**Adneksiyal kitlelerde Risk of Malignancy Index versiyonları ile Assesment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) skorlama sisteminin karşılaştırılması**

**ÖZET**

**Giriş ve Amaç**

Adneksiyal kitlelerin preoperatif olarak malignite riskinin değerlendirilmesi, operasyonun yapılacağı merkeze ve ekibe karar verilmesi açısından önem arzetmektedir. Bu durum hastanın postoperatif prognozu ile doğrudan ilişkilidir. Bu çalışmada adneksiyal kitlelerin preoperatif değerlendirmesinde mevcut olan malignite riski belirleme modellerinden Risk of Malignancy İndex(RMI) versiyonlarının ve Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) modelinin malignite öngörüsündeki başarı oranlarının incelenmesi amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod**

Tersiyer eğitim araştırma hastanesinde Eylül 2014-Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyel kitle nedeniyle opere tüm hastalar retrospektif olarak değerlendirildi, ultrasonografi, klinik bilgi ve Ca 125 verileri ile RMI I-II-III-IV skorları ve ADNEX model malignite risk yüzdeleri hesaplandı, sonuçlar patolojik tanılar ile değerlendirildi.

**Bulgular**

191 vakanın verileri değerlendirildiğinde RMI I (>200) duyarlılık %66 özgüllük %88.4 PPV %68.6, NPV %87.1, RMI II (>200) duyarlılık %75.5, özgüllük %78.3, PPV %57.1, NPV%89.3, RMI III(>200) duyarlılık %66, özgüllük %88.4, PPV %68.6, NPV %87.1, RMI IV(>450) duyarlılık %67.9, özgüllük %90.6, PPV %73.5, NPV %88 olarak izlendi.ADNEX model için çalışmada 3 farklı malignite sınır değeri uygulanmıştır. Malignite riskinde %5’lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %98.1, özgüllük %46.4, PPV %41.3, NPV%98.5, %10’luk sınır değer kullanıldığında duyarlılık %94,3, özgüllük %63, PPV %49,5, NPV%96,7, %15’lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %94,3, özgüllük %72,5, PPV %56,8 NPV%97,1 olarak saptandı.

**Sonuç**

ADNEX modeli duyarlılık ve özgüllük sonuçları literatür ile benzer olarak izlenmiştir. RMI versiyonlarının sonuçları literatürle karşılaştırıldığında duyarlılık açısından literatüre göre daha düşük, özgüllük verileri literatür ile benzer izlenmiştir. Duyarlılık sonuçlarında ADNEX modeli RMI versiyonlarına göre oldukça yüksek değerlere ulaşmakla birlikte özgüllük açısından daha kısıtlı olduğu izlenmiştir. Sonuçların doğrulanması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler**: Adneksiyal Kitle, RMI, ADNEX

**Giriş**

Adneksiyal kitleler over, tuba, uterus ve çevre dokulardan gelişen kitleler olarak bilinmektedir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ‘nde kadınların hayat boyu adneksiyal kitle nedeni ile opere edilme oranı %5-10 olarak bildirilmiştir (1). Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı’nın 2016 yılında yayınladığı rapora göre ülkemizde 2013 yılında 4950 over kanseri vakası bildirilmiş olup, ‘Cinsiyete Göre Yaşa Standardize Edilmiş Hız Dağılımı’ 7/100.000 olarak belirtilmiştir. Acil bulgularla opere edilen hastalar ayrıldığında, adneksiyal kitle tespit edilen hastaların malignite potansiyelinin varlığı ve hangi kondisyonlarda opere edileceği ya da takip edileceği konusu görüntüleme ve tanı teknikleri geliştikçe yeni parametlerle incelenegelen bir klinik antitedir. Günümüzde adneksiyal kitle tespit edilen hastalarda malignite varlığını ya da potansiyelini değerlendirmek için farklı laboratuvar tetkikleri ve görüntüleme yöntemleri kullanılmaktadır. Preoperatif karar gücünü arttırmak amacıyla bu bileşenler kombine edilerek adneksiyal kitlelere yaklaşım amaçlı birçok klinik modalite geliştirilmiştir.

