

# Malignte Risk İndeksi 1, 2, 3 ve 4' ün Adneksiyel Kitlelerin Benign-Malign Ayırımındaki Etkinliğinin Karşılaştırılması ve Vücut Kitle İndeksi ile Paritenin Prediktif Faktör Olarak Malignte Risk İndeksine Eklenmesinin Değerlendirilmesi

## Comparison of the Efficiency of Malignancy Risk Index 1, 2, 3, and 4 in Differentiating Benign-Malignant Adnexal Masses and Evaluation of Adding Body Mass Index and Parity to the Malignancy Risk Index as a Predictive Factor

Eda Özden Tokaloğlu<sup>1</sup>, Abdurrahman Alp Tokaloğlu<sup>1</sup>, Ömer Lütfi Tapısız<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Ankara Şehir Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Güven Hastanesi, Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği, Ankara, Türkiye

**Geliş Tarihi/Received:** 23.01.2023

**Kabul Tarihi/Accepted:** 05.02.2023

**Yazışma Adresi/Address for**

**Correspondence:**

Eda Özden Tokaloğlu

Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği Ankara

Şehir Hastanesi, Ankara, Türkiye

**E-posta:** dredaozdentokaloğlu@gmail.com

**Anahtar Sözcükler**

CA-125

Malignte risk indeksi

Over kanseri

Obezite

Parite

Ultrasonografi

**Keywords**

CA-125

Obesity

Ovarian cancer

Parity

Risk of malignancy index

Ultrasonography

**Orcid No**



EÖT<sup>1</sup> :0000-0003-4901-0544

AAT<sup>1</sup> :0000-0002-1776-2744

ÖLT<sup>2</sup> :0000-0002-7128-8086

### Öz

**Amaç:** Adneksiyel kitlelerin malignte potansiyelini belirlemede kullanılan malignte risk indeksi (RMI) 1-2-3 ve 4'ün duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörme ve negatif öngörme değerlerinin birbirleriyle kıyaslanması amaçlanmıştır. Ayrıca obezite ve düşük pariteyi RMI modellerine ekleyip, duyarlılık ve seçiciliğin ne yönde değiştirdiklerini bulmayı hedefledik.

**Gereç ve yöntem:** Ocak 2012- Ocak 2017 tarihleri arasında adneksiyel kitle tanısıyla opere edilen 590 hasta dahil edilmiştir. Her hasta için RMI 1-2-3-4; malignte risk indeksi-parite (RMIP) 1-2-3-4, malignte risk indeksi-VKİ (RMIB) 1-2-3-4 ve parite ve VKİ'nin beraber eklendiği malignte risk indeksi-VKİ-parite (RMIBP) 1-2-3-4 hesaplanmıştır.

**Bulgular:** Duyarlılık ve seçicilik sırasıyla RMI-1 için %75.9- %96.9; RMI-2 için %80.3- %95.6; RMI-3 için %80.3- %94.9; RMI-4 içinse %70.8- %97.1 bulunmuştur. RMI 3 için en iyi duyarlılık ve seçiciliği veren cut-off değeri 160.5, RMI-4 için 201.5 olarak bulunmuştur. RMIB skorları; RMI skorları ile karşılaştırıldığında, testin duyarlılığının arttığı fakat seçiciliğinin artmadığı gözlenmiştir. RMIP'ler RMI'lar ile karşılaştırıldığında, RMIP 1,2,3 için testin duyarlılığının azaldığı fakat seçiciliğinin arttığı; RMIP-4 içinse duyarlılığın arttığı ve seçiciliğinin azaldığı gözlenmiştir. RMIBP 1,2 3 ve 4' te duyarlılık artarken seçiciliğinin artmadığı gözlenmiştir.

**Sonuç:** RMI 1,2,3, ve 4' ün adneksiyel kitlelerin benign- malign ayırımında etkili olduğu çalışmamızca desteklendi. RMI skorlarının hepsi yüksek prediktivite göstermiş olmasına rağmen, en iyi prediktivite değerlerine RMI-2 ve RMI-3' te ulaşıldı. Yüksek VKİ ve azalmış paritenin RMI'ya eklenmesinin, indeksin duyarlılığını arttırdığını fakat seçiciliğinde olumlu bir etki yapmadığını saptadık.

### Abstract

**Objective:** To compare the sensitivity, selectivity, positive predictive and negative predictive values of the malignancy risk index (RMI) 1-2-3 and 4. We also aimed to add obesity and low parity to the RMI models and find out how they changed the sensitivity and specificity in the differentiation of malign masses.

**Material and Method**

590 patients who were operated on with a diagnosis of adnexal mass between January 2012 and January 2017 were included. RMI 1-2-3-4, malignancy risk index-parity (RMIP) 1-2-3-4, malignancy risk index-BMI (RMIB) 1-2-3-4, and malignancy risk index-BMI- parity (RMIBP) 1-2-3-4, which parity and BMI were added together, were calculated.

**Results:** Sensitivity and specificity were 75.9%-96.9% for RMI-1; 80.3%- 95.6% for RMI-2; 80.3%-94.9% for RMI-3; 70.8%-97.1% for RMI-4 respectively. The cut-off value, which gives the best sensitivity and specificity was 160.5 for RMI 3 and 201.5 for RMI-4.

When RMIB scores compared with RMI scores, the sensitivity of the test increased but its specificity did not. Compared with RMIP scores with RMI scores, the sensitivity of the test for RMIP 1,2,3 decreased but the specificity increased; for RMIP-4, the sensitivity increased and the specificity decreased. It was observed that while sensitivity increased in RMIBP 1,2,3 and 4, specificity did not.

**Conclusion:** RMI 1,2,3, and 4 were effective in the differentiation of malignant adnexal masses. Although all of the RMI scores showed high predictivity, the best predictive values were achieved with RMI-2 and RMI-3. We found that adding a high body mass index and decreased parity to RMI increases the sensitivity of the index but does not have a positive effect on its specificity.

## GİRİŞ

Over kanseri kadınlarda kanser ölümlerine bağlı dördüncü kanserdir ve jinekolojik malignitelerin içerisinde mortalitesi en yüksek olanıdır (1-3). Over kanserinde hastaların hekime başvurmasında özgül ve erken ortaya çıkan semptomlar bulunmadığı için hastaların %60' ı evre III' te tanı almaktadır. Evre III ve IV' te tanı alan hastaların 5 yıllık sağ kalım oranı %30 iken, evre I' de tanı alan hastaların 5 yıllık sağ kalımı %90' dır. Bu nedenle, over kanserini erken evrede saptamak hasta sağ kalımı açısından büyük önem arz etmektedir (4, 5).

Over kanserinde primer sitoredüktif cerrahinin kalitesinin, hastalığın prognozu açısından en önemli faktörlerden biri olduğu gösterilmiştir (6, 7). Yapılan son çalışmalar, over kanserli hastaların bu konuda uzmanlaşmış cerrahlar tarafından ve over kanserinin cerrahi ve medikal yönetiminde deneyimli merkezlerde opere olmalarının morbidite ve mortaliteyi azalttığını ve sağ kalımı arttırdığını göstermişlerdir (8-12). Bu sebeple pelvik kitlelerde malign olanların ayrılması, preoperatif operasyon şeklinin belirlenmesine ve hastanın sitoredüktif cerrahisinin optimal şekilde yapılabileceği tersiyer merkezlere sevkine olanak sağladığı için hayati önem taşımaktadır.

