

## Adneksiyal kitlelerde malignite risk indeksi hesaplamasının prediktif değeri

### *The predictive value of risk of malignancy index calculation in adnexal masses*

Sinem Ertaş, Fisun Vural, Gültekin Köse, A. Deniz, E. Coşkun, E. Can Tüfekçi, Nurettin Aka

#### ÖZET

**Amaç:** Over kanseri vakalarında prognozun kötü olması, geç tanı konulması ve sık görülmesi sebebiyle yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı gündeme gelmiştir. Bu çalışmanın amacı CA-125 düzeyi, ultrasonografi bulguları ve hastanın menopoz durumu kullanılarak hesaplanan malignite risk indeksinin (RMI) adneksiyal kitlelerin benign-malign ayırımındaki prediktif değerini belirlemektir.

**Yöntemler:** Çalışmaya Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında Haydarpaşa Numune Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği'nde ameliyat edilen 80 adneksiyal kitle vakası dahil edildi. Retrospektif gözlemsel olarak hasta dosyaları incelenerek, RMI hesaplaması yapılabilen vakalar çalışmaya dahil edildi. Malignite risk indeksi hesaplamasında; CA-125 düzeyi, ultrasonografik bulgular ve hastanın menopoz durumu skorlamaya alındı. Sonuçlar histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Çalışmaya dahil edilen kadınların %30'u (n=24) postmenopozal dönemdeydi. Hastaların kliniğe başvuru şikayetlerine baktığımızda %65 (n=52) pelvik ağrı ile başvururken, %27,5 (n=22) hastanın herhangi bir şikayeti olmayıp rutin jinekolojik muayene sırasında kitle tespit edilmiştir. Hastaların %86,3'ünde (n=69) benign over tümörü, %11,3'ünde (n=9) malign epitelyal over tümörü, %2,5'inde border-line over tümörü mevcuttu. RMI skoru yüksek saptanan hastaların %71,5'i postmenopozal dönemdeydi. CA-125 duyarlılığı iyi (%90,9) olmasına rağmen yanlış pozitifliği yüksek (%36,4), özgüllüğü ise %63,6'dır. RMI skoru ise hem duyarlı (%81,8), hem de özgül (%92,6) bulunmuştur. RMI'nın yanlış pozitifliği %7,4, yanlış negatifliği ise %18,2'dir.

**Sonuç:** Malignite risk indeksi hesaplaması malign adneksiyal kitlelerin tanısında kullanılabilecek uygulaması kolay, ek maliyet getirmeyen, duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek bir yöntemdir.

**Anahtar kelimeler:** Over kanseri, adneksiyal kitle, malignite risk indeksi

#### ABSTRACT

**Objective:** Ovarian cancers, the relatively high frequency, poor prognosis and late diagnosis are considerable clinical issues and additional diagnostic methods are needed. The aim of this study was to evaluate the predictive value of RMI as a diagnostic marker in ovarian cancers.

**Methods:** Totally 80 patients with adnexal masses who were operated in Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital Gynecology and Obstetrics Department between January 2012-June 2012, included in the study. This was a retrospective observational study. All patient documents were reevaluated and calculated for RMI. The calculated results were compared with histopathologic findings.

**Results:** The 30% (n=24) of women were in postmenopausal period. The major complains of patients during attendance were pelvic pain (65%) and 27.5% of the patients had no complaints and adnexal masses were detected during routine gynecological examination. The 86.3% (n=69) of women had benign ovarian neoplasms, 11.3% (n=9) had malignant tumors and 2.5% (n=2) had borderline ovarian tumors. Most of the women with high RMI levels were in postmenopausal status (71.5%). The sensitivity and specificity of RMI were 81.8% and 92.6% respectively. The sensitivity and specificity of CA-125 levels were 90.9% and 36.4% respectively.