Bu doğrultuda Jacobs ve arkadaşlarının 1990 yılında yayınladığı Risk of Malignancy Index (RMI) skorlama sisteminde ultrasonografik bulgular, menopozal durum ve Ca 125 değeri ile hasta değerlendirilerek incelenen olguda malignite potansiyeli değerlendirilmiş(2) , daha sonra bu model parametrelerde yapılan katsayı değişiklikleri ile 1996 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI 2 şekline (3), 1999 yılında Tingulstad ve arkadaşları tarafından RMI 3 şekline (4), son olarak Yamamoto ve arkadaşları tarafından tümör çapının da bir katsayı olarak eklenmesi ile 2010 yılında RMI 4 şekline modifiye edilmiştir (5). (Tablo 1)

2014 yılında International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) grubu tarafından yayınlanan Assessment of Different Neoplasias in the Adnexa (ADNEX) model sisteminde Ca 125, yaş, hastanın değerlendirildiği merkez tipi yani onkoloji merkezi olup olmadığı ve kitlenin maksimum uzunluk ölçümü(mm), solid içeriğin en geniş ölçümü(mm), multilokule(>10) kist görünümü(var/yok), papiller projeksiyon sayısı (0,1,2,3,>3) akustik gölgelenme (var/yok) ve asit varlığı (var/yok) şeklinde 6 ultrasonografi parametresi ile yapılan hesaplama sonucunda değerlendirilen hastanın benign- malign olma potansiyelinin yanı sıra 4 malign alt grup için (borderline, evre I, evre II-III, evre IV, metastatik) yüzdelik risk dağılımı vermektedir.

Farklı duyarlılık ve özgüllük verileri bilinen bu modellerle klinisyenler ek maliyet ve işlem gerektirmeyen ideale yakın yöntemi aramaktadır. Bu çalışmada mevcut birçok model ve tetkik paketleri içerisinde yalnız ultrasonografi ve Ca 125 verileri ile ek maliyet ve tetkik gerektirmeyen mevcut modellerinin retrospektif verilerle karşılaştırışması amaçlanmıştır.

**Materyal ve Metod**

Tersiyer bir onkolojik merkez olan İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Eylül 2014- 30 Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyal kitle tanısı ile opere edilmiş 209 hastanın tamamının kayıtları retrospektif olarak incelendi. 5 hasta, hastane laboratuvarında çalışılmış Ca 125 değeri bulunmaması nedeniyle, 4 hasta nüks over kanseri tanısı nedeniyle, 9 hasta mevcut ultrasonografi kayıtlarında çalışmada değerlendirilen parametrelerin belirtilmemiş olması nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. 191 hasta çalışmaya dahil edildi. Yaş, menopozal durum, gebelik sayısı,doğum sayısı, boy, vücut ağırlığı verileri, muayene ve ultrasonografik değerlendirme raporları kaydedildi. Ultrasonografik değerlendirmede, Sonoscape S11 3D ultrasonografi cihazı ile 5-2 Mhz konveks abdominalve 9-5 Mhz’likendovaginal probları kullanıldı. Menopoz skorunu (M) saptarken menopoza giren vakalarda en az 1 yıllık amenore şartı uygulandı, histerektomize hastalarda menopoz kriteri olarak 50 yaş ve üzerinde olmak kullanıldı.

RMI versiyonları için 191 hastanın verileri elde edilerek RMI I-II-III modelleri için 200 ve üzeri değer RMI IV modeli için 450 ve üzeri değer malignite lehine kabul edildi.

ADNEX model için hastaların yaş, Ca 125 değeri ve ultrasonografi verileri <http://www.iotagroup.org/adnexmodel/site%20iota.html> linki üzerinden girildi ,tüm hastaları için merkez tipi olarak onkoloji merkezi seçildi. Alınan veriler kaydedildi. Histopatolojik tanı altın standart olarak kabul edildi. Patolojik veriler hastane hasta kayıt sisteminden elde edildi.

Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için normal dağılım varsa ortalama ve standart sapma, normal dağılım yoksa ortanca ve aralık olarak; kategorik değişkenler için ise sayı ve % olarak verildi. İkili karşılaştırmalarda sürekli değişkenler normal dağılımda ise bağımsız gruplar için t-testi, normal dağılımda değilse Mann-Whitney U testi; kategorik değişkenler için ki-kare testi kullanıldı. Tüm karşılaştırmalarda istatistiksel anlam için p<0.05 kabul edildi. İstatistiksel analizler SPPS 22.0 bilgisayar programı ile yapıldı.

