişimi), seksüel aktivite ve inferilitenin varlığı sorgulanmalıdır.

Adneksiyel kitleler asemptomatik olabileceği gibi pelvik ağrı ve bası hissi en sık başvuru şikayetidir (17). Adneksiyel kitle ile başvuran bir kadında kit-

lenin etyolojisine göre klinik prezentasyonu da değişmektedir. Örneğin ateş, kasık ağrısı, bulantı-kusma, vajinal akıntı, kollum hareketlerinde ve batında hassasiyet, sistemik inflamatuvar cevabın baskın olduğu bir hastada altta yatan bir tuba-ovaryan apse olabilir. Yine akut abdomen ve hipovolemik şok ile gelen hastada beta insan koryonik gonadotropini (β -hCG) pozitifliğiyle beraber rüptüre ektopik gebelik materyalinin de adnekte kitle oluşturabileceği unutulmamalıdır. Ani başlayan, genellikle tek taraflı, şiddetli pelvik ağrıya eşlik eden bulantı-kusma ve batında hassasiyet gibi şikayetlerde kitleye bağlı ovaryan torsiyon olabileceği unutulmamalıdır. Akut veya kronik (siklik olsun veya olmasın) pelvik ağrı, dismenore, disparoni, dizüri, dizkezi, rektovajinal septumda nodülarite ve hassasiyette endometriozisin ovaryan formu olan endometriomalar akılda bulundurulmalıdır. Menstrüel siklusun ortasında, genellikle tek taraflı pelvik ağrıda mittelschmers ağrısı akla gelmelidir. Hatta sağ taraflı kaynaklanan kitlelerde apandisit ile ilişkili kitleler de ayırıcı tanı yapılması gerekmektedir.

Adneksiyel kitleler gastrointestinal rahatsızlık hissi, bulantı kusma, diyare, konstipasyon ve hatta bağırsak obstrüksiyonu ile karşımıza çıkabilir. Abdominal doluluk ve bası hissi kitlenin kendisinden ya da oluşturduğu asitten kaynaklı olabilir. Asit, hem kitlenin kendi sekresyonu ile hem de diafragma metastaz olduğunda peritoneal kavitedeki sıvı emilimi bozularak gerçekleşmektedir (18). Hatta asite plevral efüzyon eşlik edebilir. Anormal uterin kanamalar hem ektopik gebelik ile ilişkili kitlelerde hem de östrojen sekrete eden seks kord stromal tümörlerde göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca üriner trakta ait semptomlar (dizüri, üriner inkontinans, hematüri, vb) da adneksiyel kitlelerin bir yansıması olabilir. Venöz tromboemboli ve paraneoplastik sendrom gibi klinik durumlarda sadece ovaryan değil tüm maligniteler akılda tutulmalıdır.

Aseptomatik, BRCA mutasyonu olmayan ve gebe olmayan kadınlarda yıllık bimanuel muayene ile jinekolojik kanser taramasının yapılması önerilmektedir (19). Adneksiyel kitle nedeniyle araştırılan bir kadında yapılan fizik muayenede, batın dahil olmak üzere vulva, vajen, serviks, uterus, tuba ve overleri kapsayacak şekilde ayrıntılı bir şekilde yapılmalıdır. Dispne şikayeti olanda akciğer oskültasyonu, meme muayenesi ve palpable lenf nodlarının varlığı araştırılması gerekebilir. Jinekolojik muayene için spekulumla inspeksiyon ve bimanuel muayene en önemli köşe taşları olsa da bazen hasta istemi

nedeniyle bazen de hastanın virjin olması nedeniyle gerçekleştirilemeyebilir ancak rektovajinal septumun dijital muayenesiyle nodülerite, bası hissi ve dolgunluk gibi muayene bulguları elde edilebilir.

LABORATUVAR TESTLERİYLE MALİGNİTE RİSKİNİN BELİRLENMESİ

Öncelikle adneksiyel kitle ile başvuran kadınlarda ister menarş sonrası gebeliği dışlamak için isterse de premenarş dönemde germ hücreli tümörler için β -hCG başta istenecek testlerdendir. **Tam kan sayımında** lökositoz saptandığında pelvik inflamatuvar hastalık, tuba-ovaryan apse veya kolon-apendiks kaynaklı pelvik apse akla gelebilir.