Ultrasonografi ile CA-125' in malign kitleleri preoperatif olarak ayırt edebilmek için beraber kullanıldığı ilk çalışma 1990 yılında Jacobs ve arkadaşları tarafından yapılmış, hastanın menopoz durumu, ultrasonografi bulguları ve CA-125 düzeyinin birlikte kullanıldığı "malignite risk indeksi (RMI)" hesaplanmıştır (7). Bu parametreler kullanılarak Tingulstad ve arkadaşları RMI 2 ve 3'ü tanımlamışlardır (8, 9). Yamamoto ve arkadaşları ve daha sonra da Aktürk ve arkadaşları ise adneksiyel kitlenin boyutunu bir prediktif risk faktör olarak eklemiş ve RMI 4'ü tanımlamışlardır (10, 13).

Artan pariteyle birlikte over kanser insidansının düşmekte olduğu birçok çalışmayla gösterilmiştir (14, 15). Özellikle ilk çocuğun doğumu, over kanserini belirgin oranda azaltmaktadır ve bunu takip eden her term gebelikle risk biraz daha azalmaktadır (11). Normal vücut kitle indeksli kadınlarla karşılaştırıldığında, vücut kitle indeksi (VKİ) 30'un üstünde olan kadınlarda over kanseri açısından riskin %30 arttığını gösterilmiştir (16-17). Karbonhidrat ve yağdan zengin diyetle beslenmenin de over kanseri ile ilişkisi gösterilmiştir. Bunun yanı sıra lif, karoten, vitamin C, D, E ve doymamış yağ asitlerinden zengin diyetle beslenmenin over kanseri riskini hafif oranda düşürdüğü gösterilmiştir (18,19). Daha önceki tanımlanan RMI'larda, VKİ ve obezitenin malignite riski üzerine etkileri değerlendirilmemiştir.

Biz bu çalışmamızda; hastanemiz Jinekoloji ve Jinekolojik Onkoloji kliniklerinde adneksiyel kitle ön tanısıyla opere edilen hastaların, RMI skorları ile histopatolojik sonuçlarını değerlendirilerek RMI' nın benign- malign ayrımındaki etkinliğini belirlemeyi amaçladık. Ek olarak bu çalışmada;

1) Malignensi Risk İndeksleri 1, 2, 3 ve 4 (RMI 1-2-3 ve 4)'ün duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörme ve negatif öngörme değerlerinin birbirleriyle kıyaslanmasını,

2) RMI 1, 2 ve 3 için daha önceki çalışmalarda belirlenmiş 200 ve RMI 4 için belirlenmiş 450 cut-off değerlerinin bizim hasta popülasyonumuzdaki duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörme ve negatif öngörmesinin belirlenmesini,

3) Malignite risk indeksinin ülkemize modifiye edilmesi gerekirse, en iyi duyarlılık ve özgüllüğü yakalayan cut-off değerinin ROC eğrisi kullanılarak belirlenmesini,

4) Over kanserinde risk faktörü oldukları çalışmalarla kanıtlanmış obezite ve düşük pariteyi ayrı ayrı ve beraber RMI modellerine birer prediktif faktör olarak ekleyip, malign- benign ayrımında duyarlılık ve özgüllüğü ne yönde değiştirdiklerinin belirlenmesini hedefledik.

## GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza hastanemiz Jinekoloji ve Jinekolojik Onkoloji kliniklerinde, Ocak 2012- Ocak 2017 tarihleri arasında adneksiyel kitle ön tanısıyla opere edilen hastalar dahil edilmiştir. 22/02/2017 tarihli 02 no'lu TUEK kararı ile çalışmamız için izin alınmıştır. Hastaların demografik verileri (yaş, gravida, parite, vücut kitle indeksi, geçirilmiş cerrahi öyküsü, eşlik eden ek hastalık), hastaneye başvuru nedenleri, menopoz durumları ve süreleri (son 1 yıldır hiç adet görmemiş veya 1 yıldır cerrahi menopozda olanlar postmenopoz kabul edilmiştir), CA-125 değerleri, operasyon notları, ultasonografi bulguları, hastanede kalış süreleri ve patoloji raporları retrospektif olarak hasta dosyalarından elde edilmiştir. Belirtilen tarihler arasında hastanemizde adneksiyel kitle tanısıyla belirtilen kliniklerde opere olan 1073 hastaya ulaşılmıştır. Bu hastalardan çalışma dışında bırakılanların sayısı ve hariç bırakılma nedenleri Şekil-1'de gösterilmiştir.

Bu hastalara ait malignite risk indeksleri, RMI 1-2 ve 3 için aşağıdaki formülle her RMI modeli için belirli olan değerler girilerek hesaplanmıştır.

Malignite Risk İndeksi = Ultrasonografi Skoru (U skoru) × Menopoz Skoru (M skoru) × Ca- 125 düzeyi (IU/ ml)

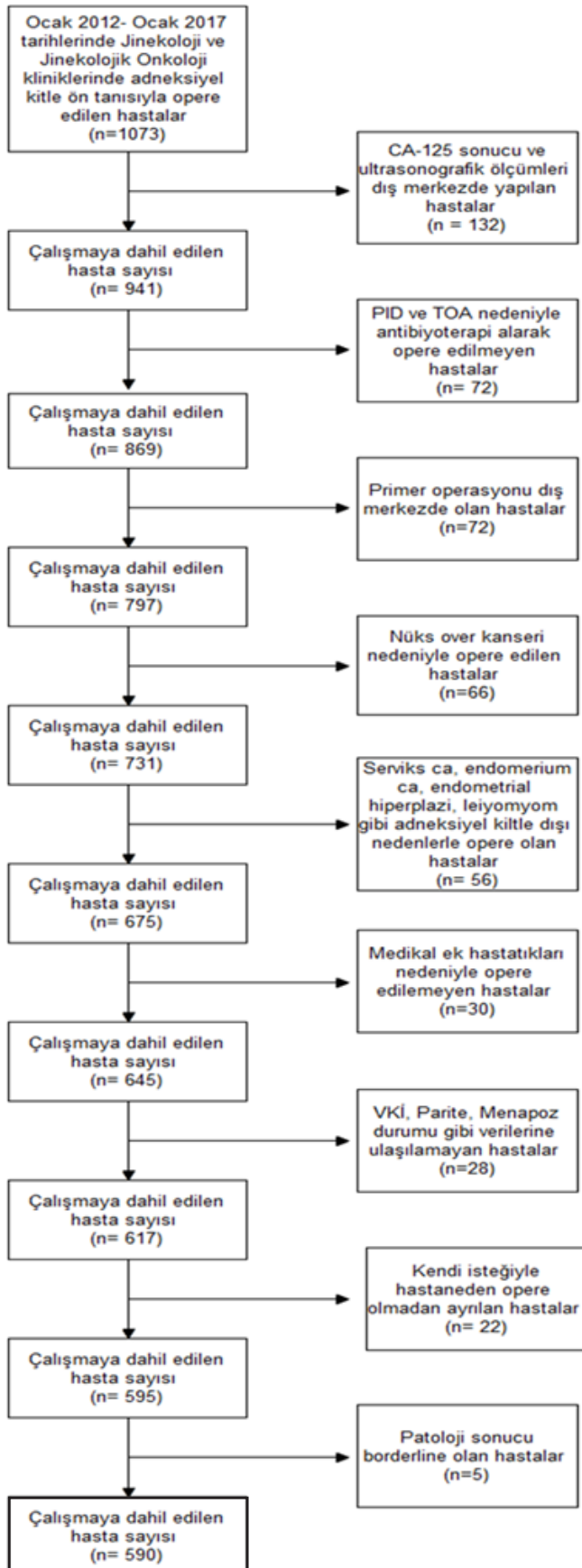
RMI 4 içinse, S skoru (tumor "S" ize) da eklenerek şu formül kullanılmıştır.