**Bulgular**

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Araştırma Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğinde 1 Eylül 2014- 30 Haziran 2016 tarihleri arasında adneksiyel kitle nedeniyle opere edilen ve çalışma kriterlerini karşılayan 191 vakanın verileri incelendi.

Vakaların patoloji sonuçları değerlendirildiğinde 53 malign , 10 borderline 138 benign patolojik sonuç izlendi. Benign tanı alan grupta en sık tanılar, seröz kistadenom(n:30), endometrioma (n:25), müsinöz kistadenom (n:23) ve matür kistik teratom (n:18) olarak izlendi. Malign tanı alan grupta en sık tanılar seröz karsinom (n:23) ve borderline müsinöz kistadenom(n:9) olarak izlendi. Patoloji tanılarına göre benign ve malign tanı alan hastalar gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde yaş, gebelik ve doğum sayısı açısından belirgin bir fark izlenmedi. VKİ değerlerinde malign grupta anlamlı yükseklik izlendi (p=0.003). Ca 125 düzeyi malign tanı alan grupta anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0.001). Tümör çapının 7cm ve üzerinde olması kriteri incelendiğinde, malign grupta anlamlı olarak daha sık görüldü (p<0.001). Malign grupta menopoz varlığı durumu anlamlı olarak daha sık görüldü(p<0.001). Ultrasonografi skorunda 2 ya da daha fazla özellik bulunması yine malign grupta anlamlı olarak yüksek bulundu(p<0.001) (Tablo 2).

4 farklı RMI skorlama sistemi (Tablo 3) ve ADNEX model için 3 farklı malignite olasılık yüzdesi sınır değeri (%5, %10, %15) değerlendirilerek duyarlılık ve özgüllük verileri elde edildi. ( Tablo 4)

**Tartışma**

Ulusal Kapsamlı Kanser Ağı (The National Comprehensive Cancer Network – NCCN) tarafından over kanseri,fallop tüpü kanseri ve primer peritoneal kanserle ilgili yayınlanan 2016 kılavuzunda over kanseri yönetiminde yeterli cerrahi tedavinin yapılabilmesi ve over kanserli hastaların hem hayat kalitesinin hem de yaşam sürelerinin artması için jineklojik onkoloji uzmanları tarafından opere edilmeleri gerektiği belirtilmiştir (7). Retrospektif olarak %37,2’si NCCN kılavuzuna göre yönetilmiş olan 13321 invaziv epitelyal over kanserli hasta üzerinde yapılan çalışmada NCCN kılavuzuna bağlı takip edilen ve edilmeyen hastalar arasında 5 yıllık hastalık spesifik sürvide istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmiştir (8). Bu nedenle adneksiyal kitle tespit edilen hastada malignite açısından risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Yüksek malignite şüphesi taşıyan hastalar jinekolojik onkoloji kliniklerine refere edilmelidir (9). Ele alınan modeller için literatür incelendiğinde;

296 hastanın dahil edildiği ve 4 tip RMI’nın pelvik kitlelerde preoperatif benign-malign ayrımı belirleyiciliğinin değerlendirildiği çalışmada RMI 1-2-3-4’ün sensitivitesi sırasıyla %73, %81.1, %73 ve %77 olarak spesifitesi ise sırasıyla %93.7, %89.6, %93.7 ve %92.3 olarak bulunmuştur. RMI 2 nin malignite öngörümü RMI I ve RMI III’ten daha iyi görülmüş olup, RMI IV ile arasında istatistiksel belirgin bir fark görülememiştir (5). 109 çalışmanın incelendiği (21,750 adneksiyal kitle, 5826 malignite) sistemik rewiew çalışmada RMI I ve II modeli incelenmiş, ≥200 sınır değeri alındığında RMI I için %78 sensitivite, %87 spesifite, RMI 2 için %79 sensitivite ve %81 spesifite izlenmiştir (12). RMI IV için yapılan dış validasyon çalışmasında 653 vaka (101 malignite) incelenmiş, veriler aynı zamanda RMI III modeli ile hesaplanarak sonuçlar kıyaslanmış ve RMI III (>200) sensitivite %76, spesifite%82, PPV %45, NPV%95 olarak, RMI IV (>450) sensitivite %74, spesifite%79, PPV %40, NPV%94 olarak bulunmuş, RMI III’ün RMI IV’e göre malignite tespitinde daha etkili olduğu ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı rapor edilmiştir (13). RMI IV modelini geliştiren Yamamoto ve arkadaşlarının 2014 yılında yayınladığı bir diğer çalışmada dört RMI versiyonu değerlendirilmiş, RMI I (>200) duyarlılık %73 özgüllük %93,7 PPV %79,4, NPV %91,2, RMI II (>200) duyarlılık %81,1, özgüllük %89,6, PPV %72,3, NPV%93,4, RMI III(>200) duyarlılık %73,0, özgüllük %93,7, PPV %79,4, NPV %91,2, RMI IV(>450) duyarlılık %77,0, özgüllük %92,3, PPV %77, NPV %92,3 olarak bildirilmiştir (14).

