Derleme

ADNEKSİYAL KİTLELERİN PREOPERATİF ÖNGÖRÜSÜNDE MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ HESAPLAMALARI VE IOTA KURALLARI

Sinem ERTAŞ[1], Fisun VURAL[1], Nurettin AKA[1]

ÖZET

Over kanserleri kadın ölümlerinde 5. sırada yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre over kanseri tarama testlerinden fayda sağlayamayan kanser grubundadır. Klinik bulguları nonspesifik olan ve ne yazık ki ileri evrelerde tanı alabilen bu kanser grubunun erken tanı alabilmesi ve hastaların doğru merkezlere yönlendirilebilmesi için klinisyenler farklı yöntemler üzerinde çalışmışlardır. Günümüzde premenopozal dönemdeki hastaların değerlendirilmesinde IOTA ekibinin ultrasonografik değerlendirmeye yönelik modelleri doğru triajı sağladığı savunulurken, Malignite Risk Indeksi (RMI 1,2,3,4) modellerinin ise postmenopozal dönemde tanısal değeri olduğu düşünülmektedir. Biz bu derlemede günlük pratikte sıkça karşılaştığımız adneksiyel kitlelerin tanı ve triajında günümüze kadar yaşanan gelişmeleri ve yaşanılan ikilemleri literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Abstract

Ovarian cancer is the fifth reason of women death because of cancer. According to World Health Organization criteria, ovarian cancer is in group of cancers which can not benefit from screening tests. Unfortunately because of nonspecific clinical findings, ovarian cancer can be diagnosed in late stages. For the purpose of early diagnosis and true triage of the patients to the right centers , clinicians had worked on different diagnostic methods. Today, for evaluation of the premenopausal patients IOTA group defends models that based on ultrasonografic findings; on the other hand Risk Of Malignancy Indices (RMI 1,2,3,4) are thought to have diagnostic accurancy in postmenopausal group. With this review,we up to date developments in the diagnosis and triage of adnexal masses which frequently encountered in daily practice and we aimed to evaluate dilemmas in the literature.

Adneksiyel kitle jinekolojik pratikte sıkça karşılaşılan bir problemdir. Kitlenin benign ve malign ayrımının yapılabilmesi hastaya klinik yaklaşımı değiştirebilecek önemli bir basamaktır. Amerika Birleşik Devletleri verilerine göre her yıl yaklaşık 300.000 kadın adneksiyel kitle nedeniyle hospitalize edilmektedir. Bu kadınlardan %13-21'i ise malign kitlelere sahiptir[1]. Benign karakterde kitleler için kontroller ile takip önerilebilirken, malign karakterde kitlelerin tedavisi mutlaka bu konuda deneyimli bir ekip tarafından yürütülmelidir.

Amerikan Kanser Derneği'nin verilerine göre 2015 yılında tahmini 21,290 yeni over kan-

1. Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, İstanbul

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 19.01.2016-23.02.2016

seri vakasının tanı alacağı beklenmektedir ve yaklaşık 14,180 kadın over kanserinden 2015 yılı içinde hayatını kaybedecektir. Over kanseri tüm jinekolojik kanserler içinde en ölümcül olanıdır[2]. Over kanserinin ortalam görülme yaşı 63'dür. Premenopozal dönemde adneksiyel kitle nedeniyle başvurularda kitle %7-13 malign iken bu oran postmenopozal dönemde anlamlı artış göstererek %30-45'e yükselmektedir[3]. Şişkinlik, kasık ve karın ağrısı, iştahsızlık, sık idrara çıkma gibi spesifik olmayan semptomlar nedeniyle hastaların kliniği sinsi seyretmektedir, tanı almaları gecikmektedir. Eğer hastalık ilk evrede tanı alırsa 5 yıllık sağ kalım oranı %92'dir; fakat yalnızca %15 vaka farklı medikal nedenlerle hastaneye başvuruları sırasında erken evrede tanı alabilmektedir. Hastaların çoğunluğu ileri evrede tanı almaktadır ve 5 yıllık yaşam oranı %27'dir[2].