Malignite Risk İndeksi = Ultrasonografi Skoru (U skoru) × Menopoz Skoru (M skoru) × Ca- 125 düzeyi (IU/ ml) x S skoru

Serum CA-125 değeri ise IU / ml cinsinden formüle girilmiştir. CA- 125 ölçümü için Siemens Advia Centaur XP isimli cihaz kullanılmıştır. Ultrason ölçümleri General Electric Lociq 5 Pro ve Hitachi Hi Vision Preirus (TV prob 5-9 mHeartz) cihazlarıyla yapılmıştır.

USG skoru (U) için, "multiloküle kist varlığı, bilateral lezyon varlığı, kist içinde solid alan varlığı, asit varlığı ve metastaz bulgusu" olmak üzere 5 karakteristik bulgunun varlığı ve kaç tanesinin mevcut olduğu değerlendirilmiştir (7). Menopoz skoru (M) belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, öncesinde histerektomi operasyonu geçirmiş olgular içinse 50 yaş ve üzerinde olma özelliği aranmaktadır. RMI varyantları için kullanılan skorlama sistemi Tablo 1'de gösterilmiştir.

**Şekil I.** Çalışmaya Dahil Edilen ve Hariç Bırakılan Hastalar



**Tablo I.** RMI varyantları skrolama sistemi

| RMI varyantı               | Ultrason Skoru (U)        | Menopoz Skoru (M)      | Tümör Boyutu (S) (Tek en büyük uzunluk) |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|---|
| RMI 1<br>Jacobs ve ark     | U=0 (0 parametre)         | M=1<br>(premenopozal)  |   |
|                            | U=1 (1 parametre)         | M=3<br>(postmenopozal) |   |
|                            | U=2 (≥2 parametre)        |                        |   |
| RMI 2<br>Tingulstad ve ark | U=1 (0 ya da 1 parametre) | M=1<br>(premenopozal)  |   |
|                            | U=2 (≥2 parametre)        | M=4<br>(postmenopozal) |   |
| RMI 3<br>Tingulstad ve ark | U=1 (0 ya da 1 parametre) | M=1<br>(premenopozal)  |   |
|                            | U=3 (≥2 parametre)        | M=3<br>(postmenopozal) |   |
| RMI4<br>Yamamoto ve ark    | U=1 (0 yada 1 parametre)  | M=1<br>(premenopozal)  | S=1<br>(<70 cm)                         |
| Aktürk ve ark              | U=4 (≥2 parametre)        | M=4<br>(postmenopozal) | S=2<br>(≥70 cm)                         |

Pariteyi ekleyeceğimiz RMI Parite (RMIP) skoru için formüle tarafımızca P skoru eklenmiş; artan pariteyle risk azaldığı için hasta nulliparsa P skoru= 3, 1 doğum yapmışsa P skoru= 2, 2 ve daha fazla doğum yapmışsa P skoru=1 olarak verilmiş ve aşağıdaki formül kullanılmıştır.

Malignite Risk İndeksi P = Ultrasonografi Skoru (U skoru) × Menopoz Skoru (M skoru) × Ca- 125 düzeyi (IU/ ml) x P skoru VKİ'yi ekleyeceğimiz RMI Body Mass Index (RMIB) skoru için formüle tarafımızca B skoru eklenmiş; Ulusal Sağlık Enstitüsü' nün önerisi olan normalden zayıf (vücut kitle indeksi < 18,5 kg/ m<sup>2</sup>) ve ideal ağırlıkta (vki= 18,5 ve 25 kg/ m<sup>2</sup>) olanlara B skoru= 1 , aşırı kilolu (25≤ vki ≤30) olanlara B skoru=2, ve obez (vki> 30 kg/ m<sup>2</sup>) olanlara B skoru=3 verilmiştir ve aşağıdaki formüle girilmiştir.

Malignite Risk İndeksi B= Ultrasonografi Skoru (U skoru) × Menopoz Skoru (M skoru) × CA- 125 düzeyi (mIU/ ml) x B skoru

Parite ve VKİ'yi eklediğimiz RMIBP skoru için formüle hem B skoru, hem de P skoru çarpan olarak eklenmiştir.

Çalışmamızda kullanılacak cut-off değerlerin tespiti için 200, 250, 300, 350, 400, 450 değerleri alınmış, bu değerler arasında en yüksek sensitivite ve spesifite verenler seçilmiştir. RMIBP skoru hesaplanırken ise formüle iki çarpan eklenmiş olduğundan 500, 550 ve 600 değerleri de alınmıştır.

Hastaların operasyon sonrası patoloji sonuçlarıyla RMI skorları karşılaştırılmıştır. Bulunan sonuçlar neticesinde RMI 1,2,3 ve 4' ün mevcut kullanılan cut-off değerler varlığında duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır. Yine en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü verecek yeni bir cut-off değer aranmış ve ROC eğrileriyle bu değerler belirlenmiştir. RMI 1,2,3 ve 4' e ek olarak parite ve VKİ değişken olarak formüle tek tek ve beraberce eklenmiş ve RMI' nın benign- malign ayrımındaki etkinliğinin ne yönde değişeceği hesaplanmıştır.

### İstatistiksel yöntem:

Analizlerde SPSS 22.0 programı kullanılmıştır. Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama  $\pm$  standart sapma, ortanca (minimum-maksimum), frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Bağımsız iki grup arasındaki sürekli değişken karşılaştırmalarında normal dağılmayan veriler için Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik bağımsız değişkenlerin analizinde Ki-kare testi, Ki-kare test varsayımları sağlanmadığında ise Fisher Exact test kullanılmıştır. RMI'nin benign-malign ayrımındaki cut-off değerleri ROC eğrisi ile araştırılmıştır. Benign ve malign tanısında kullanılacak parametrelerin ayırım gücünü belirlemek için ROC analizi sonrasında belirlenen kesim noktaları kullanılarak duyarlılık, seçicilik, pozitif-negatif tahmin değerleri hesaplandı. İstatistiksel anlamlılık seviyesi  $p < 0,05$  olarak kabul edildi. Uyum analizinde Kappa Uyum testi kullanıldı.