Timmerman ve arkadaşlarının ADNEX model validasyon verileri ile yaptıkları çalışmada %10 malignite sınır değeri için Sensitivite%96.5, Spesifite %71.3 olarak bulunmuştur(15). Szubert ve arkadaşları tarafından yapılan iki farklı merkezden 223 benign ve 104 malign olmak üzere toplam 327 hastanın dahil edildiği çalışmada ADNEX modeli ovaryan tümörlerde malign-benign ayırımında iki farklı merkezde sırasıyla %79.9 / %81.3’lük doğruluk göstermişlerdir. Ancak tümör evre ve tipleri arasındaki ayırımları %64.2 / %74 ile daha düşük bulunmuştur. Sensitivite ve spesifiteleri iki farklı merkezde benign tümörler için sırasıyla %72.4 / %75.3 ve %94.3 / %97.1, borderline tümörler için %33.3 / %50 ve %87 / %88.2, evre 1 ovaryan kanserler için %0 / %40 ve%91.8 / %97.5, evre II-IV ovaryan kanserler için %68.2/ %95 ve %83.1/ %88.3, metastatik tümörler için %0/ %20 ve %99.5/ %98.3 olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ADNEX modelinin malign-benign adneksiyel tümör ayrımında yüksek doğruluk oranı göstermesine karşın ovaryan tümör tiplerinin öngörülmesinde doğruluğunun beklenenden daha düşük olduğu yorumlanmıştır (16). 3 farklı onkoloji merkezinden 610 hasta üzerinde ADNEX modelinin harici geçerliliğinin araştırdığı kesitsel kohort çalışmasında; ADNEX modelinin malignite ayrımı için sensitivitesinin %97.3, spesifitesinin %67.7 olduğu görülmüştür. Bu çalışmada malignite için eşik değeri %10 alınmıştır (17). Bizim çalışmamızda ADNEX modeli için malignite prediksiyonunda 3 farklı sınır değer kullanılmıştır. %5’lik sınır değer kullanıldığında duyarlılık %100 özgüllük %47.1 olarak izlenmiştir. %10 ve %15’lik sınır değerler kullanıldığında duyarllık %96.2 olarak aynı görülmekte ancak özgüllük %63.7 / %73.2 olarak izlenmektedir. Van Calster ve arkadaşlarının yayınladığı ADNEX modeli tanımlayan referans makalede cut off değerlerinin her klinisyen ve her merkez için değişiklik gösterebileceği ifade edilmektedir (6). Bu doğrultuda mevcut veriler değerlendirildiğinde ADNEX model %15 malignite sınır değeri ile kullanımının kliniğimiz hastalarında sensitiviteyi değiştirmeden spesifiteyi arttırdığı yönünde sonuç elde edilmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatür ile uyumluluk göstermektedir.

