T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İZMİR ATATÜRK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
1. KADIN HASTALIKLARI VE DOĞUM KLİNİĞİ
KLİNİK ŞEFİ: DOÇ. Dr. Ali BALOĞLU

TEZ DANIŞMANI: Op. Dr. A. Merve Biçer Bülbül

MALİGN VE BENİGN ADNEKSİAL KİTLELERİN AYRIMINDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Yalçın ARICAN

Uzmanlık Tezi

İzmir – 2009

THE ASSESSMENT OF THE EFFİCACY OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AND MALİGNİTY RİSK İNDEX İN THE SELECTİON OF MALİGNANT AND BENİGN ADNEXİAL MASSES

The aim of this study was to compare the effectiveness of risk of malignancy index (RMI) with that of doppler ultrasonography (DUSG) in the preoperative differentiation of malignant and benign adnexal masses.

129 patients who had been diagnosed with adnexal mass and undergone surgery in our clinic were included in the evaluation. Doppler ultrasonography results, serum Ca-125 levels, menopausal states and USG results of all patients were recorded preoperatively. RMI was calculated using the findings on menopausal state, Ca-125 value and USG. Doppler sonographic resistance indices (≤0.45) and risk of malignancy indices (RMI≥200) were assessed. Descriptive statistical analyses on the effectiveness of these parameters in the preoperative differentiation of benign and malignant masses were performed.

Histopathological examination revealed 96 (74,4%) benign, 27 (21%) malignant and 6 (4,65%) borderline tumors. Borderline tumors were examined in the category of malignant tumors. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of DUSG were determined as 58%, 91,66%, 70.37%, 86.27%, respectively. As for RMI, the corresponding values were 66.66%, 96.87%, 88% and 89.42%. After combining the risk of malignancy index and the DUSG data, sensitivity and specificity were calculated as 63.3% and 100%, respectively. On the other hand, the sensitivity values of DUSG and risk of malignancy index in early stage ovarian cancers were calculated as 18.75% and 37.50 %, respectively.

Although the effectiveness of DUSG in the preoperative evaluation of adnexal masses has been shown, its role has not been defined clearly yet. Its use in combination with RMI dit not yields a significant increase in effectiveness. Risk of malignancy index is an favorable method in terms of efficiency, accessibility and cost-efficiency. However, both methods seem to be insufficient in the evaluation of early stage ovarian cancers.

Key words: Adnexal masses, doppler ultrasonography, risk of malignancy index

MALİGN VE BENİGN ADNEKSİAL KİTLELERİN AYRIMINDA DOPPLER ULTRASONOGRAFİ VE MALİGNİTE RİSK İNDEKSİ ETKİNLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Bu çalışmada, malign ve benign adneksial kitlelerin preoperatif ayrımında malignite risk indeksi ve doppler ultrasonografi etkinliklerinin karşılaştırılması değerlendirilmiştir.

Kliniğimizde adneksial kitle tanısıyla opere olan 129 hasta değerlendirmeye alındı. Tüm olguların doppler ultrasonografi bulguları, serum Ca-125 seviyesi, menopoz durumları ve ultrasonografi bulguları preoperatif olarak kaydedildi. Menopoz durumu, Ca-125 değeri ve ultrasonografi bulguları kullanılarak malignite risk indeksi hesaplandı. Doppler sonografik rezistans indeksi (≤0.45) ve malignite risk indeksi (RMI≥200) değerleri incelendi. Bu parametrelerin preoperatif dönemde benign ve malign kitlelerin ayrımını sağlayıcı etkinlikleri ile ilgili tanımlayıcı istatistikleri yapıldı.