CA 125, monoklonal antikorlarla tanınan ve embriyonik gelişim sırasında gelişen çöломik epitel tarafından eksprese edilen over kanser antijenidir. Non-müsinöz ve ileri evre epitelyal over kanserlerinde (EOC) daha yararlı olmakla beraber diğer bazı jinekolojik kanserlerde de artış göstermektedir. Erken evre EOC'da CA 125 seviyeleri %50 (FIGO evre I), evre II'de %90, evre III'te %92 ve evre IV'te %94 oranında arttığı görülmüştür (20). Cut-off değeri >30 U/mL alınsa bile erken evre over kanserlerinin 1/3'ü atlanabilmektedir ve cut-off değeri yükseltilir ise sensitivitesi düşen bir belirteçtir (20). Pozitif prediktif değeri (PPD) düşük olduğu için tek başına kullanımı diagnostik değerinden ziyade takip ve nüks için önemlidir. Ayrıca, CA 125 seviyesi her ne kadar skorlama sistemlerinde yer alsada Tablo 1'de sunulduğu üzere birçok klinik durumda da artabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (21). Reprodüktif çağda yanıtıcı olsa bile postmenapozal dönemdeki artışlarda malignite açısından daha dikkatli olunmalıdır.

Tablo 1: Yüksek CA 125 değerleri ile ilişkili patolojiler

Benign jinekolojik nedenler	Benign non-jinekolojik nedenler	Malign nedenler
Menstrüasyon Gebelik Endometriozis, endometriomalar Büyük uterin fibroidleri Over fibromu Pelvik inflamatuvar hastalık Önceki histerektomi	Kafein ve sigara kullanımı Siroz Akciğer hastalıkları Obezite Tüberküloz	Ovaryan kanserler Meme kanseri Endometriyal kanser Akciğer kanseri Pankreas kanseri Non-ovaryan kanserlerin peritoneal implantları

CA 19-9 ve Karsinoembriyjenik antijen (CEA) ovaryan kanserlerin yanı sıra gastrointestinal, hepatobiliyer, pankreas adenokarsinomlarında, akciğer ve endometriyal kanserlerde ve hatta teratomlarda da yükselmektedir ancak gebelikte artış göstermezler. Bilateral ovaryan kanserlerde daha fazla eksprese edilirler. EOC'ların % 35.6'sında CA 19-9 > 40U/ml bulunmuştur ve bunların % 83.3'ü müsinöz over kanseridir (22). CA 125 ile birlikte kullanıldığında, özellikle borderline ovaryan tümörlerde faydalıdır (22). CA-125 seviyesi yüksek olan ovaryan kanserlerde CA 19-9, **CA 15-3 ve CA 72-4** gibi tümör belirteçlerinin düzeyinin ölçülmesi over kanseri monitorizasyonunda ve preoperatif tanıda ek yarar sağlamamaktadır (23). EOC için *osteopontin*, *lizofosfatidik asit (LPA)*, *serum C-reaktif protein ve OVX1* gibi potansiyel olarak yararlı olduğu bildirilen birçok biyobelirteç araştırılmaktadır (24).

İnsan epididim proteini 4 (HE4), EOC'da progresif hastalığın izlenmesi ve nüks takibi için ABD Gıda ve İlaç İdaresi (FDA) tarafından onaylanmıştır ve CA 125 düzeyleri yükselmemiş hastalarda hastalık nüksünün saptanmasında özellikle yararlı olabilir (25). Özellikle seröz ve endometrioid over kanserinde aşırı eksprese edilir. Hem premenapozal hem de postmenapozal hastalarda cut-off değeri 150 pM alındığında % 95'lik bir dilimi temsil eder, yani menapozal durumdan, menstrüasyondan ve diğer birçok durumdan etkilenmez.

OVA1 (26), Overa (27) ve ROMA (Risk of Malignancy Algorithm)(28), adneksiyal kitle cerrahisi planlanan hastalarda malignite olasılığını değerlendirmek için FDA tarafından onaylanan biyobelirteçlerdir. CA125'in düşük spesifitesi nedeniyle geliştirilen bu modeller Tablo 2'de ayrıntılı olarak sunulmuştur. OVA1, CA 125'e göre daha yüksek sensitivite (%94 vs %77) ve daha düşük spesifiteye (%35 vs %68) sahiptir (26). Overa ile OVA1'in sensitivitesi benzer iken Overa'nın PPD daha yüksektir (%40 vs %31) (27). ROMA, tek başına CA 125 ve HE4'e göre daha iyi sonuçlar vermemiştir, benzer spesivitede oldukları ancak HE4'ün daha spesifik olduğu saptanmıştır (28). Germ hücreli (29, 30) ve seks kord-stromal (31,32) tümörlerde kullanılan biyobelirteçler ise Tablo 3'de kısaca özetlenmiştir.