**Conclusion:** Using RMI in diagnosis of malign ovarian tumors is easily applicable method with high sensitivity and specificity without financial burden. *J Clin Exp Invest* 2013; 4 (3): 322-325

**Key words:** Ovarian cancer, adnexal masses, risk of malignancy index

## GİRİŞ

Over kanseri vakalarında prognozun kötü olması, geç tanı koyulması ve sık görülmesi nedeniyle, erken evre over kanserlerinin tanısında yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı gündeme gelmiştir [1]. Benign ve malign tümörlerin ayırımı olguların tedavileri ve klinik yönetimleri açısından önemlidir. Pelvik kitlelerde bu ayırımın yapılması malign kitlelerde preoperatif operasyon şeklinin belirlenmesi, operasyonun tersiyer merkezlere sevk edilebilmesi olanağını sağlar. Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin kalitesi önemli bir prognostik faktördür [2,3]. Görüntüleme teknikleri ve tümör belirteçleri tek başlarına kullanıldıklarında, benign-malign ayırımında yeterli olmadığından, hastanın menopozal durumu, ultrasonografi skoru ve CA-125 düzeyi bir arada kullanılarak bakılan malignite risk indeksi (Risk of Malignancy Index=RMI) hesaplamaları ile testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır [4-7].

Bu çalışmanın amacı CA-125 düzeyi, ultrasonografi bulguları ve hastanın menopoz durumu kullanılarak hesaplanan RMI sonuçlarıyla histopatolojik sonuçların karşılaştırılıp, benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırımında RMI'nın prediktif değerini belirlemektir.

## YÖNTEMLER

Ocak 2012-Haziran 2012 tarihleri arasında pelvik kitle sebebiyle ameliyat edilen 80 hastaya ait dosyalar retrospektif olarak değerlendirilip RMI hesaplandı. Hastalardan kayıtları eksik olanlar ya da RMI hesaplaması yapılamayanlar çalışma dışında bırakıldı. RMI hesaplandıktan sonra sonuçlar histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı. RMI hesaplaması şu formülle yapıldı:

$$\text{RMI} = \text{Ultrasonografi skoru (U skoru)} \times \text{Menopoz skoru (M skoru)} \times \text{CA-125 düzeyi (mIU/ml)}$$

Ultrasonografi (U skoru): Ultrasonografide 5 ultrasonografi kriteri malign kabul edildi. Bu kriterler; kitlede multilokülasyon, katı (solid) yapıların olması, bilateral olması, asit bulunması ve metastaz bulgusunun olması. Bu kriterlerden en az biri olduğunda skor 1 olarak verilir. Eğer 2 veya üzerinde ultrasonografi bulgusu varsa skor 3 olarak verilir. Menopoz skoru (M skoru): Hasta postmenopozal dönemde ise skor 3 verilir, premenopozal hastalar 1 skor alır. Serum CA-125 düzeyi mIU/ml değeri formülde girilir. Eğer elde edilen RMI değeri >200 ise hasta malign kabul edildi [5]. İki yüz ve altında olan sonuçlar benign kabul edildi. Elde edilen sonuçlar histopatolojik sonuçlar ile karşılaştırıldı.

RMI ve CA-125 sonuçlarına göre elde edilen sonuçlarda malignite riski taşıyan grubun patolojik olarak maligniteyi belirleyebilme gücü değerlendirildi. Bunun için hem RMI hem de CA-125 sonuçlarının duyarlılık, özgüllük, negatif prediktif değer ve pozitif prediktif değer hesaplamaları yapıldı.