Over kanserinde önemli prognostik faktörlerden biri primer sitoredüktif cerrahinin yapılmasıdır. Hastaların doğru yönlendirilebilmesi ve jinekolojik onkoloji cerrahlarının alanlarında iyi eğitimli ve becerikli olmaları yapılan cerrahinin başarısını önemli oranda etkilemektedir[4,5]. Yetersiz cerrahi evreleme ve sitoredüktif cerrahi sonrası hastaların ikinci kez operasyona alınması morbiditeyi artırmaktadır[6]. Erken tanının ve yeterli cerrahinin prognozda bu kadar önemli olduğu over kanserinde güvenilir bir tarama testinin olması oldukça önemlidir. Optimum bir tarama testi yüksek oranda spesifiteye ve sensitiviteye sahip olmalıdır, bunlarla birlikte hasta tarafından kabul edilebilir ve ucuz olmalıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterlerine göre over kanseri tarama testlerinden fayda sağlayamayan kanser grubundadır[7]. Tarama yöntemlerinin kullanılması bu kanserin morbidite ve mortalite oranını düşürememektedir. Yaştan bağımsız olarak; aile öyküsü, BRCA 1 ve BRCA 2 gen mutasyonu, Lynch II/ HNPCC sendromu gibi riskleri olan hastalar taramadan en çok fayda görebilecek hastalardır. Ancak risk faktörü olan bu grubun yalnızca %10'nunda over kanseri gelişmektedir[8].

Kesin tanı koyamamakla birlikte over kanserinde transvajinal ultrasonografi ve CA125 tarama yöntemleri olarak kullanılmaktadır. Kesin tanı laparotomi ve histopatolojik inceleme ile konulabilir. Over kanserinin erken evrede tanısının konulabilmesi için gereksiz yapılan laparotomiler ise morbidite ve mortaliteyi artırmaktadır. Bu durum cerrahi yapılacak hasta seçiminin önemini ortaya koymaktadır[9].

Günümüzde kliniklerin hemen hepsinde ultrasonografik görüntüleme yapılabilmektedir. Abdominal ve transvajinal ultrasonografi ile değerlendirme yapılabilir fakat overleri daha iyi gösterebildiği için transvajinal ultrasonografi daha çok tercih edilir. 1989'da Granberg ve ark. 10 cm'den küçük ve papiller çıkıntısı olmayan kitlelerin yaştan bağımsız olarak malignite riskinin düşük olduğunu belirtmiştir[10]. Sassone ve ark. ise adneksiyel kitlelerde benign- malign ayrımında ultrasonografik skorlamayı getiren ilk araştırmacılardandır. Bu skorlama sisteminde kitlenin iç duvar yapısına, duvar kalınlığına, ekojeniteye, septa varlığına ve özelliklerine göre puanlandırmalar yapılmıştır. Skorlamada 9'un altında değer alan kitleler, benign karakterde olarak değerlendirilmiştir[11]. Depriest ve ark. ise over volümü, kist duvar yapısı ve internal septa özellikleri kullanarak morfolojik bir skorlama sistemi oluşturmuş ve asemptomatik postmenopozal dönemdeki kadınları taramışlardır. Yalnızca transvajinal ultrasonografinin ilk basamak taramada kullanılması sensitif olmakla birlikte yanlış pozitif oranı (örn. Matür kistik teratom) yüksektir[12]. 2001 yılında Alcazar ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada renkli doppler sonografiyi kullanılarak adneksiyel kitlelerde benign- malign ayrımında arterial ve venöz akım özellikleri araştırılmıştır.

Alcazar ve ark. yaptıkları başka bir çalışmada doppler sonografideki kan akımı, transvajinal ultrasonografide solid alan varlığı, papiller vejetasyonlar gibi adneksiyal kitlelerin morfolojik özellikleri kullanarak farklı bir skorlama sistemi geliştirmişlerdir. Görüntüleme yöntemlerinin farklı özelliklerini birleştirerek daha yüksek sensitivite ve spesifiteye ulaşmışlardır[13,14].

Jinekolojik malignitelerde; serum tümör belirteçleri hastalığın taranmasında, tespitinde, tedavinin monitorizasyonunda, takibinde ve ayrıca nüksün öngörülmesinde önemli rol

oynamaktadır[15]. Over kanseri taramasında üzerinde en çok çalışılan tümör belirteci glikoprotein yapıda bir antijen olan CA-125'dir. Yetişkin over dokusunda bulunmayan CA-125, özellikle epitelyal over kanserinde artış göstermektedir. Müsinöz tümörler ise non müsinöz tümörlere göre daha az CA-125 eksprese ederler[16]. İnsan vücudunda birçok dokuda yer aldığı için, endometriozis, adenomyozis, karaciğer hastalıkları, pelvik inflamatuar hastalık gibi daha birçok benign durumlarda da yüksek oranda tespit edilmektedir. Normal serum seviyesi 0-35 IU/L olan bu tümör belirteci yalnızca % 50 erken evre over kanserinde yüksek tespit edilebilmektedir. İleri evre over kanseri vakalarında ise %90 yüksek tespit edilmektedir[17]. Endometrioma rüptürü gibi durumlarda CA 125, 1000 IU/L'nin üzerinde değerlerde tespit edilebilmektedir[18]. Yalnızca CA 125 değerinin kullanılarak tarama yapılması yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir.