Tablo 2. Ovarian malignitler için onaylanan paneller

Panel	Belirteçler	Risk
OVA1	Ca 125 II Beta 2 Mikroglobulin Transferrin Transferrin [Prealbümin] Apolipoprotein A1	Premenopozal dönem; Düşük malignite olasılığı <5 Yüksek malignite olasılığı ≥5 Postmenopozal dönem; Düşük malignite olasılığı <4,4 Yüksek malignite olasılığı ≥4,4
Overa	Ca 125 II HE4 (OVA1'e göre özgülüğü artırıyor) Apolipoprotein A1 Folikül Uyarıcı Hormon (FSH nedeniyle postmenopozal dönemde uygun değil) Transferrin	Premenopozal dönem; Düşük malignite olasılığı <5 Yüksek malignite olasılığı ≥5
ROMA	Ca 125 HE4	Premenopozal dönem; Yüksek malignite riski ≥ %13,1 Postmenopozal dönem; Yüksek malignite riski ≥ %27,7

Tablo 3. Germ hücreli ve seks kord-stromal tümörlerde kullanılan biyobelirteçler

	AFP	hCG	LDH	E2	Inhibin	T	A4	DHEA	AMH
	İnsan Koryonik Gonadotropini	Laktat Dehidrojenaz	Estradiol	İnhibin A ve B	Testosteron	Androstenedion	Dehidro Epiandro Stenedion	Anti Müllerian Hormon	
Germ hücreli tümörler									
Disgerminom	±	+	±	-	-	-	-	-	-
Embriyonal karsinom	±	±	±	-	-	-	-	-	-

Görüntüleme Yöntemleriyle Malignite Riskinin Belirlenmesi

Adneksiyel kitlelerde ilk tercih görüntüleme yöntemi transabdominal ve transvajinal pelvik ultrasonografidir (USG) ve renkli doppler ultrason ile kombine edilebilir. Ayrıca seri USG ile şüpheli kitlelerin takibi yapılabilir. Genel olarak maligniteyi düşündüren ultrasonografik kriterler; kitlenin büyük (>10 cm) olması, irregüler sınırlarının olması, solid komponentin varlığı, kalın kist duvarı yapısı, 3 mm'den kalın internal septa, papiller projeksiyon, bilateralite, asit ve peritoneal hastalık varlığıdır ve bu durumlarda jinekolojik onkoloğa refere edilmelidir (33). Ancak adneksiyel kitlelerde kesin tanı histopatolojik konulmaktadır.

Şüpheli kitlelerde pelvik diffüzyon manyetik rezonans görüntüleme (MRI) veya diffuz hastalık araştırılırken kranial, toraks ve tüm abdomen bilgisayarlı tomografi (BT) gerekebilir. Metastatik hastalık araştırılırken gastrointestinal sistemin değerlendirilmesi için endoskopi&kolonoskopi ve memenin değerlendirilmesi için mamagrofi&meme USG gerekebilir. Bunun gibi şüpheli durumlarda jinekolojik onkoloğa hasta yönlendirilmelidir. Benign kitleleri malign kitlelerden veya fallop tüpü kitlelerini ovaryan kistlerinden ayırt etmek için bir sonografi uzmanı tarafından subjektif bir değerlendirme sağlayan USG, uygulayıcılar tarafından değişen derecelerde uzmanlık ve güvenle yorumlanabileceğinden; değerlendirme belirsiz olduğunda uzman bir sonografi uzmanına sevk edilebilir.

Adneksiyel kitlelerin değerlendirilmesinde sıklıkla ve kolaylıkla uygulanabilen ultrasonografik değerlendirme ile beş farklı morfolojik skorlama sistemi (Di Priest, Granberg, Sassone, Lerner, Ferrazi) geliştirilmiştir. Sadece USG morfolojisi kullanılarak benign-malign ayırımında doğru tanı oranı en düşük Lerner skorlama sistemidir (%57,48) (34). **DePriest morfolojik skorlama sisteminin** ise sensitivitesi %98, spesifitesi %80, pozitif prediktif değeri %40, negatif prediktif değeri %99 bulunmuştur ve en yüksek doğru tanı koyma oranı sahip morfolojik indekstir (%82) (35). Bu skorlama sistemi, Tablo 4'de görüldüğü üzere kitlenin volümü, duvar ve septa yapısına göre puanlanmaktadır.