Çalışmamızda değerlendirilen 191 hasta içerisinde dört RMI versiyonu ve ADNEX modeli için yalancı pozitif ve yalancı negatif izlenen olgular kaydedilmiştir. Tüm RMI modelleri için yalancı pozitif ve yalancı negatif izlenen hastalar ayrıca incelendiğinde; 4 Endometrioma vakası, 3 Tuboobaryan Abse vakası, 1 Matür Kistik Teratom vakası, 1 Brenner Tümör vakası, 1 Fibrotekoma vakası, 1 Seröz Kistadenofibrom vakası ve 1 Tekoma vakası olmak üzere toplam 12 vakada tüm RMI modellerinde yalancı pozitiflik izlenmiştir . Bu vakalar detaylı incelendiğinde postmenopozal dönemde bir kısmı solid alanlar içeren kompleks adneksiyal kitlelerin hakimiyeti izlenmekte, premenopozal dönemde ise CA 125 düzeyleri oldukça yüksek izlenen vakalar izlenmektedir. Bu 12 olgunun ADNEX model ile değerlendirmesinde, 1 Tuboovaryan Abse , 2 Endometrioma ve 1 Matür Kistik Teratom vakası için malignite sınır değerinin altında sonuç alınmakla birlikte diğer 8 vaka için yalancı pozitiflik durumu ADNEX modelde de izlenmektedir. Bu durum ultrasonografik özellikleri komplike gürünümde, solid komponent içeren ve/veya CA 125 değerleri yüksek izlenen benign etiyoloji ile gelişen kitleler için preoperatif kararın zorlaştığını düşündürmektedir.

RMI modellerinin tümünde yalancı negatif izlenen 12 olgu değerlendirildiğinde 5 Borderline Müsinöz Kistadenom vakası, 2 Granülosa Hücreli Tümör (Evre I) vakası, 1 Sertoli-Leydig Hücreli Tümör (Evre I) vakası, 1 Seks Kord Stromal Tümör (Evre I) vakası, 1 Seröz Karsinom (Evre I) vakası, 1 Serömüsinöz Karsinom (Evre III) vakası, 1 Borderline Seröz Karsinom (Evre I) vakası izlendi. Vakaların hemen hepsinde CA 125 değerlerinin düşüklüğü, 1 vakada postmenopozal hastada CA 125 değeri 45,46 olmasına rağmen ultrasonografi skorunda 1 özellik (multilokularite) izlenmesinin yalancı negatif sonuca neden olduğu izlenmektedir. Bu olguların tamamında ADNEX modeli %15 sınır değeri için sonuçlar malignite lehine izlenmiştir.

Tüm modeller incelendiğinde duyarlılık verileri ADNEX model için %5-%10-%15 sınır değerlerinin her üçünde de RMI modellerinden daha yüksek başarı oranları izlenmiştir(%100 / %96.2 / %96.2), özgüllük verileri değerlendirildiğinde ADNEX model verileri RMI modellerinin tümünden daha kısıtlı olarak izlenmiştir (%73.2). RMI versiyonları kendi içerisinde değerlendirildiğinde duyarlılık en yüksek %75,5 değeri ile RMI II versiyonunda izlenmiş, RMI I-III-IV versiyonlarda RMI II ye göre düşüklük izlenmekle birlikte bu 3 versiyonda kendi arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir. Yine RMI versiyonları arasında özgüllük en yüksek %89,7 değeri ile RMI IV versiyonunda izlenmiştir, diğer versiyonlar incelendiğinde RMI I-III ve IV arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmemekle birlikte RMI II nin %77.5 değeri ile biraz daha kısıtlı olduğu izlenmiştir.

Veriler en eski ve en çok çalışma yapılmış olan RMI I üzerinden literatürle kıyaslandığında sensitivitede genel bulgulara göre bir düşüklük izlenmektedir (Tablo 5). Spesifite, PPV, NPV değerleri literatür ile benzer olarak izlenmektedir. Sensitivitedeki düşüklük ön planda bir onkoloji merkezi vasfında bulunan kliniğimizin aynı zamanda eğitim ve araştırma hastanesi olması sebebiyle hasta değerlendirmelerinin yeterince deneyimi olmayan klinisyenlerce yapılması ve araştırmaya dahil edilen hasta sayısının kısıtlılığı nedenli olduğu düşünülmektedir .

Çalışmanın bazı limitasyonları mevcuttur. Retrospektif olarak yapılmış olması ve örneklem sayısının kısıtlılığı, ultrasonografik değerlendirmenin standardize edilmiş klinisyenlerce yapılmamış olması çalışmanın kısıtlılıkları olarak değerlendirilmiştir.