## BULGULAR

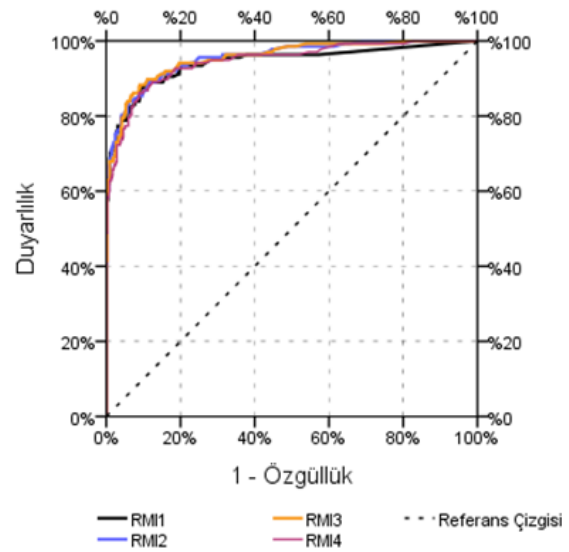
Çalışmaya dahil edilen tüm adneksiyel kitlelerin %76,8'i (n= 453) benign ve %23,2'si malign (n= 137) idi. Hastaların %71'inde fizik muayenelerinde patolojik bulgu saptandığı belirlendi. Hastaların %66,4' ü (n=392) premenopozal, %33,6' sı (n= 198) postmenopozal idi. Hastaların %56,3' üne (n=332) laparoskopi, %40,5' ine (n=239) laparotomi yapılmış, geri kalan %3,2' sine (n=19) laparoskopik başlanmış fakat laparotomiye geçiş yapılmıştır. Hastaların postoperatif patolojileri incelendiğinde benign patolojiler arasında en sık gözlenen %21 oranla seröz kistadenom (n=124) olmuştur. Bunu %16,3 ile endometrioma (n=71) ve %12,0 ile matür kistik teratom (n=71) takip etmektedir. Malign patolojilerde en sık %2,2 oranla seröz karsinom (n=92) olup, bunu %0,4 ile endometrioid karsinom (n=15) ve %0,2 ile mikst (seröz karsinom + endometrioid karsinom) (n= 8) epitelyal tümörler izlemektedir.

Malign olan grupta hastaların yaşları, benign olan gruptan anlamlı ( $p < 0,001$ ) olarak daha yüksekti. Malign ve benign olan gruplar, VKİ ve menopoz süresi açısından kıyaslandığında iki grup arasında anlamlı ( $p = 0,14$ ) bir farklılık gözlenmemiştir. Malign olan grupta gravida sayısı, parite sayısı, postmenopoz hasta sayısı benign olan gruptan anlamlı (sırasıyla  $p < 0,001$ ,  $p = 0,001$ ,  $p < 0,001$ ) olarak daha yüksekti.

Malign olan grupta bilateral ve multiloküle olma, solid alan içerme, asit ve metastaz bulgusu oranı benign olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$ ). Malign olan grupta kistin büyüklüğü ve CA-125 değeri, benign olan gruptan anlamlı olarak daha yüksekti ( $p < 0,001$  ve  $p < 0,001$ ).

Malign ve benign hastaları öngörmeye cut-off dan bağımsız olarak RMI 1 [Eğri altı alan 0,943 (0,916-0,970) /  $p = 0,000$ ]; RMI 2 [Eğri altı alan 0,955 (0,935-0,975) /  $p = 0,000$ ]; RMI 3 [Eğri altı alan 0,955 (0,935-0,975) /  $p = 0,000$ ] ve RMI 4' ün [Eğri altı alan 0,946 (0,923-0,969) /  $p = 0,000$ ] anlamlı öngörücü etkisi belirlenmiştir. Tüm RMI' lar malign- benign öngörmeye etkili çıkmış olsa da bunlar arasında en etkili olanlar RMI 2 ve RMI 3 olarak bulunmuştur (Şekil II).

Şekil II. RMI I-II-III-IV'ün ROC eğrileri



RMI 1, RMI 2, RMI 3 için literatürde kabul edilen cut-off değeri 200 iken, RMI 4 için 450'dir. RMI 1-2-3 indekslerine, vücut kitle indeksi ve parite skorunu skorunu prediktif bir faktör olarak ayrı ayrı ekleyerek elde ettiğimiz RMIB 1-2-3 ve RMIP 1-2-3 indeksleri için cut-off değer 300 alınmıştır. RMI-1-2-3'e risk faktörü olarak vücut kitle indeksi ve pariteyi birlikte eklediğimiz RMIBP-1-2-3-4 için ise cut-off değer 450 olarak belirlenmiştir. RMI-4'e vücut kitle indeksi ve parite skorunu ayrı birer prediktif bir faktör olarak ekleyerek elde ettiğimiz RMIB-4 ve PMIP-4 için cut-off değer 450 alınmıştır. RMI-4'e beraber risk faktörü olarak vücut kitle indeksi ve pariteyi eklediğimiz RMIBP-4 için ise cut-off değer 550 olarak belirlenmiştir. Bu cut off değerleri için malign ve benign olan hastaları öngörmeye indekslerin uyum değeri, bu değerler için duyarlılık, seçicilik, pozitif öngörme değeri ve negatif öngörme değerleri Tablo II'de gösterilmiştir.

RMI 1 ve RMIB 1 karşılaştırıldığında duyarlılıkta %4,4' lük bir artış olduğu saptandı. RMI 2 ve RMIB 2 karşılaştırıldığında duyarlılıkta %2,9' luk bir artış olduğu, seçicilikte ise % 2,4' lük azalma olduğu saptanmıştır. RMI 3 ve RMIB 3 karşılaştırıldığında duyarlılıkta %3,6' lük, seçicilikte % 2' lik azalma olmuştur. RMI 4 ve RMIB 4 karşılaştırıldığında duyarlılıkta %10,2' lik artış ve seçicilikte % 5,7' lik bir azalma olmuştur. RMI 1 ve RMIP 1 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 2,2' lik azalma ve seçicilikte % 0,5' lik bir artış olmuştur. RMI 2 ve RMIP 2 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 4,4' lük azalma ve seçicilikte % 1,1' lik bir artış olmuştur. RMI 3 ve RMIP 3 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 2,9' luk azalma ve seçicilikte % 0,2' lik bir azalma olmuştur. RMI 4 ve RMIP 4 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 5,1' lik artış ve seçicilikte % 2,6' lik bir azalma olmuştur. RMI 1 ve RMIBP 1 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 1,1' lik artış ve seçicilikte % 1,5' lik bir azalma olmuştur. RMI 2 ve RMIBP 2 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 0,7' lik artış ve seçicilikte % 3,3' lük bir azalma olmuştur. RMI 3 ve RMIBP 3