Tablo 4. DePriest morfolojik skorlama sistemi

	0 puan	1 puan	2 puan	3 puan	4 puan
Kitlenin volümü	<10 cm ³	10-50 cm ³	>50-200 cm ³	>200-500 cm ³	>500 cm ³
Duvar yapısı	Düzensiz, duvar kalınlığı <3mm	Düzensiz, duvar kalınlığı >3 mm	Papiller Projeksiyon <3 mm	Papiller projeksiyon ≥3 mm	Solid ağırlıklı
Septa yapısı	Yok	İnce <3 mm	Kalın 3 mm-10 mm	Solid alanlar ≥10 mm	Solid ağırlıklı

Uluslararası Over Tümör Analizi (**IOTA**) grubu beş ultrasonografik bulguya göre “basit kurallar” olarak adlandırdığı, kolay ve aşamalı bir skorlama sistemi getirmiştir (34). Benign özelliklere sahip olanlar (**B**)= Uniloküler kist, her boyutta; solid bileşenler mevcut değil veya çapı 7 mm’den küçük; akustik gölgelemenin varlığı; çapı 10 cm’den küçük olan düz multiloküler kist; ve kan akışı yok. Malign özelliklere sahip olanlar (**M**) = Düzensiz solid tümör; asit; en az dört papiller yapı; en büyük çapı 10 cm’nin üzerinde olan düzensiz solid-multiloküler tümör; ve çok güçlü renk akışı (36). Herhangi bir gruba dahil edilemezse veya çelişkili sonuçlar varsa ikinci bir aşama olarak konusunda uzman bir radyoloğa yönlendirilmesi veya ileri radyolojik inceleme planlanmaktadır.

O-RADS (Ovaryan-Adneksiyal Raporlama ve Veri Sistemi) Amerikan Radyoloji Koleji (ARC) tarafından pelvik ultrason muayenelerini tutarlı hale getirmek için, pelvik ultrason muayenelerini yorumlayanlara yardımcı olacak bir risk sınıflandırması ve yönetim sistemi geliştirdi. O-RADS ultrason sınıflandırma sistemi kullanılarak, sonografik olarak yeterince değerlendirilmiş bir adneksiyal kitle, beş malignite riski kategorisine ayrılmış ve böylelikle adneksiyel kitlenin yönetimi radyolojik olarak belirlenmiştir (37). O-RADS sınıflandırılmasındaki beş grup; normal over (O-RADS 1), neredeyse iyi huylu (O-RADS 2; <%1 malignite riski [ROM]), düşük malignite riski (O-RADS 3; yüzde 1 ila <10 ROM), orta düzeyde malignite riski (O-RADS 4; yüzde 10 ila <50 ROM) ve yüksek malignite riski (O-RADS 5; ≥ yüzde 50 ROM) şeklinde tanımlanmış ve yönetim algoritması da **Resim 1**’de sunulmuştur (37). Bu sınıflamaya göre O-RADS 0 grubunda yeterli değerlendirime olmadığı için ileri

görüntüleme yöntemlerine gerek vardır ve bu gibi durumlarda O-RADS MRI Risk Sınıflandırma Sistemi de tanınmıştır (38).

Diğer Risk Skorlama Sistemleri

Genel olarak, bir adneksiyel kitlenin malignite riskini belirleyen en önemli faktör artan yaşla beraber bir kadının postmenapozal dönemde olmasıdır. Over kanseri 40 yaşın altındaki kadınlarda nadirdir ve bu yaş grubundaki kanserlerin çoğu germ hücreli tümörlerdir (39). 40 yaşın üzerinde, over kanserlerinin %90'dan fazlası EOC'tur ve risk yaşla birlikte artar ve 70'lerin sonlarında zirve yapar (39). Serum CA125, Evre I over kanseri için yalnızca %50 ila %60 ve evre II, III ve IV için yaklaşık %80'lik bir test duyarlılığına sahiptir ve geri kalan %20'sinde ise yükselmez (40). Transvajinal sonografi (renkli ve spektral Doppler ile) erken over kanseri için %90'dan daha az duyarlılığa ve %94-99 özgüllüğe sahiptir, bu nedenle yüksek bir yanlış pozitiflik oranı, CA125'in serum seviyesiyle doğrulama yapılarak azaltılabilir (41). Adneksiyel kitlelerin malignite riskinin belirlenmesinde başlıca bu üç parametrenin birleşimi ile oluşturulan skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