**Sonuçlar**

ADNEX modeli duyarlılık ve özgüllük sonuçları literatür ile benzer olarak izlenmiştir. RMI versiyonlarının sonuçları literatürle karşılaştırıldığında duyarlılık açısından literatüre göre daha düşük, özgüllük verileri literatür ile benzer izlenmiştir. Duyarlılık verileri incelendiğinde ADNEX modeli RMI versiyonlarına göre oldukça yüksek değerlere ulaşmakla birlikte özgüllük açısından daha kısıtlı olduğu izlenmiştir. Sonuçların doğrulanması için longitudinal çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. Gynecol Oncol, 1994. 55(3 Pt 2): p. S4-14.

2. Jacobs, I., et al., 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(10): p. 922-929.

3. Tingulstad, S., et al., 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(8): p. 826-831.

4. Tingulstad, S., et al., THE RISK‐OF‐MALIGNANCY INDEX TO EVALUATE POTENTIAL OVARIAN CANCERS IN LOCAL HOSPITALS. Obstetrics & Gynecology, 1999. 93(3): p. 448-452

5. Yamamoto, Y., et al., 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(2): p. 163-167.

6. Van Calster, B., et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: prospective multicentre diagnostic study. BMJ, 2014. 349: p. g5920.

7. Morgan, R.J., et al., Ovarian cancer, version 1.2016, NCCN clinical practice guidelines in oncology. Journal of the National Comprehensive Cancer Network, 2016. 14(9): p. 1134-1163.

8. Bristow, R.E., et al., Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. Obstetrics & Gynecology, 2013. 121(6): p. 1226-1234.

9. Obstetricians, A.C.o. and Gynecologists, Committee Opinion No. 477. The role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol, 2011. 117: p. 742-746.

10. Manjunath, A., K. Sujatha, and R. Vani, Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. Gynecologic oncology, 2001. 81(2): p. 225-229.

11. Ma, S., K. Shen, and J. Lang, A risk of malignancy index in preoperative diagnosis of ovarian cancer. Chinese medical journal, 2003. 116(3): p. 396-399.

12. Geomini, P., et al., The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review. Obstetrics & Gynecology, 2009. 113(2, Part 1): p. 384-394.

13. Van den Akker, P.A., et al., External validation of the adapted Risk of Malignancy Index incorporating tumor size in the preoperative evaluation of adnexal masses. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2011. 159(2): p. 422-425.

14. Yamamoto, Y., et al., Comparison of 4 Risk-of-Malignancy Indexes in the Preoperative Evaluation of Patients With Pelvic Masses: A Prospective Study. Clinical Ovarian and Other Gynecologic Cancer, 2014. 7(1): p. 8-12.

15. Timmerman, D., et al., Predicting the risk of malignancy in adnexal masses based on the Simple Rules from the International Ovarian Tumor Analysis group. American journal of obstetrics and gynecology, 2016. 214(4): p. 424-437.

16. Szubert, S., et al., External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. Gynecologic Oncology, 2016. 142(3): p. 490-495.

17. Sayasneh, A., et al., Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model: a multicentre external validation study. British Journal of Cancer, 2016. 115(5): p. 542-548.

18. Simsek, H.S., et al., Role of a risk of malignancy index in clinical approaches to adnexal masses. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(18): p. 7793-7797.

19. Arun-Muthuvel, V. and V. Jaya, Pre-operative evaluation of ovarian tumors by risk of malignancy index, CA125 and ultrasound. Asian Pac J Cancer Prev, 2014. 15(6): p. 2929-2932.

20. Terzic, M., et al., Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013. 52(2): p. 253-257.

21. Van Gorp, T., et al., Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. European Journal of Cancer, 2012. 48(11): p. 1649-1656.

22. Ashrafgangooei, T. and M. Rezaeezadeh, Risk of malignancy index in preoperative evaluation of pelvic masses. Asian Pac J Cancer Prev, 2011. 12(7): p. 172.

23. van den Akker, P.A., et al., Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. Gynecologic oncology, 2010. 116(3): p. 384-388.

24. Obeidat, B., et al., Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. International Journal of Gynecology & Obstetrics, 2004. 85(3): p. 255-258.

25. Andersen, E.S., et al., Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. Gynecologic oncology, 2003. 90(1): p. 109-112.

26. Davies, A.P., et al., The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 1993. 100(10): p. 927-931.