Adneksiyel kitlelerde benign – malign ayrımında ultrasonografik görüntülemeden başka manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografi (PET) kullanılabilir. Ancak RCOG (Royal College of Obstetrician and Gynecologists), bu görütüntüleme yöntemlerinin sınırlı kullanım olanakları, sağladıkları faydalar ve getirdikleri maliyet değerlendirildiğinde adneksiyel kitlelerin benign- malign ayrımında kullanılmalarını önermemektedir[19].

Klinik değerlendirmede ultrasonografik görüntüleme ve CA-125 gibi tümör belirteçleri tanısal doğruluk açısından tek başına yeterli değildir. Over kanser riskini belirlemek için çeşitli kombine metodlar geliştirilmiştir. Tek parametreye göre bu metodlar daha iyi so-

Tablo 1: RMI indekslerinin katsayıları ve hesaplamaları

Parametreler	RMI 1	RMI 2	RMI 3	RMI 4
	Jacobs ve ark. (20)	Tingulstad ve ark. (21)	Tingulstad ve ark.(22)	Yamamoto ve ark(23)
USG Skoru (U)				
Özellik yok	0	1	1	1
1 özellik	1	1	1	1
≥ 2 özellik	3	4	3	4
Menopoz skoru (M)				
Premenopozal dönem	1	1	1	1
Postmenopozal dönem	3	4	3	4
CA 125 (IU/ml)	*	*	*	*
Kitlenin USG boyutu (S)				
< 7 cm	*	*	*	1
≥ 7 cm	*	*	*	2

U x M x CA 125 = RMI 1/2/3 hesaplanırken

U x M x Ca 125 x S = RMI 4 hesaplanırken

nuçlar vermiştir. İlk olarak 1990 yılında, Jacobs ve ark. hastaların ultrasonografi bulgularına, menopoz durumuna ve CA-125 değerlerini puanlandırarak Malignansi Riski Indeksi (Risk of Malignancy Index -RMI-) isminde skorlama sistemi geliştirmişlerdir[20]. Jacobs'un çalışmasının ardından Tingulstad ve ark. 1996 ve 1999 yıllarında skor sisteminin sensitivite ve spesifitesini artırmak adına bazı değişiklikler yaparak RMI-2 ve RMI-3'ü geliştirmişlerdir[21,22]. Son olarak parametrelerin içine tümör boyutu da katılarak 2008 yılında Yamamoto ve ark. tarafından geliştirilen son risk indeksi RMI-4'dür[23]. (Tablo 1'de dört RMI hesaplamasının formülü verilmiştir).

Özellikle postmenopozal dönemdeki kitlelerde benign-malign ayrımının yapılması oldukça önemlidir. Tüm bu vakaların onkoloji merkezlerinde değerlendirilmeleri mümkün değildir. En fazla risk taşıyan hastaya doğru triaj yapmak hayati önem taşımaktadır. Bu amaçla ACOG (American College of Obstetricians and Gynecologists) ve SGO (Society of Gynecologic Oncologists) riskli hastaların jinekolojik onkoloji cerrahlarına yönlendirmede yardımcı olacak klavuzlar yayınlamışlardır. Postmenopozal dönemdeki bir hastada maligniteden şüphelenmek için ; yüksek serum CA-125 değeri; asit, nodüler yada fikse pelvik kitle varlığı; karın içi yada uzak metastaz bulgusu, aile öyküsü yada birinci derece akrabasında over yada meme kanseri öyküsü olması gibi göstergelerden bir yada fazlasının hastada bulunması gerekir. Premenopozal dönemdeki bir hastada maligniteden şüphelenmek

Tablo 2: Benign ve malign tümör ayrımında IOTA Kuralları (26)

MALİGNİTE

M1. Irregular solid tümor

M2. Asit varlığı

M3. En az 4 papiller yapı

M4.10 cm ve üzerinde solid kitle

M5. Dopplerde kan akımı

BENİGN

B1. Uniloküle kitle

B2. Solid komponentin 7 cm ve altında olması

B3. Multiloküle kitle ancak 10 cm'in altında

B4. Akustik gölgelenmelerin olması

B5. Doppler kan akımı olmaması

Kural 1: Malign özelliklerden bir veya birden fazlası varken benign özellik yok ise; kitle malign olarak değerlendirilir.