Malignite riski indeksi (RMI) esas olarak Birleşik Krallıkta kullanılmaktadır ve Ulusal Sağlık ve Klinik Mükemmellik Enstitüsü (NICE) kılavuzlarına dahil edilmiştir. RMI %85 sensitivite ve %97 spesifite ile malign-benign kitlelerin ayırımı yapılabilmektedir (42). RMI skoru= **M** (premenapoz:1 ya da postmenapozal dönem:3 puan) * **U** (USG'de her biri için 1 puan olarak puanlanır: multiloküler kist, solid alanlar, metastaz, asit ve bilateralite. 0 puan için U = 0, 1 puanlık bir ultrason puanı için U = 1 ve 2 ila 5 puanlık bir ultrason puanı için U = 3) * **CA 125** (U/ml) şeklinde 3 parametreden alınan puanlarının çarpımıyla hesaplanmaktadır. RMI \geq 250 olan tüm adneksiyel kitleler jinekolojik onkoloğa sevk edilmelidir (42). RMI>200 olanlarda over kanseri riski normal popülasyondan 42 kat fazla iken RMI<200 olan hastalarda ise normal popülasyonun 0.15 katı kadar olmaktadır (43). Bu skorlama sisteminde bir adneksiyel kitlenin malignite riski hesaplanırken en önemli iki parametre olan postmenapozal dönem ve ultrasonografik özellikler dahil edilmesiyle sadece laboratuvar testleriyle elde edilen risk skorlarına göre avantaj sağlamaktadır. Ancak premenapozal dönemde ve endometrioma gibi CA 125 seviyelerini çok yükselten klinik durumlarda CA 125'in düşük spesifitesi nedeniyle oluşan yüksek skorlar tekrar değerlendirilmelidir.

Güncel Kadın Hastalıkları ve Doğum Çalışmaları IV

O-RADS Puanı	Risk kategorisi (IOTA'ya göre malignite riski)	Ultrasonografik özellikler	Yönetim		4 Orta risk (%10 ila <15%)	USG uzmanına veya MRI' a yönlendirilir
			Premenopoz	Postmenopoz		
0	Eklik değerlendirme	Yok	İleri değerlendirme gerekmektedir.			
1	Normal over	Basit kist, ≤ 3 cm folikül Korpus luteum ≤ 3 cm	Takibe gerek yok	Takibe gerek yok		
2	Neredeyse benign (<%1 malignite riski)	Basit kist ≤ 3 cm	Takibe gerek yok	Takibe gerek yok		
		>3 ila 5 cm	Takibe gerek yok	1 yıl sonra takip		
		>5 cm ama <10 cm	8 ila 12 hafta sonra takip			
		Basit olmayan uniloküler kist, pürüzsüz iç kenar	≤ 3 cm	Takibe gerek yok	1 yıl sonra takip	Devam ederse yönlendirilir
		>3 cm ama <10 cm	8 ila 12 hafta sonra takip	Devam ederse yönlendirilir	USG uzmanına veya MRI' a yönlendirilir.	
3	Düşük riskli malignite (1 ila <%10)	Uniloküler kist ≥ 10 cm (basit veya basit olmayan) Tipik Dermoid Kistler Hemorajik Kistler ≥ 10 Cm Endometriomalar	USG uzmanına veya MRI' a yönlendirilir.			
		Uniloküler kist, herhangi bir boyutta düzensiz iç duvar yüksekliği <3 mm	Jinekolog tarafından yönetilebilir			
		Multiloküler kist <10 cm, düz iç duvar, Doppler skoru = 1 ila 3				
		Katı pürüzsüz, her boyutta, Donerler skoru = 1				
					Solid bileşimli uniloküler kist	Herhangi bir boyut, 0 ila 3 papiller projeksiyon, Doppler skoru = herhangi
					Solid bileşimli multiloküler kist	Herhangi bir boyut, Doppler skoru = 1 ila 2
					Solid	Pürüzsüz, her boyutta, Doppler skoru = 2 ila 3
5	Yüksek risk (≥ 15)	Uniloküler kist, herhangi bir boyutta, ≥ 4 papiller projeksiyon, Doppler skoru = herhangi	Jinekolog onkoloğa yönlendirilir.			
		Katı bileşimli multiloküler kist, herhangi bir boyutta, Doppler skoru = 3 ila 4				
		Katı pürüzsüz, her boyutta, Doppler skoru = 4				
		Katı düzensiz, herhangi bir boyut,				
					Doppler skoru = herhangi	
					Asit ve/veya peritoneal nodüller	