Çalışma verileri SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) ve MedCalc 7.4.4.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgium) istatistik paket programları kullanılarak değerlendirildi. Çalışmada ölçülebilen değerler ortalama±standart sapma, ölçülemeyen değerler sayı ve yüzde olarak verildi. Çalışmada tanımlayıcı istatistiğin yanı sıra, duyarlılık, özgüllük, pozitif prediktif değer ve negatif prediktif değer hesaplandı. Duyarlılık (sensitivite): gerçek pozitifler/gerçek pozitifler+yalancı negatifler; özgüllük (spesifisite): gerçek negatifler/gerçek negatifler+yalancı pozitifler şeklinde hesaplandı. Tüm veriler %95 güven aralığında ve çift yönlü olarak değerlendirildi. p değeri <0,05 olduğunda istatistiksel anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Çalışmaya katılan 80 hastanın yaş ortalaması 41,0±13,4 olup, hastalar 16-87 yaş aralığında dağılmaktaydı. Hastaların kişisel özellikleri Tablo 1'de sunulmuştur. Kadınların %30'u (n=24) postmenopozal dönemdeydi. Hastaların kliniğe başvuru şikayetlerine baktığımızda %65'i (n=52) pelvik ağrı ile başvururken, hastaların %27,5'inin (n=22) herhangi bir şikayeti olmayıp rutin jinekolojik muayene sırasında kitle tespit edilmiştir. Vajinal kanama (n=4, %5) ve batında ele gelen kitle (n=2, %2,5) şikayetleri ise daha az rastlanan başvuru sebepleridir.

**Tablo 1.** Hastaların kişisel özellikleri

Özellikler	Ort±SS (Aralık)
Yaş	41,0±13,4 (16-87)
Gravidite	3,0±2,8 (0-11)
Parite	2,2±2,2 (0-9)
Abortus	0,4±0,9 (0-5)
D&C	0,3±0,4 (0-1)

Ort±SS: Ortalama±Standart Sapma, D&C: Tanısal küretaj

Ameliyat edilen hastaların histopatolojik değerlendirmesinde; %86,3'ünde (n=69) benign over tümörü, %11,3'ünde (n=9) malign epiteliyal over tümörü, %2,5'inde (n=2) borderline over tümörü mevcuttu. Benign patolojik tanılara baktığımızda en sık (n=24) endometrioma, ikinci sıklıkta (n=13)

ise seröz kistadenom bulunmaktadır. Diğer benign patolojik tanılar; fibrotekom, matür kistik teratom, korpus hemorajikum, seröz kist, müsinöz kistadenom, tuboovaryen abse, over torsiyonudur. Malign histopatolojik tanılar; seröz adenokanser, karsinomatosis peritonei, Krukenberg tümörü, lenfoma (B hücreli), endometrioid adenokanser, berrak hücreli adenokanserdir. Patolojik tanıların dağılımı Tablo 2'de sunulmuştur.

**Tablo 2.** Ameliyat edilen hastaların patolojik tanıları

Tanı	n	Tanı	n
Endometrioma	24	Matür kistik teratom	7
Over torsiyonu	3	Berrak hücreli adenokanser	1
Tuboovaryen abse	7	Endometrioid adenokanser	1
Seröz kistadenom	13	Lenfoma (B hücreli)	1
Musinöz kistadenom	7	Krukenberg tümörü	1
Seröz kist	4	Karsinomatosis peritonei	1
Korpus hemorajikum	2	Seröz adenokanser	4
Fibrotekom	2	Borderline over tümörü	2

RMI skoru yüksek saptanan hastaların %71,5'i postmenopozal dönemdeydi. RMI >200 olan hastaların yaş ortalaması (53±17,3), RMI <200 olanların yaş ortalamasına (38,6±10,8) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti (p=0.000). Ancak her iki grupta gravite, parite, abortus oranları benzerdi.