Kural 2: Benign özelliklerden bir veya birden fazlası varken malign özellik yok ise; kitle benign olarak değerlendirilir.

Kural 3: Benign ve malign özelliklerin her ikisi de varsa yada her ikisi de yoksa ; değerlendirme sonuçsuz kabul edilir ve ikinci evre değerlendirme önerilir.

Tablo 3: Literatürde 200 eşik değeri ile RMI için bulunan sensitivite, spesifite, PPD ve NPD değerler (n: hasta sayısı)

Çalışmacılar	n	Sensitivite (%)	Spesifisite (%)	PPD (%)	NPD (%)
Jacobs ve ark (1990) (20)	143	85.4	96.9		
Davies ve ark (1993) (30)	124	87	89		
Tingulstad ve ark (1996) (21)	173	71	96	89	88
Tingulstad ve ark (1999) (22)	365	71	92	69	92
Morgante ve ark (1999) (31)	124	58	95	78	87
Manjunath ve ark (2000) (32)	152	73	91	93	67
Ma ve ark (2003) (33)	140	87.3	84.4	82.1	89
Torres ve ark (2003) (34)	158	73	86		
Andersen ve ark (2003) (35)	180	70.6	87.7	66.1	89.8
Obeidat ve ark (2004) (36)	100	90	89	96	78
Yazbek ve ark (2006) (37)	106	89	92	50	99
Ulusoy ve ark (2007) (9)	296	71.7	80.5	67.3	83.6
Tanrıverdi ve ark (2007) (38)	114	53	93	50	94
Van Trappen ve ark (2007) (39)	174	76	82		
Yamamoto ve ark (2008) (23)	253	80	86.4	52.5	95.8
Meray ve ark (2009) (40)	100	60	88.8	57.1	89.9
Clarke ve ark (2009) (41)	163	72	87	75	85
Moolthiya ve ark (2009) (42)	209	70.6	83.9	75	80.6
Van den Akker ve ark (2010) (43)	548	81	85	48	96
Aktürk ve ark (2011) (45)	100	75	89	62	89
Van Gorp ve ark (2012) (46)	432	76	92	87	85
Sayasneh ve ark (2013) (47)	255	72	94		
Terzic ve ark (2013) (48)	540	83.8	77.2	47	98.1
Yavuzcan ve ark (2013) (49)	153	75	90.1	66.7	93.2
Arun-Muthuvel ve ark (2014) (50)	467	79	98	92	94

için ; çok yüksek serum CA 125 değeri (örn. >200 IU/L); asit, nodüler yada fikse pelvik kitle varlığı; karın içi yada uzak metastaz bulgusu, aile öyküsü yada birinci derece akrabasında over yada meme kanseri öyküsü olması gibi göstergelerden bir yada fazlasının hastada bulunması gerekir. ACOG ve SGO'nun önerileri aile öyküsü haricinde aslında Malignite Risk İndeksini içinde barındırmaktadır[24].

RCOG'un postmenopozal dönemdeki hastalarda saptanan adneksiyel kitlelerin yönetimine yönelik yayınladığı klavuzda ise hastalar RMI değerlerine göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadırlar. RMI'in, hastalardaki kitlelerin benign- malign ayrımında kullanılması önermektedir. Risk durumlarına göre; hastalar takip edilmektedir, cerrahi yönlendirilmektedir yada onkoloji merkezlerine konsulte edilmektedir. Laparos-

kopi kararında da RMI değerinin kullanılması önerilmektedir[19].

Günümüze dek yapılmış en büyük kontrollü çalışma olan (PLCO trial,; prostat, akciğer, kolorektal ve over kanseri taraması randomize kontrollü çalışma) PLCO çalışması 78216 kadında yapılmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre; genel populasyonda CA-125 ve transvajinal ultrasonografinin birlikte kullanılmasının over kanserlerinde mortaliteyi azaltmadığını göstermişti. Ayrıca bu çalışma yanlış pozitif sonuçların en büyük handikap olduğunu göstermiştir[25].