Histopatolojik sonuçlara göre 96 (%74,4) benign, 27 (%21) malign ve 6 (%4,65) borderline tümör tespit edildi. Borderline tümörler malign tümörler grubunda incelendi. Doppler ultrasonografinin sensitivitesi % 58 spesifitesi % 91.66 , pozitif prediktif değeri %70.37, negatif prediktif değeri %86.27 olarak bulunmuştur. Malignite risk indeksinin sensitivitesi %66.66, spesifitesi %96.87, pozitif prediktif değeri %88, negatif prediktif değeri %89.42 olarak saptanmıştır. Malignite risk indeksine doppler ultrasonografi verilerinin eklenmesiyle sensitivite %63.3 spesifite %100 olarak hesaplanmıştır. Erken evre over kanserlerinde doppler ultrasonografinin sensitivitesi %18.75 malignite risk indeksinin sensitivitesi ise %37.50 olarak hesaplanmıştır.

DUSG adneksial kitlelerin preoperatif değerlendirilmesinde etkinliği gösterilse de rolü henüz net anlaşılmış değildir. Malignite risk indeksi ile birlikte kullanımı anlamlı bir etkinlik artışı sağlamamıştır. Malignite risk indeksi etkinlik, erişebilirlik ve maliyet yönünden uygun bir yöntemdir. Ancak her iki yöntem de erken evre over kanserlerinin değerlendirilmesinde yetersiz görünmektedir.

Anahtar Kelimeler: Adneksial kitleler, doppler ultrasonografi, malignite risk indeksi

THE ASSESSMENT OF THE EFFİCACY OF DOPPLER ULTRASONOGRAPHY AND MALİGNİTY RİSK İNDEX İN THE SELECTİON OF MALİGNANT AND BENİGN ADNEXİAL MASSES

The aim of this study was to compare the effectiveness of risk of malignancy index (RMI) with that of doppler ultrasonography (DUSG) in the preoperative differentiation of malignant and benign adnexal masses.

129 patients who had been diagnosed with adnexal mass and undergone surgery in our clinic were included in the evaluation. Doppler ultrasonography results, serum Ca-125 levels, menopausal states and USG results of all patients were recorded preoperatively. RMI was calculated using the findings on menopausal state, Ca-125 value and USG. Doppler sonographic resistance indices (≤0.45) and risk of malignancy indices (RMI≥200) were assessed. Descriptive statistical analyses on the effectiveness of these parameters in the preoperative differentiation of benign and malignant masses were performed.

Histopathological examination revealed 96 (74,4%) benign, 27 (21%) malignant and 6 (4,65%) borderline tumors. Borderline tumors were examined in the category of malignant tumors. The sensitivity, specificity, PPV and NPV of DUSG were determined as 58%, 91,66%, 70.37%, 86.27%, respectively. As for RMI, the corresponding values were 66.66%, 96.87%, 88% and 89.42%. After combining the risk of malignancy index and the DUSG data, sensitivity and specificity were calculated as 63.3% and 100%, respectively. On the other hand, the sensitivity values of DUSG and risk of malignancy index in early stage ovarian cancers were calculated as 18.75% and 37.50 %, respectively.

Although the effectiveness of DUSG in the preoperative evaluation of adnexal masses has been shown, its role has not been defined clearly yet. Its use in combination with RMI dit not yields a significant increase in effectiveness. Risk of malignancy index is an favorable method in terms of efficiency, accessibility and cost-efficiency. However, both methods seem to be insufficient in the evaluation of early stage ovarian cancers.

Key words: Adnexal masses, doppler ultrasonography, risk of malignancy index

GİRİŞ

Jinekolojik pratikte adneksial kitle sık rastlanılan bir problemdir. Vakaların % 90'nı benign karakterlidir (1). İlerleyen yaşla birlikte ,malign adneksial kitle insidansında dramatik artış izlenmektedir. Bu

insidans 40 yaş altında 0,4-8,9 olgu/100000 kadın iken, 60-80 yaş arası 60 olgu/100000 kadın olmaktadır.