Resim 1. Amerikan Radyoloji Koleji tarafından geliştirilen O-RADS sınıflaması (37)

IOTA grubu adnektadaki farklı neoplazilerin değerlendirilmesi için ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) modelini geliştirilmişlerdir (44). Malignite riski skorlama sistemlerinin en büyük zaafiyeti kendi kurumsal merkezlerinde geliştirilmiş olması nedeniyle yeni bir popülasyonda eksternal bir validasyon yapıldığında aynı tanı performansını göstermemesidir. Ancak ADNEX modeli 10 ülke ve 24 merkezden gelen veriler ile hesaplanmıştır (44). Model geliştirilirken geliştirme setindeki %31 oranındaki olgu CA 125 seviyesi olmadığı için modele dahil edilmemiştir. Spesifitesi (%71) malignite yüzdesi %5'in altında olduğunda azalmaktadır (%59). Ayrıca bu popülasyonda malignite oranı %28'dir. Yüksek sensitiviteyi (%97) hedefleyen bu modelde ekspaktan

yönetilen adneksiyel kitlelerin uzun dönem sonuçları da yoktur. ADNEX modeli, RMI'ya göre daha sensitif ancak daha az spesifik bulunmuştur (44).

ADNEX modelinin, özelliği sonuçların yalnızca kitlenin malign olup olmadığını değil, aynı zamanda benign, borderline, evre I invaziv, evre II-IV invaziv ve sekonder metastatik adneksiyel tümörler de dahil olmak üzere birden fazla sonucu öngörmeye olanak sağlamasıdır (44). Üç klinik ve altı ultrasonografik bulguyu birleştiren ve sonuçları malignite riski yüzdesi olarak rapor eden bilgisayarlı bir modeldir (45). Resim 1'de de görüldüğü üzere malignite riski yüzde 10'un üzerinde olduğunda ileri araştırma ve jinekolojik onkolog konsültasyonu gerekmektedir.

1. Klinik bulgular

- Yaş
- Serum CA 125 seviyesi
- Merkez türü (diğer hastanelere karşı belirli bir jinekolojik onkoloji birimine sahip üçüncü basamak sevk merkezleri olarak tanımlanan onkoloji merkezleri)

2. Ultrasonografik bulgular

- Maksimum lezyon çapı
- Solid doku oranı (en büyük solid bileşenin maksimum çapı, lezyonun maksimum çapına bölünür)
- 10'dan fazla kist lokülünün varlığı
- Papiller projeksiyon sayısı (0, 1, 2, 3, >3)
- Akustik gölgeler
- Asit varlığı

Yeni geliştirilen sistemlerden biri de **Pelvik Kitle Skor (PMS)**'u adneksiyel kitlenin ultrasonografik morfolojik paterni, doppler flowmetrisi, CA-125 düzeyi ve menopoiz durumu değerlendirilerek, $\text{Log}(\text{CA-125}) \times \text{MS} \times \text{SASS} \times \text{VAS} / \text{RI}$ formülü ile hesaplanmaktadır (46) [$\text{Log}(\text{CA-125})$: Logaritma 10 tabanında serum CA-125 konsantrasyonu (IU/ ml), MS: Menopoiz durumu (menopoiz öncesi=1; postmenopoiz=3), RI: Sayısal Pelvik kitle RI değeri, SASS: Sasso-ne skoru (min puan-4, max-15), VAS: Damarlanma tipi (periferal=1; santral/septal=2)].

Adneksiyel kitlesi olan bir hastanın ilk değerlendirmesi sırasında önemli olan ilk adım kitlenin malignite riskinin belirlenmesi ve riskli grubu malignite şüphesiyle bir jinekolojik onkoloğa sevk etmektir. Kanada Jinekolojik On-