Ultrasonografinin over tümörleri tanısında kullanımıyla ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Ultrasonografinin kitlenin orijininin belirlenmesi konusunda çok etkin bir araç olduğunu düşünen Uluslararası Over Tümörleri Analiz grubu (IOTA) 2008 yılında malign tümörleri tanımlayacak basit kurallar geliştirmiştir. Böylece ultrasonografik değerlendirmede çok tecrübeli olmayan hekimler dahi maligniteden şüphelenip ileri bir merkeze hastalarını gönderebilecektir. Tablo 2'de IOTA'nın kuralları verilmiştir[26]. Ancak arada kalan özellikte bulguların olması durumunda yani hastaların malign ve benign diye sınıflandırılamamaları durumunda alanında özelleşmiş ultrasonografistlere başvurulması önerilmiştir. IOTA grubunun 2010'da yaptığı çalışma ise bu konu ile ilgili yapılan ilk prospektif ve çok merkezli çalışmadır[27]. Bu çalışmada jinekolojik ultrasonografi alanında uzman olmayan doktorların da bu kriterleri kullanarak doğru triaj yaptığı savunulmuştur fakat bu çalışmaya alanında uzman doktorlar dahil edilmiştir. CA-125 gibi serum belirteçi kullanılmadığı için bu model daha maliyet etkin olabilir. Bu çalışmadaki çıkmazlardan biri ise %25 oranında tanı konulamayan adneksiyel kitlelerdir. Abse , fibrom ve evre 1 seröz borderline tümörlerde de diğer matematiksel yöntemlerde olduğu gibi IOTA grubunun ultrason kuralları yetersiz kalmıştır. %75 hastaya sadece ultrasonografik değerlendirme yapılarak, ileri görüntülemeye gerek duyulmadan tanı konulabileceği kanıtlanmıştır. Bu konu ile ilgili daha az tecrübeli ultrasonografistlerle yapılmış yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Böylece daha doğru sonuçlara varılabilir.

Malignite risk indekslerin konusunda yapılmış en geniş çaplı derlemelerden biri Geomini ve arkadaşları tarafından yapılmıştır[28]. Yazarlar toplam 1161 yayını incelemişlerdir. Bu derlemede 21 750 kadın ve 83 farklı belirteç incelenmiştir. Buna göre 200 kesim değeri ile RMI %78 sensitif, % 87 spesifik bulunmuştur. Günümüzde de Birleşik Krallık ve Amerika'da önerilen test ise RMI'dır.

Kaijser ve ark. yaptığı derlemede ise 2008-2013 yılları arasındaki çalışmalar incelenmiştir ve 26 438 vaka değerlendirilmiştir[29]. Geomini ve arkadaşlarının önerisinin zıttı sonuçlar elde edilmiştir. Kaijser ve arkadaşlarına göre son yapılan çalışmalar adneksiyel kitlelerde benign- malign ayrımında ultrasonografi bazlı triajın daha doğru sonuçlara sahip olduğunu savunmuştur. IOTA'nın lojistik regresyon modeli veya basit kurallar modeli fertilite isteği olan kadınlarda daha uygun değerlendirme yöntemleri olarak değerlendirilmiştir. Özellikle CA-125 gibi serum belirteçlerinin reprodüktif çağdaki kadınlarda benign nedenlerle de yüksek bulunması en önemli savunma noktası olarak değerlendirilebilir.

Ülkemizde RMI konusunda yapılmış çalışmalara baktığımızda; 200 kesim değeri için sensitivitenin daha düşük olduğunu görmekteyiz. Ancak farklı toplumlarda ve çalışmalarda farklı kesim değerlerinin bulunmuş olması, toplum bazlı çalışmaların yapılması gerekliliğini düşündürmektedir[44,51]. Tablo 3'de günümüze kadar yapılan çalışmalarda RMI'in 200 eşik değeri ile prediktif değerleri yer almaktadır[9,20-23,30-51]. Mevcut çalışmaların pek çoğunun retrospektif datadan toplanmış olması en önemlin kısıtlılığıdır. Görüldüğü gibi aynı eşik değer için farklı sensitivite ve spesifisite olmasının sebebi, over kanserlerinin geniş spektrumda histopatolojik kanser çeşitliliğini içinde barındırması ve çalışma yapılan populasyonun postmenopozal hasta ve borderline tümör prevalansının da sonuçlardaki çeşitliliğe etki etmesidir. Bu konuda premenopoz ve postmenopoz grupların ayrı ayrı incelendiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Over kanserlerinin taramasında farklı yön-