CA-125 duyarlılığı iyi (%90,9) olmasına rağmen yanlış pozitifliği yüksek (%36,4), özgüllüğü ise %63,6'dır. RMI skoru ise hem duyarlı (%81,8), hem de özgül (%92,6) bulunmuştur. RMI'nın yanlış pozitifliği %7,4, yanlış negatifliği ise %18,2'dir. Tablo 3'de sonuçlar karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

**Tablo 3.** Adneksiyal kitlelerin benign-malign ayırımında RMI ve CA-125 düzeylerinin prediktif değerleri

Parametreler	RMI	CA-125 (U/ml)
Sensitivite	81.8	90.9
Spesifisite	92.6	63.6
Yalancı pozitiflik	7.4	36.4
Yalancı negatiflik	18.2	9.1

## TARTIŞMA

Over kanserleri kadınlarda ölüme yol açan dördüncü sıradaki kanserdir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde 15000 kişi bu kanserden ölürken, 22000

yeni olguya tanı konulmaktadır. Hayat boyu bir kadının over kanseri olma riski 1/72'dir [8,9]. Over kanseri vakalarında prognozun kötü olması, geç tanı konulması, sık görülmesi ve ideal tarama testlerinin olmaması sebebiyle yeni tanı yöntemlerinin geliştirilmesi ihtiyacı gündeme gelmiştir [1].

CA-125, yüksek moleküler ağırlıklı glikoprotein yapısındadır ve mezotelyal hücrelerde, plevra, perikard, periton, müllerian epitelyum derivelinde, endometriyal, tubal ve endoservikal hücrelerde bulunur [10,11]. Uzun yıllardır over kanserlerinin takibinde ve nükslerinde kullanılmaktadır. İleri evre over kanserlerinde (evre III ve üzeri) serum CA-125 ölçümleri ile %80 olguda tanı konur [12,13]. Evre I over kanserlerin de ise ancak %40-44 vakada tanıya gidilir. Premenopozal hastalarda, özgüllük daha düşüktür. Yalancı pozitiflik oranı, menstrüasyon, gebelik, endometrioma, pelvik inflamatuvar hastalıklar, uterin fibroidler gibi benign olaylar nedeniyle yüksektir [1,10]. Benjapibal ve ark. 2007 yılında yaptıkları çalışmalarında, 35 U/ml ve üzeri riskli kabul edildiğinde %83.1 duyarlı ancak %39.3 özgül bulmuşlardır [14]. Bizim çalışmamızda da CA-125 için duyarlılık %90.9, özgüllük %36.4 bulunmuştur. Testin özgüllüğünün düşük bulunma sebebi overin malign tümörleri dışında pek çok faktörün CA-125 düzeyini artırabilmesidir. CA-125'in özgüllüğünün düşük olması tarama yöntemi olarak kullanımını kısıtlamaktadır.

Ultrasonografi adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide izlenen morfolojik görüntüler, gros kitle ile yakın benzerlik göstermesine karşın histolojik tanı her zaman örtüşmez [15-19]. Görüntüleme teknikleri ve tümör belirteçleri tek başlarına kullanıldıklarında, benign-malign ayırımında yeterli olmadığından, hastanın menopozal durumu, ultrasonografi skoru ve CA-125 düzeyi bir arada kullanılarak bakılan RMI skoru hesaplamaları ile testlerin duyarlılığı ve özgüllüğü artırılmaya çalışılmıştır [20,21].

Bu konuda, 1990 yılında Jacobs ve ark. tarafından RMI hesaplaması yapılmış ve duyarlılığı %85, özgüllüğü %97 bulunmuştur [4]. Daha sonraki yıllarda RMI ile ilgili birçok onkoloji merkezinde çalışmalar yapılmış ve RMI hesaplaması modifiye edilmiştir. Bu parametrenin prospektif ve retrospektif geçerliliği kabul edilmiştir. 1996 yılında Tingulstat ve ark. Jacobs'un yaptığı formülü modifiye ederek RMI 2 ve 1999 yılında RMI 3 formüllerini bulmuşlardır [5,6]. 2009'da Yamamoto ve ark. ise kitlenin boyutunu da formüle ekleyerek RMI 4 hesaplamasını geliştirmiştir [7]. Bu konuda yapılan çalışmalarda RMI'nın duyarlılığı %70.6 ile 90 arasında, özgüllüğü ise %77 ile 97 arasında bulunmuştur [4-7] Bizim çalışmamız-

da RMI için duyarlılık %81.8, özgüllük %92.6 olup, literatür bilgileriyle benzerdir.