koloji Derneği (GOC)'ne göre en uygun triyaj, uzman bir sonografi uzmanı tarafından yapılan ultrasonla beraber hastanın tıbbi ve aile öyküsü ve klinik bulgularıyla klinik bir risk skoruna ulaşmaktır (47). Ayrıca ek görüntüleme ve tümör belirteç testleri kullanılarak değerlendirme yapılabilir. Herhangi bir belirsiz vaka için bir jinekolojik onkoloğun görüşü alınmalı ve şüpheli malignite için derhal sevk edilmelidir. Amerikan Kadın Doğum ve Jinekologlar Koleji (ACOG)'a göre premenapozal dönemdeki yüksek CA 125 seviyesi, asit varlığı, uzak ve diffuz metastaz olan kadınlar ve postmenapozal dönemde ise bunlara ek olarak nodüler ve fikse adneksiyel kitlesi olan kadınların jinekolojik onkoloğun görüşü alınmak üzere sevk edilmelidir (48). Bu nedenle bir adneksiyel kitle araştırılırken kitlenin yönetimi kişiselleştirilmelidir. Hastanın yaşı, menapozal durumu, kliniği (örneğin kronik pelvik ağrı, infertilite, kitle nedeniyle bası semptomu), semptomun şiddeti, hastalığın yaygınlığı ve yeri, hastanın fertilitate istemi, laboratuvar ve radyolojik bulgular, malignite potansiyeli, takip esnasındaki olası durumlar (over torsiyonu, kist rüptürü), ekspektan yaklaşımın riskleri, cerrahinin getirdiği riskler ve maliyet göz önünde bulundurulmalıdır

KAYNAKLAR

1. Cancer Stat Facts: Ovarian Cancer. National Cancer Institute. <https://seer.cancer.gov/stat-facts/html/ovary.html>. Accessed February 11, 2019
2. ACOG Practice Bulletin No. 83: Management of Adnexal Masses. *Obstetrics & Gynecology*. 110(1):201-214, July 2007.
3. National Cancer Institute. Cancer stat facts: ovarian cancer. Available at: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Accessed February 25, 2018
4. Barrow E, Robinson L, Alduaij W, et al. Cumulative lifetime incidence of extracolonic cancers in Lynch syndrome: a report of 121 families with proven mutations. *Clin Genet* 2009;75:141-9.
5. Kauff ND, Mitra N, Robson ME, et al. Risk of ovarian cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation-negative hereditary breast cancer families. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97:1382
6. Alvarado-Cabrero I, Rodríguez-Gomez A, Castelan-Pedraza J, et al. Metastatic ovarian tumours: a clinicopathologic study of 150 cases. *Anal Quant Cytopathol Histopathol* 2013;35:241-8.
7. J. Hodler et al. (eds.), *Diseases of the Abdomen and Pelvis 2018-2021*, IDKD Springer Series, https://doi.org/10.1007/978-3-319-75019-4_8
8. Ness RB, Cramer DW, Goodman MT, et al. Infertility, fertility drugs, and ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *Am J Epidemiol* 2002;155:217-24.
9. Jordan SJ, Whiteman DC, Purdie DM, et al. Does smoking increase risk of ovarian cancer? A systematic review. *Gynecol Oncol* 2006; 103:1122.
10. Lee JS, John EM, McGuire V, et al. Breast and ovarian cancer in relatives of cancer patients, with and without BRCA mutations. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006; 15:359.
11. Ramus SJ, Song H, Dicks E, et al. Germline Mutations in the BRIP1, BARD1, PALB2, and NBN Genes in Women With Ovarian Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2015; 107.

12. Wheeler LJ, Desanto K, Teal SB, et al. Intrauterine device use and ovarian cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol* 2019; 134:791.
13. Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer, Beral V, Doll R, et al. Ovarian cancer and oral contraceptives: Collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet* 2008; 371:303.
14. Ip S, Chung M, Raman G, et al. A summary of the Agency for Healthcare Research and Quality's evidence report on breastfeeding in developed countries. *Breastfeed Med* 2009; 4 Suppl 1:S17.
15. Cibula D, Widschwendter M, Májek O, Dusek L. Tubal ligation and the risk of ovarian cancer: Review and meta analysis. *Hum Reprod Update* 2011; 17:55.
16. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2011; 105:1436.
17. Givens V, Mitchell GE, Harraway-Smith C, et al. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009; 80:815.
18. Lacey JV, Sherman ME. Ovarian neoplasia. In: Robboy's Pathology of the Female Reproductive Tract, 2nd ed, Robboy SL, Mutter GL, Prat J, et al. (Eds), Churchill Livingstone Elsevier, Oxford 2009. p.601.
19. Qaseem A, Humphrey LL, Harris R, Starkey M, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Screening pelvic examination in adult women: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2014;161(1):67-72
20. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. *Maturitas.* 2010; 67:46-53.
21. Van Calster B, Valentin L, Van Holsbeke C, et al. A novel approach to predict the likelihood of specific ovarian tumor pathology based on serum CA-125: a multicenter observational study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20(11):2420-2428.
22. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, Marks J, Godwin A, Gorelik E, Jacobs I, Menon U, Lu K, Badgwell D, Bast RC Jr, Lokshin AE. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2010;28:2159-2166.
23. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M ve ark. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155-60
24. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, et al. CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15:679.
25. Premarket Notification (510(k)), HE4 EIA Kit. US Food and Drug Administration. Available at: https://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf7/K072939.pdf (Accessed on February 03, 2022).
26. <http://www.ova-1.com/physicians/using-ova1> (Accessed on August 20, 2012).
27. Coleman RL, Herzog TJ, Chan DW, et al. Validation of a second-generation multivariate index assay for malignancy risk of adnexal masses. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215:82.e1.
28. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* 2009; 112:40.
29. Talerman A. Germ cell tumours of the ovary. In: Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract, Kurman RJ (Ed), Springer Verlag, New York 1994. p.849.
30. Serov SF, Scully RE, Sobin LJ. Histological typing of ovarian tumors. In: International Histological Classification of Tumors, World Health Organization, Geneva 1973.
31. Varras M, Vasilakaki T, Skafida E, Akrivis C. Clinical, ultrasonographic, computed tomography and histopathological manifestations of ovarian steroid cell tumour, not otherwise