temler ve belirteçler de incelenmiştir. 2003 yılında Hellstrom ve ark. ları tarafından ilk kez over kanserinde tanısal değeri olduğu belirtilen HE 4 (Human Epididymis Protein 4) tümör belirtecinin CA-125 ile birlikte kullanımında tanısal değerini arttığı görülmüş ve ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) geliştirilmiştir[52-56]. Özellikle epitelyal tümörlerin ayırıcı tanısında kullanımı değerlidir. Son dönemde adneksiyel kitle nedeniyle operasyona alınacak hastalardaki ovaryan kanser riskini belirleyen bir diğer yeni geliştirilmiş test yöntemi ise OVA 1 test yöntemidir. Bu testte Apolipoprotein A1, Beta 2 mikrogloblin, CA-125, Prealbumin ve Transferrin değerleri kullanılarak belirlenmektedir ve operasyona alınacak hastaların olası ovaryan kanseri açısından riski değerlendirilmektedir. FDA (Food and Drug Administration) tarafından OVA 1 kullanımında hastalar belirli kriterlere göre seçilmektedir. OVA 1 testine girecek hastaların, 18 yaşını doldurmuş, over kitlesi olan, operasyon planlanan, henüz bir onkoloji doktoru tarafından değerlendirilmemiş, son beş yıl içinde kanser geçirmemiş ve son olarak Romatoid faktör değeri <250 IU/mL olan hasta grubunda yer alması gerekmektedir. Leptin, prolaktin, osteopontin, insulin benzeri büyüme faktörü 2, makrofaj inhibitör faktör ve CA-125 in kullanıldığı FDA tarafından son zamanlarda önerilen bir diğer tarama testi ise OVA SURE testidir. Erken evre over kanserinde ise tüm bu testlerin başarısı çok kısıtlıdır[56-57].

Özet olarak; over kanserlerinde ideal bir tarama testi olmayıp bu konuda çalışmalar halen devam etmektedir. Bu çalışmalardan bazıları ve bulunan yeni markerlar gelecek vaat etmekle birlikte, herkes tarafından ulaşılabilir ve maliyet etkin yöntemlere ihtiyaç vardır. IOTA grubu çalışma sonuçları heyecan verici olmakla birlikte bu konuda prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır. CA-125 düzeylerinin birçok benign hadisede de yükselebilmesi, ultrasonografinin ise yapan kişinin tecrübesine bağlı olması bu yöntemlerin tek başına triajda kullanılmalarını kısıtlamaktadır. Ancak ultrasonografinin ve CA-125'in hemen her merkezde yapılabilir olması hasta triajında RMI'nin önemini ortaya koymaktadır. RMI hesaplamaları özellikle postmenopozal adneksiyal kitlelerin malign-benign ayırımında önerilebilecek testlerdir. Premenopozal hasta grubunun triajında ise halen yeterli duyarlılık ve özgüllüğe sahip testler olmayıp, bu konuda yapılacak çok merkezli prospektif dizayn edilmiş çalışmalara ihtiyaç vardır.

REFERANSLAR

1. Günalp S, Yüce K, Ayhan A. Temel Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi 2014;268.
2. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer Statistics,2014. CA Cancer J Clin 2014; 64:9-29.
3. Gibbs RS, Karlan BY, Haney AF, Nygaard I, Danfort's Obstetrics and Gynecology,2010; 1061.
4. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW et al. The impact of subspeciality on the management of advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 1991;47:203-9.
5. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeons specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. Int J Cancer 1994;70:1014-7.
6. Elit L, Bondy SJ, Paszat L, Przybysz R, Levine M. Outcomes in surgery for ovarian cancer. Gynecol Oncol 2002;87:260-7
7. Menon U, Jacobs IJ. Ovarian cancer screening in the general population: current status. Int J Gynecol Cancer 2001;11:3-6.
8. Bast Jr RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumor markers: CA125 and beyond. Int J Gynecol Cancer 2005;15:274-81.
9. Ulusoy S, Akbayır O, Numanoğlu C, Ulusoy N, Odabas E, Gulkilik A. The risk of malignacy index in discrimination of adnexal masses. Int J Gynecol Obstet 2007;96:186-91.
10. Granberg S, Wikland M, Jansson I: Macroskopic characterization of ovarian tumors and the relation to the histological diagnosis: Criteria to be used for ultrason evaluation. Gynecol Oncol35:139-144,1989.
11. Sassone A, Timor-Tritsch I, Artner A, Westhoff C, Warren W: Transvaginal sonographic characterization of ovarian diseasee: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. Obstet Gynecol 1991;78:70-6.
12. Depriest PD, Van Nagel Jr, Gallion HH, et al: Ovarian cancer screening in asymptomatic postmenopausal women. Gynecol Oncol 1993;51:205-209.
13. Alcazar JL, Lopez-Garcia G: Transvaginal color doppler assesment of venous flow in adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2001;17:434-8.
14. Alcazar JL, Merce TL, Laparte C, Jurada M, Lopez – Garcia G: A new scoring system to differentiate benign from malignant adnexal masses. Am J Obstet Gynecol 2003;186:685-92.
15. Aggarwal P, Kehoe S. Serum tumour markers in gynaecological cancers. Maturitas.2010;67:46-53.
16. Gadduci A, Ferdeghini M, Prontera C, Moretti L, Mairana G, Bianchi R, et al. The concominant determination of different tumour markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. Gynecol Oncol.1992;44:147-154.

17. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy SJ. Epithelial ovarian cancer .In: Hoskins WJ ,Perez CA, Young R, Barakat R, editors. Principles and practice of gynecologic oncology. 4th ed. Philadelphia,PA:Lippincott Williams and Wilkins;2005.p.895-987.
18. Alanbay I, Karasahin E, Ercan M, Fidan U, Dede M, Yenen MC. Rüptüre endometrioma ve yüksek serum tümör belirteçleri;olgu sunumu.Gülhane Tıp Dergisi.2010;52:49-51.
19. Rufford BD, Jacobs IJ (eds). Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG guideline No.34,2003.
20. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy incorporating CA 125 , ultrasound and menopausal status fort he accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer . Br J Obstet Gynecol 1990;97:922-9.
21. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, et al. Evaluation of risk of malignancy index based on serum CA 125 , ultrasound findings and menopausal status in the preoperative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynecol 1996;102:826-31.
22. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk of malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in ocal hospitals.Br J Obstet Gynecol 1999;93:448-52.
23. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2009;144:163-7.
24. The role of the generalist obstetrician-gynecologist in the early detection of ovarian cancer. ACOG Committee Opinion No. 280. American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2002;100:1413-6.
25. Buys SS, Patringe E, Black A, Johnson CC, Lamerato L, Isaac C. Effect of scrrening on ovarian cancer mortality. JAMA 2011; 305(22):2295-303.
26. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2008;31:681-90.
27. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: prospective validation by IOTA group BMJ 2010; 341 doi: http://dx.doi.org/10.1136/bmj.c6839
28. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. Obstet Gynecol 2009; 113 (1): 384-94.
29. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K,Ghaem-Maghami S, Bourne T, Timmerman D, Van Calster B. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. Human Reproductive Update. Vol.0, No. 0 pp.1-14,2013
30. Davies AP, Jacobs IJ, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. Br J Obstet Gynaecol 1993;100:927–31.
31. Morgante G, la Marca A, Ditto A, De Leo V. Comparison of two malignancy risk indices based on serum CA125, ultrasound score and menopausal status in the diagnosis of ovarian masses. Br J Obstet Gynecol 1999;106:524-7.
32. Manjunath AP, Sujatha K, Vani R. 'Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of adnexal masses' Gynecol. Oncol .2001,81,225.
33. Ma S, Shen K, Lang J. A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. Chin Med J 2003;116(3):396-9.
34. Torres JCC, Derchain SFM, Faundes A, Gontijo RC, Martinez EZ, Andrade LA. Risk of malignancy index in preoperative evaluation of clinically restricted ovarian cancer. Sao Paulo Med J/Rev Paul Med 2002;120(3):72-6.
35. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. Gynecol Oncol. 2003;90(1):109-12.
36. Obeidat BR, Amarin ZO, Latimer JA, Crawford RA. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. Int J Gynaecol Obstet 2004;85(3):255-8.
37. Yazbek J, Aslam S, Tailor A, Hillaby K, Raju KS, Jurkovic D. A comparative study of the risk of malignancy index and the ovarian crescent sign fort he diagnosis of invasive ovarian cancer. Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:320-324.
38. Tanrıverdi HA, Sade H, Akbulut V, Barut A, Bayar Ü. 'Pelvik Kitlelerin Klinik ve Ultrasonografik Değerlendirilmesi'.J Turkish- German Assoc, Vol. 8(1);2007;67-70.
39. Van Trappen PO, Rufford BD, Mills TD, Sohaib SA, Webb JAW, Sahdev A, Carroll MJ, Britton KE, Reznek RH, Jacobs IJ. Differential diagnosis of adnexal masses : risk of malignancy index, ultrasonography, magnetic resonance, and radioimmunoscintigraphy. Int J Gynecol Cancer 2007, 17, 61-67.
40. Meray O, Türkçüoğlu I, Meydanlı MM, Kafkaslı A. 'Risk of malignancy index is not sensitive in detecting non-epithelial ovarian cancer and borderline ovarian tumors.' J Turkish- German Gynecol Assoc 2010;11:22-26.
41. Clarke S, Grimshaw R, Rittenberg P, Kieser K, Bentley J. Risk of Malingnacy Index in the Evaluation of patients with adnexal masses.J Obstet Gynaecol Can. 2009 May 3(5):440-5.
42. Moolthiya W, Yuenyao P. The Risk of Malignancy Index (RMI) in Diagnosis of Ovarian Malignancy. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, Vol 10,2009,865-868.
43. Van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, Kluivers KB, Samlal RA, Vollebergh JH, Massuger LF. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. Gynecol Oncol 2010 Mar; 116(3): 384-8.doi:10.1016/j.ygyno.2009.11.014.Epub 2009 Dec 2.
44. Ashrafganggooei T, Rezaeezadeh M. Risk of malignancy index in preoperative evaluation of pelvic masses. Asian Pac J Cancer Prev. 2011;12 (7):1727-30.
45. Akturk E, Karaca RE, Alanbay I, Dede M, Karasahin E, Yenen MC, Baser I. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. J Gynecol Oncol 2011;22:177–182.
46. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, Timmerman D, Vergote I. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the rsk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. Eur J Cancer. 2012 Jul ;48(11):1649-56. doi:10.1016/j.ejca.2011.12.003.Epub 2012 Jan 5.
47. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Jonhsın S, Stalder C, Husicka R, Abdallah Y, Raslan F, Drought A, Smith A A, Ghaem- Maghami S, Epstein E, Van Calster B, Timmerman D, Bourne T. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. British Journal of Cancer (2013) 108, 2448-54. doi:10.1038/bjc.2013.224