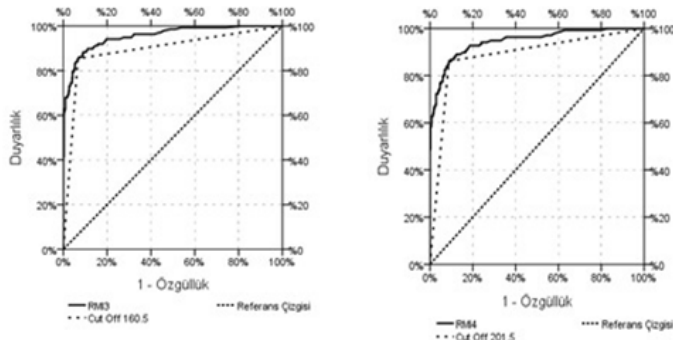
**Tablo II.** RMI 1-2-3-4, RMIB 1-2-3-4, RMIP 1-2-3-4, RMIBP 1-2-3-4'ün duyarlılık, seçicilik, pozitif ve negatif öngörme değerleri

|        |       | Benign | Malign | Duyarlılık | Pozitif Kestirim | Seçicilik | Negatif Kestirim | Uyum  | Kappa |
|--------|-------|--------|--------|------------|------------------|-----------|------------------|-------|-------|
| RMI1   | ≤200  | 439    | 33     | %75,9      | %88,1            | %96,9     | %93,0            | %92,0 | 0,765 |
|        | >200  | 14     | 104    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIB1  | ≤300  | 435    | 27     | %80,3      | %85,9            | %96       | %94,2            | %92,4 | 0,781 |
|        | >300  | 18     | 110    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIP1  | ≤300  | 441    | 36     | %73,7      | %89,4            | %97,4     | %92,5            | %91,9 | 0,757 |
|        | >300  | 12     | 101    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIBP1 | ≤400  | 432    | 32     | %76,6      | %83,3            | %95,4     | %93,1            | %91,0 | 0,741 |
|        | >400  | 21     | 105    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMI2   | ≤ 200 | 433    | 27     | %80,3      | %84,6            | %95,6     | %94,1            | %92,0 | 0,773 |
|        | > 200 | 20     | 110    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIB2  | ≤ 300 | 422    | 23     | %83,2      | %78,6            | %93,2     | %94,8            | %90,8 | 0,748 |
|        | > 300 | 31     | 114    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIP2  | ≤ 300 | 435    | 33     | %75,9      | %85,2            | %96,0     | %92,9            | %91,9 | 0,748 |
|        | > 300 | 18     | 104    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIBP2 | ≤ 400 | 418    | 26     | %81,0      | %76,0            | %92,3     | %94,1            | %89,7 | 0,717 |
|        | > 400 | 35     | 111    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMI3   | ≤ 200 | 430    | 27     | %80,3      | %82,7            | %94,9     | %94,1            | %91,5 | 0,760 |
|        | > 200 | 23     | 110    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIB3  | ≤ 300 | 421    | 22     | %83,9      | %78,2            | %92,9     | %95,0            | %90,8 | 0,750 |
|        | > 300 | 32     | 115    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIP3  | ≤ 300 | 429    | 31     | %77,4      | %81,5            | %94,7     | %93,3            | %90,7 | 0,734 |
|        | > 300 | 24     | 106    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIBP3 | ≤ 400 | 420    | 23     | %83,2      | %77,6            | %92,7     | %94,8            | %90,5 | 0,740 |
|        | > 400 | 33     | 114    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMI4   | ≤ 450 | 440    | 40     | %70,8      | %88,2            | %97,1     | %91,7            | %91,0 | 0,729 |
|        | > 450 | 13     | 97     |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIB4  | ≤ 450 | 414    | 26     | %81,0      | %74,0            | %91,4     | %94,1            | %89,0 | 0,701 |
|        | > 450 | 39     | 111    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIP4  | ≤ 450 | 428    | 33     | %75,9      | %80,6            | %94,5     | %92,8            | %90,2 | 0,719 |
|        | > 450 | 25     | 104    |            |                  |           |                  |       |       |
| RMIBP4 | ≤ 550 | 415    | 23     | %83,2      | %75,0            | %91,6     | %94,7            | %89,7 | 0,721 |
|        | > 550 | 38     | 114    |            |                  |           |                  |       |       |

karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 2,9' luk artış ve seçicilikte % 2,2' lik bir azalma olmuştur. RMI 4 ve RMIBP 4 karşılaştırıldığında duyarlılıkta % 12,4' lük artış ve seçicilikte % 5,5' lik bir azalma olmuştur.

RMI 3 ve 4'ün bizim çalışmamızdaki hasta popülasyonunda en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü yakalayan cut-off değerlerini bulmak için ROC eğrileri çizdirilmiştir (Şekil III).

**Şekil III.** RM 3 için cut-off 160,5 ve RMI 4 için cut-off 201,5 değerindeki ROC eğrileri



RMI 3 için cut-off değeri 160,5 olarak bulunmuştur. Malign ve benign olan grubu ayırmada RMI3 160,5 cut off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,894 (0,857-0,931)] etkinliği gözlenmiştir. Duyarlılık %85,4, pozitif öngörme % 79,6, seçicilik % 93,4, negatif öngörme % 95,5 olarak bulunmuştur. RMI 4' ün malign ve benign olan grubun ayırımında, RMI4 201,5 cut-off değerinin anlamlı [Eğri altı alan 0,887 (0,850-0,923)] etkinliği gözlenmiştir. Roc eğrisi Tablo 3'de gösterilmiştir. Duyarlılık %86,1, pozitif öngörme % 74,7 seçicilik % 91,2, negatif öngörme % 95,6 olarak saptanmıştır.

**Tablo III.** RMI 3 ve RMI 4'ün genel kabul edilen cut-off değerleri ile çalışmamızda en yüksek sensitivite ve spesifiteyi veren cut-off değerlerini karşılaştırılması

|       | Cut-off Değeri | Duyarlılık | Pozitif Öngörme | Seçicilik | Negatif Öngörme |
|-------|----------------|------------|-----------------|-----------|-----------------|
| RMI 3 | 200            | %80,3      | %82,7           | %94,9     | %94,1           |
| RMI 3 | 160,5          | %85,4      | %79,6           | %93,4     | %93,5           |
| RMI 4 | 450            | %70,8      | %88,2           | %97,1     | %91,7           |
| RMI 4 | 201,5          | %86,1      | %74,7           | %91,2     | %95,6           |

## TARTIŞMA

Bu çalışma ile adneksiyel kitlelerin preoperatif benign-malign ayırımında RMI 1,2,3 ve 4' ün güvenle kullanılabilceği doğrulanmıştır. Daha önceki çalışmalarla RMI' lar için kabul edilen cut-off değerlerinin bizim hasta popülasyonumuz için de yüksek prediktivite değerlerinin olduğunu belirledik. Bugüne kadar RMI ile ilgili yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamızın sonuçlarının uyumlu olduğu görülmüştür (Tablo IV) (7, 8, 10, 20, 21).