Over kanserinde önemli prognostik faktörlerden birisi evredir. Hastaların yaklaşık 2/3'ü evre III veya evre IV'de tanı alır (2). Benign ve malign vakaların erken dönemde ayırımı bu nedenle önemlidir.Bu amaçla preoperatif dönemde duyarlılığı yüksek tanısal yöntemlerin geliştirilmesi gerekli olmuştur. Serum CA125 değeri, ultrasonografik morfolojik skorlama sistemleri, doppler ultrasonografik değerlendirmeleri, multi değişkenli lojistik regresyon modelleri, manyetik rezonans (MRI), bigisayarlı tomografi (BT), ve pozitron emisyon tomografisi (PET) de dahi olmak üzere çeşitli yöntemler kullanılmıştır (3-5).

Ancak değerlendirmede kullanılacak testler hangi adneksial kitlenin malignite riski taşıdığını belirtebilmelidir. Ucuz ve hastalar tarafından kolay kabul edilebilir olmalı ve her jinekoloji kliniğinde kolaylıkla uygulanabilmelidir.

Ca-125 over kanserlerinin % 80'inde yükselmektedir. Cut-off değer 30 U/ml alındığında duyarlılığı % 81, özgüllüğü % 75'tir. Premenopozal hastalarda spesifitesi düşüktür. Pelvik inflamatuar hastalık, menstrüasyon, gebelik, endometrioma gibi çoğu benign olayda yalancı pozitiflik oranı yüksektir(6).

Sassone ve arkadaşları, overin malign ve benign tümörlerinin ayırıcı tanısında yardımcı olması amacı ile ultrasonografik morfolojik skorlama sistemini bildirmişlerdir.Lezyonun duvar kalınlığı, ekojenitesi, iç duvar yapıları ve septasyon özellikleri temeline dayanan bu sistemin duyarlılığı % 89 ve özgüllüğü % 73 olarak tanımlanmıştır(3) Ancak tek başına morfolojik skorlama sisteminin etkinliği,malign ve benign tümörlerin birbirleri ile ortak özelikler gösterdiği durumlarda ise belirgin olarak azalmaktadır.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRI), bilgisayarlı tomografi (BT) ve pozitron emisyon tomografisi (PET) de kullanılmıştır. Ancak bu üç yöntemin birbirlerine ve ultrasonografiye (USG) üstünlükleri net olarak gösterilememiştir(7).

Benign ve malign adneksial kitlelerinin renkli doppler ultrasonografi (RDUS) ile tanınması, tümörün neovaskülarizasyon derecesine ve malign adneksial kitlelerdeki defektif tümör damarlarının düşük impedanslı akım parametreleri vereceği fikrine dayanır. Bu bulgu, birçok çalışmada malignitenin gösterilmesinde kritik bir veri olarak kabul edilmiştir (4,8).

Jacobs ve ark'ı, adneksial kitlelerin malign benign ayrımında serum CA-125, menopoz durumu ve USG bulgularıyla hesaplanan Malignansi Risk İndeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir. RMI eşik değer 200 olarak kabul edilmiştir. Malign adneksiyal kitleler %85,4 duyarlılık ve %96,9 özgüllükle tanımlanabilmektedir (6). RMI'ın sensitivite ve spesifitesi ultrason ve CA-125'in tek başına kullanılmasına göre daha yüksektir (9). Böylece malign adnexial kitlesi bulunan hastalar daha başarılı tedavi edilebilecekleri onkoloji merkezlerine yönlendirilir.

Çalışmamızda malignite risk indeksi ve doppler ultrasonografinin, adneksial kitlesi olan hastalarda preoperatif değerlendirme etkinliklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL METOD

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi 1. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniğine 11.01.2007 – 01.10.2008 tarihleri arasında başvuran ve adneksial kitle tanısıyla opere olan 129 olgu çalışmaya dahil edildi. Tüm olguların yaş, parite, öykü, pelvik ve fizik muayene bulguları ile özgeçmiş ve soygeçmişlerindeki özellikler kayıt

edildi.Ayrıca tüm olguların doppler ultrasonografi bulguları, serum CA-125 seviyesi, menopoz ve ultrason skorları preoperatif olarak kaydedildi.