48. Terzic M, Dotlic J, Likic I, et al (2013). Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. Taiwan J Obstet Gynecol, 52, 253-7
49. Yavuzcan A, Caglar M, Ozgu E, et al (2013). Should cutoff values of the risk of malignancy index be changed for evaluation of adnexal masses in Asian and Pacific populations? Asian Pac J Cancer Prev, 14, 5455-9.
50. Arun- Muthuvel V, Java V. Pre-operative evaluation of ovarian tumors by risk of malignancy index , CA 125 and ultrasound. Asian Pac J Cancer Prev. 2014 ;15(6):2929-32.
51. Ozun Ozbay P, Ekinci T, Demir Caltekin M, Yılmaz HT,Temur M, Yımaz O, Uysal S, Demirel E, Kelekci S. Comparative Evaluation of the Risk of Malignancy Index Scoring System (1-4) Used In Differential Diagnosis of Adnexal Masses. Asian Pac J Cancer Prev.2015;16:345-9.
52. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, Mcintosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. Cancer Res. 2003;63:3695–700
53. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T,et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. GynecolOncol. 2008;108:402–8.
54. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T,Gelati M, et al. The ROMA (risk of ovarian malignancy algorithm)for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? Clin Chem Lab Med. 2011;49:521–5.
55. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, MillerMC, AllardWJ, et al. Comparison of a novel multiple marker assayvs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. Am J Obstet Gynecol. 2010;203:e1–6.
56. Ortiz-Munoz B, Aznar-Oroval E, Garcia AG, Peris AC, Ballestero PP, Yepes MS, et al. HE4, CA 125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. Tumor Biol. 2014;35:7249–58.
57. Cramer DW, Bast RC Jr, Berg CD, et al. Ovarian cancer biomarker performance in prostate, lung, colorectal, and ovarian cancer screening trial specimens. Cancer Prev Res.2011;4:365-74.
58. Anderson GL,McIntosh M, Wu L, et al. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. J Natl Cancer Inst.2010;102:26-38.