**Tablo IV.** Literatürde RMI İçin Bulunan Sensivite, Spesifite, PPD ve NPD Değerleri

|                                   | Eşik Değer | Hasta Sayısı | Duyarlılık | Seçicilik | Pozitif Kestirim | Negatif Kestirim |
|-----------------------------------|------------|--------------|------------|-----------|------------------|------------------|
| <b>RMI 1</b><br>Jacobs ve ark     | 200        | 143          | %85        | %97       | -                | -                |
| <b>RMI 1</b><br>Bizim çalışmamız  | 200        | 590          | %75        | %88       | %96              | %93              |
| <b>RMI 2</b><br>Tingulstad ve ark | 200        | 173          | %80        | %92       | %83              | %91              |
| <b>RMI 2</b><br>Bizim çalışmamız  | 200        | 590          | %80        | %84       | %95              | %94              |
| <b>RMI 3</b><br>Tingulstad ve ark | 200        | 365          | %71        | %92       | %69              | %92              |
| <b>RMI 3</b><br>Bizim çalışmamız  | 200        | 590          | %80        | %82       | %94              | %94              |
| <b>RMI 4</b><br>Yamamoto ve ark   | 450        | 253          | %86        | %91       | %63              | %97              |
| <b>RMI 4</b><br>Bizim çalışmamız  | 450        | 590          | %70        | %88       | %97              | %91              |
| <b>Andersen ve Ark [194]</b>      | 200        | 180          | %70        | %87       | %66              | %89              |
| <b>Meray ve Ark [193]</b>         | 200        | 100          | %55        | %88       | %55              | %88              |
| <b>Van Den Akker ve Ark [195]</b> | 200        | 548          | 81         | 85        | 48               | 96               |

Yamamoto'nun RMI' ya tümör boyutunu ekleyerek RMI' ya yaptığı katkıdan sonra, RMI' yı daha güvenilir kılmak ve tanı doğruluğunu arttırmak için çok fazla çalışma yapılmamıştır. Bunun yerine, multi tümör belirteci kullanmayı öneren ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) (22) ve OVA-1 ( Multivaryant indeks) (23), klinik bilgileri ve ultrason özelliklerini kullanmayı öneren IOTA (International Tumor Analysis) grubunun (20, 24 ) tanımladığı "basit kurallar", "logistik regresyon", "subjektif değerlendirme" gibi daha karmaşık, pahalı başka modeller öne sürülmüştür. OVA risk indeksinde CA-125, apolipoprotein A1, transtretin, transferrin, B2-mikroglobulin ölçümleri elde edilerek OVACalc yazılım programı yardımıyla bir risk skoru hesaplanmıştır. Bu skor premenopoz ve postmenopoz hastalar için farklı cut-offlarla değerlendirilmiştir. Postmenopozal kadınlarda duyarlılığı %96 ve özgüllüğü %28 iken, premenopozal kadınlarda duyarlılığı %85 ve özgüllüğü %40 olarak bulunmuştur (23). RMI indeks ile karşılaştırıldığında hem duyarlılık hem de özgüllüğünün daha düşük olduğu gözlenmektedir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde RMI' lar için duyarlılık ve seçicilik OVA indeksine göre yüksek bulunmuştur.

Moore ve arkadaşları tarafından geliştirilen ROMA indeksi; CA-125, HE-4 ve menopozal durumu değerlendiren içinde görüntüleme kriterini barındırmayan bir skorlama sistemidir. Premenopoz ve postmenopoz hastalar için iki ayrı formüle CA-

125 ve HE-4 değerlerinin eklenmesiyle bir risk skoru hesaplanmıştır. ROMA indeksinin %94 duyarlılık ve %75 seçicilikle malign- benign kitleleri ayırt edebildiği gözlenmektedir (25). Timmerman ve arkadaşları tarafından tanımlanan IOTA skorlama sistemi ise kitleleri menopoz durumu, CA-125 seviyesi, ve ileri derece ultrasonografi tecrübesi gerektiren tipik malignite özelliklerinin olmasına göre ayırır (asit, artmış vaskülarizasyon, solid komponent, tümör boyutu, birden fazla >3 mm papiller projeksiyonlar, irregüler kist duvarı) (24). IOTA skorlamasının %62 duyarlılık ve %78 seçicilik ile malign kitleleri ayırt ettiği gösterilmiştir (26).

OVA, ROMA, IOTA ve benzeri risk skorlarının ultrason kriterlerinin karmaşıklığı, pahalı olmaları ve RMI' ya belirgin üstünlüklerinin olmaması nedeniyle benign- malign ayırımında klinik pratiğimizde hala RMI' yı daha yaygın bir şekilde kullanmaktayız. Bu nedenle bu çalışmada RMI' nın benign- malign ayırımındaki etkinliğini arttırabilmek ve geliştirebilmek için parite ve obeziteyi, ayrı ayrı ve beraber RMI' ya ekledik. Bunu yaparken hiç kesintiye uğramamış ovülasyonun ve gonodotropin salınımına aşırı maruziyetin ve karbonhidrat ve yağdan zengin beslenmenin over kanseri gelişiminde rol oynayabilecekleri düşüncesiyle yola çıktık (20, 27).

2013 yılında Vessey ve arkadaşları tarafından oral kontraseptif kullanımının kullanılan süreye bağlı olarak, ovülasyonu inhibe ederek over kanserine karşı koruduğu kapsamlı bir çalışmayla belirtilmiştir (28). Gebelik de oral kontraseptif kullanımına benzer etki göstererek ovülasyonu durdurup, gonodotropin salınımını inhibe etmektedir. Bunlara ek olarak, gebelik östrojen ve progesteron seviyelerini arttırmaktadır. Artan progesteron over epitelinin proliferasyonunu inhibe etmekte, dolayısıyla hücre diferansiasyonunu arttırmakta ve apoptozisi indüklemektedir. Parite over kanserine karşı güçlü bir koruyucu faktördür ve gebeliklerin sayısı arttıkça etkisi artarak kendini göstermektedir (29). Pasalich ve arkadaşlarının (30) yapmış olduğu çalışmada 3 ve daha fazla doğum yapan kadınların nullipar kadınlara göre over kanseri açısından %60 daha az risk altında olduğu belirlenmiştir. Literatür tarandığında 2014 yılında Yavuzcan ve arkadaşlarının pariteyi RMI skoruna ekledikleri tek bir çalışma olduğu görüldü. Yavuzcan ve arkadaşlarının çalışmasında RMIP 1-2 ve 3'ün belirgin oranda RMI 1-2 ve 3' e üstün olduğu duyarlılık ve özgüllüğü belirgin arttırdığı gözlenmiştir. Aynı iyileşme RMIP-4' te gözlenmemiştir. RMIP-3, RMIP-2 ve 1' den daha iyi sonuç vermiş ve Yamamoto'nun RMI 4 çalışmasının sonuçlarıyla karşılaştırıldığında RMIP-3 daha üstün olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da RMIP'ler RMI' lar la karşılaştırıldığında, hepsinde duyarlılığın arttığı, özgüllüğün ise az miktarda azaldığı gözlenmiştir. Hem duyarlılık hem özgüllüğe bakıldığında Yavuzcan ve arkadaşlarının çalışmasına benzer olarak RMIP 3, diğerlerinden daha üstün olarak saptanmıştır. RMIP 3 ile Yamamoto'nun %86,5 duyarlılık veren ve %91 seçicilik veren çalışması karşılaştırıldığında benzer sonuçlar elde edilmiştir. RMIP'lerin RMI'lara belirgin bir üstünlüğü gözlenmese de duyarlılık arttırılmak istendiğinde RMIP skorlarının güvenle kullanılabilceği görülmektedir.