- specified: our experience of a rare case with female virilisation and review of the literature. *Gynecol Endocrinol* 2011; 27:412.
32. Busquets M, Gonzalez-Bosquet E, Muchart J, et al. Granulosa cell tumor and endometrial cancer: a case report and review of the literature. *Eur J Gynaecol Oncol* 2010; 31:575.
 33. Coccia ME, Rizzello F, Romanelli C, Capezzuoli T. Adnexal masses: what is the role of ultrasonographic imaging? *Arch Gynecol Obstet* 2014; 290: 843-54
 34. Gramellini D, Rutolo S, Verrotti C, Piantelli G, Fieni S, Vadora E. Sonographic characterization, Doppler ultrasonography and tumor markers in the diagnosis of malignancy of ovarian masses. *Minerva Ginecol* 2001;53:1-11.
 35. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: A multi institutional investigation. *Gynecol Oncol.* 1994; 55(2): 174-8
 36. Timmerman D, Van Calster B, Testa A, et al. Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214:424.
 37. Andreotti RF, Timmerman D, Strachowski LM, et al. O-RADS US Risk Stratification and Management System: A Consensus Guideline from the ACR Ovarian-Adnexal Reporting and Data System Committee. *Radiology* 2020; 294:168.
 38. Sadowski EA, Thomassin-Naggara I, Rockall A, et al. O-RADS MRI Risk Stratification System: Guide for Assessing Adnexal Lesions from the ACR O-RADS Committee. *Radiology* 2022; 303:35.
 39. Webb PM, Jordan SJ. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2017 May;41:3-14. doi: 10.1016/j.bpobgyn.2016.08.006. Epub 2016 Oct 3. PMID: 27743768.
 40. <http://ovariancancer.jhmi.edu/ca125qa.cfm#accuracy>. Accessed February25, 2018
 41. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ* 1993; 306: 1025-9.
 42. <http://pathways.nice.org.uk/pathways/ovarian-cancer#path=view%3A/pathways/ovarian-cancer/ovarian-cancer-establishing-the-diagnosis-in-secondary-care.xml&content=view-node%3Anodes-rmi-i-score-and-referral-to-specialist-mdt> (Accessed on August 22, 2012).
 43. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 1990; 97(10): 922-9.
 44. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. *BMJ.* 2014;349:g5920
 45. Hiatt AK, Sonek J, Guy M, Reid TJ. Performance of IOTA Simple Rules, Simple Rules Risk assessment, ADNEX model and O-RADS in discriminating between benign and malignant adnexal lesions in North American population *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;10.1002/uog.24777.
 46. Rossi A, Braghin C, Soldano F, Isola M, Capodicasa V, Londero AP, et al. A proposal for a new scoring system to evaluate pelvic masses: Pelvic Masses Score (PMS). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2011;157:84-8
 47. Salvador S, Scott S, Glanc P, Eiriksson L, Jang JH, Sebastianelli A, Dean E. Guideline No. 403: Initial Investigation and Management of Adnexal Masses. *J Obstet Gynaecol Can.* 2020 Aug;42(8):1021-1029.e3
 48. American College of Obstetricians and Gynecologists. *Cancer Diagnosis and Management. In: Guidelines for Women's Health Care, 4th ed, 2014.*