Sonuç olarak malignite risk indeksi hesaplaması duyarlılık ve özgüllüğü yüksek, yanlış pozitif ve negatif oranları düşük, uygulaması kolay, ek maliyet getirmeyen bir yöntemdir. Pelvik kitlelerde ameliyat edilmeden önce RMI hesaplaması, pelvik kitlelerin cerrahi için tersiyer merkezlere sevk edilmesinde doğru bir öngörü sağlayabilir.

## KAYNAKLAR

1. Kuşçu E. Benign ve malign adneksiyal kitlelerin ayırıcı tanısında tümör belirteçleri, görüntüleme yöntemleri ve doppler değerlendirmenin yeri. *TJOD Uzmanlık Sonrası Eğitim Dergisi* 2004;1(2):85-90.
2. Tanrıverdi A, Sade H, Akbulut V, et al. Pelvik kitlelerin ultrasonografik değerlendirilmesi. *J Turkish-German Assoc* 2010;11:22-26.
3. Keohe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialization on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer* 1994;70(5):1014-1017.
4. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. A risk of malignancy index incorporating CA-125, ultrasound and menopausal status or the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:922-929.
5. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad F, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA-125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:826-831.
6. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol* 1999;93:448-452.
7. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, et al. Comparison of four malignancy indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obs Gyn Reprod Biol* 2009;144:163-167.
8. American Cancer Society Cancer Facts Figures 2009, Atlanta: American Cancer Society 2009;1:1-68.
9. Turgut A, Özler A, Sak ME, et al. Jinekolojik kanserli olguların retrospektif analizi: 11 yıllık deneyim. *J Clin Exp Invest* 2012;3:209-213.
10. Alanbay İ, Çoksüer H, Ercan CM. Jinekolojik onkolojide tümör belirteçleri: Literatür Derleme. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2011;12:157-163.
11. Jacobs I, Bast RC. The CA-125 tumor associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1-12.
12. Knapp RC, Jacobs I, Schwartz PE. Clinical perspectives in using CA-125. *Contemp Ob Gyn* 1996;1-7.
13. Maggino T, Galducci, D'Addario V, et al. Prospective multicenter study on CA-125 in postmenopausal pelvic masses. *Gynecol Oncol* 1994;54:117-123.
14. Benjapibal M, Neungton C. Pre-operative prediction of serum CA-125 level in women with ovarian masses. *J Med Assoc Thai* 2007;90:1986-1991.
15. Schutter EM, Kenemans P, Sohn C, et al. Diagnostic value of pelvic examination, ultrasound, and serum CA-125 in postmenopausal women with a pelvic mass: an international multicenter study. *Cancer* 1994;74:1398-1406.
16. Woolas RP, Oram DH, Jeyarasah AR, et al. Ovarian cancer identified through screening with serum markers but not by pelvic imaging. *Int J Gynecol Cancer* 1999;9:497-501.
17. Outwater EK, Dunton CJ. Imaging of the ovary and adnexa. Clinical issues and applications of MR imaging. *Radiology* 1995;194:1-18.
18. De Priest PD, Shenson D, Fried A, et al. A morphology index based on sonographic findings in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1993;51:7-11.
19. Ferrazi E, Zanetta G, Dordoni D, et al. Transvaginal ultrasound characterization of ovarian masses. Comparison of the scoring system in a multicenter study. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1997;10:192-197.
20. Meray O, Türkçüoğlu I, Meydanlı MM, Kafkaslı A. Risk of malignancy index is not sensitive in detecting non-epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumor. *J Turkish-German Gynecol Assoc* 2010;11:22-26.
21. Akdeniz N, Kuyumcuoğlu U, Kale A, et al. Risk of Malignancy index for adnexal masses. *Eur J Gynecol Oncol* 2009;30:178-180.