Obezitenin pek çok kanser tipinde risk faktörü ve progresif faktör olduğu bilinen bir gerçektir. Over kanseri ile arasındaki ilişki ise bugün hala tartışmalıdır. Obezite ile over kanseri arasında ilişki olduğuna dair her gün yeni bir çalışma yapılmaktadır. Purdie ve arkadaşlarının yaptıkları metaanalizde VKİ ve

over kanseri arasında zayıf-orta dereceli ilişki bulunmuştur (31). Olsen ve arkadaşlarının yaptıkları bir diğer metaanaliz çalışmasında, obez kadınlarda over kanseri riskinin normal vücut kitle indeksli kadınlara göre %30, aşırı kilolu olan kadınlarda normal vücut kitle indeksli kadınlara göre %16 daha fazla olduğu bulunmuştur (17). Biz de, bu bilgiler ışığında RMI' ya vücut kitle indeksi skoru ekleyerek prediktif değerini arttırmayı planladık.

RMIB-1-2-3 için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü veren değer 300 iken RMIB- 4' de 450 olduğu gözlenmiştir. Buna göre RMIB-1, RMIB-2, RMIB-3 ve RMIB-4; RMI-1, RMI-2, RMI-3 ve RMI-4 ile karşılaştırıldıklarında, testin duyarlılığının arttığı fakat özgüllüğünün artmadığı gözlenmiştir. Çalışmamızın en yüksek performans sergilediği RMI-2 ve 3 ile karşılaştırıldığında, RMIB-1 ile çok benzer sonuçlar sergiledikleri hatta RMIB-1' in uyum kappa değerinin daha yüksek olduğu görülmüştür. RMIB-2 ve RMIB-3' te belirgin bir artış saptanmamış olmasının VKİ'nin risk skorlarının etkinliğini arttırmada pek de değerli olmadığını düşündürmektedir. Bu bağlamda RMIB-1 ile başka bir hasta topluluğunda çalışma yapılarak elde edilen verilerin doğrulanması düşünülebilir. İleride yapılacak daha geniş serili prospektif çalışmalarla bu kavram ile ilgili daha net konuşulabileceği kanaatindeyiz.

Obezite ve nulliparitenin over kanseri için sinerjistik bir etki yaratıp yaratmayacağına bakmak içinse son olarak vücut kitle indeksi ve parite skorlarını beraberce RMI'ya ekledik. En yüksek duyarlılık ve özgüllüğü RMIBP-1, 2 ve 3 için 400 cut-off değerinde, RMIBP-4 için 550 değerinde elde ettik. RMIBP 1, 2 3 ve 4' te duyarlılık artarken seçicilik azaldı. Sonuç itibarıyla RMIBP de RMI' ya üstün bulunmamıştır.

Bu çalışma bölgemizdeki en büyük tersiyer merkezlerden bir tanesinde yürütülmüştür. Bu bağlamda çalışmamızın en önemli amaçlarından biri de gündelik pratikte en sık kullanılan RMI 3 ve RMI 4 için 200 ve 450 değerlerinin geçerliliğini araştırmaktı. RMI 3 için 200 değeri alındığında duyarlılık % 80,3, seçicilik % 94,9 olarak bulunmuştur. Oysaki bu değer 160,5 alındığında duyarlılık % 85,4' e yükselmiş ve seçicilik % 93,4 olarak bulunmuştur. RMI 4 içinse 450 değeri alındığında duyarlılık % 70,8 ve seçicilik 97,1' dir. Bu değer 201,5' e çekildiğinde duyarlılık % 86,1' e çıkmış ve seçicilik %91,2 olmuştur. Şimşek ve arkadaşlarının bölgemizdeki diğer büyük tersiyer merkezde 569 hastayla yaptıkları çalışmada da RMI 1 için en yüksek duyarlılık ve özgüllüğü sağlayan cut-off değer 163,85 olarak bulunmuştur (32). Yine ülkemizden Yavuzcan ve arkadaşlarının 153 hastayla yaptıkları bir çalışmada bizim sonuçlarımızdan farklı olarak RMI-3 için en iyi performans gösteren cut-off değeri 250, RMI-4 içinse 400 olarak belirlenmiştir (33). Bu konuda literatür tarandığında çok farklı sonuçlar elde edilmiş olduğu görüldü. Van den Akker ve arkadaşlarının (34) Hollanda'dan yaptıkları çalışmada, Avrupa bölgesindeki diğer çalışmalara benzer olarak (Jacobs ve ark, Tingulstad ve ark, Yamamoto ve ark) RMI-3 için 200, RMI-4 için 450 cut-off değerleri bulunmuştur. İngiltere'den Bailey ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada RMI-3 için cut-off değeri 200 olarak rapor edilmiştir (35). İran'dan Bouzari ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada RMI-1 ve RMI-3 için 265, RMI-2 için 355 en yüksek değerleri veren cut-off olarak saptanmıştır. Bu çalışmalar arasında hasta sayısı ve popülasyonu bize en yakın olan Şimşek ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmadır. Bulduğumuz cut-off değerler de birbirine çok yakındır. Bizim

ülkemizde yapılan bu iki büyük vaka serili çalışmada da cut-off değerlerin 160-165 arasında olması bize; cut-off değerler üzerinde ırksal, bölgesel, genetik ve başka faktörlerin etkili olabileceğini bu nedenle her popülasyon için cut-off değerlerin farklılık gösterebileceğini düşündürmektedir. Bu bağlamda bölgemizden yüksek hasta sayısı ile yapılacak başka çalışmalarla bizim bulgularımız desteklenerek bugün kullanılan daha farklı cut-off değerlerin belirlenmesi önerilebilir.

Çalışmamızın avantajı, tek bir merkezde homojen sayılabilecek bir hasta popülasyonu ile yapılmış olmasıdır. Çalışmamızın gücü ise hasta sayısıdır. Literatür tarandığında çalışmamızın tek merkezli en yüksek hasta sayısına sahip çalışma olduğu gözlenmektedir. Çalışmamızın en önemli limitasyonu ise retrospektif olarak planlanmış olmasıdır. Ancak hastanemizde adneksiyel kitle nedeni ile opere olacak tüm hastalara RMI skoru için gerekli parametrelerin kaydedilmiş olması bu limitasyonumuzu az da olsa azaltmaktadır. Çalışmamızın bir başka limitasyonu ultrasonografik incelemelerin tek bir hekim tarafından yapılmamış olmasıydı. Ancak sadece hastanemizde ultrasonografisi yapılmış hastaları çalışmamıza dahil ederek bu olumsuz etkiyi de olabildiğince azaltmayı hedefledik.

## SONUÇ

Sonuç olarak; malignite risk indeksi 1,2,3, ve 4' ün adneksiyel kitlelerin benign- malign ayrımında etkili olduğu çalışmamızca desteklendi. Bizim çalışmamızda RMI skorlarının hepsi yüksek prediktivite göstermiş olmasına rağmen, en iyi prediktivite değerlerine RMI-2 ve RMI-3' te ulaşıldı. Daha önce birçok çalışmayla over kanseri için risk faktörü oldukları kanıtlanan, yüksek vücut kitle indeksi ve azalmış paritenin malignite risk indeksine eklenmesinin, indeksin duyarlılığını arttırdığını ancak özgüllüğünde olumlu bir etki yapmadığını saptadık. Kliniğimizde benign- malign kitleleri öngörmeye kullandığımız RMI-3 indeksi için kendi hasta popülasyonumuzda en etkili cut-off değeri ise 160,5 olarak bulduk. Bu bulgular neticesinde RMI'nın malign-benign ayrımında uygun bir skora sistemi olduğunu ancak her popülasyon için özel cut-off değerlerin belirlenmesinin daha doğru olabileceği gerçeği akılda tutulmalıdır cut-off larının her popülasyona göre gözden geçirilmesinin doğru olabileceğini belirledik. İleride yapılacak prospektif geniş vaka serili çalışmalar ile daha yüksek duyarlılık ve seçicilikteki yeni tanılabilir kavramlara ulaşabilmek adına çalışmalar devam etmektedir.

**Yazarlık Katkısı:** Fikir/Hipotez: EOT, ÖLT, Tasarım : EOT, AAT, Veri Toplama/ Veri İşleme: EOT, AAT, Veri Analizi: AAT, ÖLT Makalenin hazırlanması: EOT, ÖLT.

**Etik Kurul Onayı:** T.C.S.B. Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Etlik Zübeyde Hanım Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi 22/02/2017 tarihli 02 nolu TUEK kararı ile çalışmamız için izin alınmıştır.

**Hasta Onayı:** Gerekmemektedir.

**Hakem Değerlendirmesi:** İlgili alan editörü tarafından atanan iki farklı kurumda çalışan bağımsız hakemler tarafından değerlendirilmiştir.

**Çıkar Çatışması:** Yazarların hiçbirinin çıkar çatışması bulunmamaktadır.

**Finansal Destek:** Çalışmada herhangi bir kişi, kurum ya da kuruluştan finansal destek alınmamıştır.



## KAYNAKLAR

1. Sassone AM, Timor-Tritsch IE, Artner A., Westhoff C, Warren WB. Transvaginal sonographic characterization of ovarian disease: evaluation of a new scoring system to predict ovarian malignancy. *Obstetrics & Gynecology* 1991;78:70-76.
2. Young RC., Decker DG., Wharton JT, et al. Staging laparotomy in early ovarian cancer. *Jama*. 1983;250:3072-3076.
3. Niloff JM., Bast Jr RC, Schaetzl EM, Knapp RC. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *American journal of obstetrics and gynecology* 1985;151: 981-986.
4. Bast Jr RC, Klug, TL, John ES, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *New England Journal of Medicine*, 1983;309:883-887.
5. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Human Reproduction*, 1989;4:1-12.
6. 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.
7. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1990;97:922-929.
8. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*, 1996;103:826-831.
9. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstetrics & Gynecology* 1999;93:448-452.
10. 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. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2009;144:163-167.
11. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *British journal of cancer* 2011;105:1436-1442.
12. Obesity: preventing and managing the global epidemic. 2000: World Health Organization.
13. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay İ, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *Journal of gynecologic oncology*, 2011;22:177-182.
14. Zheng H, Kavanagh JJ, Hu W, Liao Q, Fu S. Hormonal therapy in ovarian cancer. *International journal of gynecological cancer* 2007;17:325-338.
15. Hanna L, Adams M. Prevention of ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology* 2006;20:339-362.
16. Pi-Sunyer FX, Becker DM, Bouchard C, et al. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. *American Journal of Clinical Nutrition* 1998;68:899-917.
17. Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kohlhdooz F, Webb PM. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 2007;43:690-709.
18. Di Masi A, Leboffe L, De Marinis E, et al. Retinoic acid receptors: from molecular mechanisms to cancer therapy. *Molecular aspects of medicine* 2015;41:1-115.
19. Xie J, Poole EM, Terry KL, et al. A prospective cohort study of dietary indices and incidence of epithelial ovarian cancer. *Journal of ovarian research* 2014;7:112.
20. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BW. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. *Obstetrics & Gynecology* 2009;113:384-394.
21. 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. *Journal of the Turkish German Gynecological Association* 2010;11:22-26.
22. Bandiera E, Romani C, Specchia C, et al. Serum human epididymis protein 4 (HE4) and Risk for Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers* 2011;20:2496-2506.
23. Bast RC, Skates S, Lokshin A, Moore RG. Differential diagnosis of a pelvic mass: improved algorithms and novel biomarkers. *International Journal of Gynecological Cancer*, 2012;22:S1.
24. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology* 2000;16:500-505.
25. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller M.C., Allard, W. J Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *American journal of obstetrics and gynecology*, 2010;203:228.
26. Valentin L, Ameye L, Jurkovic D, Metzger U, Lécuru F, Van Huffel S. Which extrauterine pelvic masses are difficult to correctly classify as benign or malignant on the basis of ultrasound findings and is there a way of making a correct diagnosis? *Ultrasound in obstetrics & gynecology* 2006;27:438-444.
27. Gadducci A, Guerrieri ME, Genazzani AR. Fertility drug use and risk of ovarian tumors: a debated clinical challenge. *Gynecological Endocrinology* 2013;29:30-35.
28. Vessey M, Yeates D. Oral contraceptive use and cancer: final report from the Oxford-Family Planning Association contraceptive study. *Contraception* 2013;88:678-683.
29. Schorge J, Schaffer J, Halvorson L. Pelvik Kitle. *Williams Jinekoloji*. Vol. 2. 2015. 246-80.
29. Khan MMH, Khan A, Nojima M, et al. Ovarian cancer mortality among women aged 40-79 years in relation to repro-



ductive factors and body mass index: latest evidence from the Japan Collaborative Cohort study. *Journal of gynecologic oncology* 2013;24:249-257.

30. Pasalich M, Su D, Binns CW, Lee AH. Reproductive factors for ovarian cancer in southern Chinese women. *Journal of gynecologic oncology* 2013;24:135-140.

31. Purdie DM, Bain CJ, Webb PM, Whiteman DC, Pirozoz S, Green AC. Body size and ovarian cancer: case-control study and systematic review (Australia). *Cancer Causes and Control* 2001;12:855-863.

32. Simsek HS, Tokmak A, Ozgu E, Doganay M, Danisman N, Erkaya S. Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2014;15:7793-7797.

33. Yavuzcan A, Caglar M, Ozgu E, Ustun Y, Dilbaz S, Ozdemir I. Should cut-off values of the risk of malignancy index be changed for evaluation of adnexal masses in Asian and Pacific populations? *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention* 2013;14:5455-5459.

34. van den Akker PA, Aalders AL, Snijders MP, et al. Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecologic oncology* 2010;116:384-388.

35. Bailey J, Tailor A, Naik R, et al. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *International Journal of Gynecological Cancer* 2006;16:30-34.