Ultrasonografik inceleme renkli ve pulse doppler donanımlı Toshiba Nemio 20 SSA-550A-20 (Toshiba Medical Systems, Tokyo, Japan) ultrasonografi cihazı ile yapıldı.3,75 Mhz konveks abdominal ve 6 Mhz'lik vajinal prob kullanıldı.Bütün olgular ultrasonografik olarak aynı uzman radyoloji hekimi tarafından değerlendirildi.

Premenopozal dönemdeki kadınlarda, incelemenin menstrüel siklusun 3-11. günleri arasında yapılmasına özen gösterildi. Postmenopozal kadınlarda ise incelemede belirli zaman aralığı kısıtlaması yapılmadı.

Ultrasonografik incelemede Jacobs ve ark'ının önerdiği skorlama sistemi kullanıldı – mültilokülarite, bilateralite, solid alan varlığı, intraabdominal metastaz düşündürecek bulgular ve batında assit varlığı araştırıldı ve her biri için bir puan verildi. Ultrason skoru (U), bu kriterlerden hiçbirini taşımayan kitleler için 0; birini taşıyanlar için 1 ve 2 ve daha fazla kriteri taşıyanlar için 3 olarak hesaplandı(6).

Morfolojik değerlendirme yapıldıktan sonra, kitledeki damarsal renk sinyallerinin tanınabilmesi için renkli Doppler incelemeye geçildi.Kitlelerdeki vasküler sinyallerin lokalizasyonu ve miktarı tespit edildi. Renkli Doppler' de vaskülarite saptandığında, akım dalga formu elde edebilmek için pulse doppler aktive edildi. Ardışık en az üç benzer akım hız dalga formu elde edildiğinde, Rezistif indeks (RI: peak sistolik hız - end diastolik hız / peak sistolik hız : [s-d / s]) değeri otomatik olarak hesaplandı. Kitlede birden fazla damarsal yapı olduğunda, değerlendirme için en düşük RI değeri alındı. Spektral doppler analizinde RI < 0,45 değeri malign kabul edildi.

CA-125 seviyesi, venöz kan örneğinin 10 dakika süre ile 4000 devir/dk'da santrifüje edilmesi ile elde edilen serumda, Siemens–Advia Centaur İmmünolojik Analizör sisteminde elektro-kemi lüminisans tekniği ile saptandı.

Menopoz skoru (M) belirlenirken doğal menopoza giren hastalar için en az 1 yıl amenore, daha önce histerektomi geçiren hastalar içinse 50 yaş ve üzerinde olma şartı arandı. Menopozal durum skorlanırken premenopozal olgulara 1, postmenopozal olgulara 3 puan verildi.

RMI değeri aşağıdaki formül ile hesaplandı. Jacobs ve ark'ı, adneksiyal kitlelerin malign benign ayrımında serum CA-125, menopoz durumu ve USG bulgularıyla hesaplanan Malignansi Riski Endeksi (RMI)'nin kullanılmasını önermişlerdir.

(M) x (U) x (CA-125 .

Çalışmaya dahi olan hastaların hepsine yapılacak ameliyat hakkında bilgi verildi.Olası tüm riskler anlatıldı.Tüm hastalardan imzalanmış onam formları alındı.Peroperatif olarak eksize edilen adnexial kitlelere frozen çalışması yapıldı.Tüm ameliyat materyelleri postoperatif dönemde histopatolojik olarak incelendi.Tümörler, Dünya Sağlık Örgütünün (WHO) tanımlamalarına göre sınıflandırıldı.(102) Malign tümörler FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) kriterlerine göre evrelendirildi.(14)

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken İndependent-Samples T Test ,Chi-square, one way anova istatistiksel analizleri kullanıldı.Ayrıca sensivite,spesivite,pozitif prediktivite değer, negatif prediktivite değer olmak üzere teşhis testi hesaplamaları yapıldı. Parametrelerimiz bütünüyle Mean±SD, ayrıca grafik ve tablolar ile desteklenerek özetlendi. Tüm analizler SPSS 15.0. for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. $P \geq 0,05$ istatistiksel olarak anlamsız, $P < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Histopatolojik sonuçlara göre 96 (%74,4) benign, 27 (%21) malign ve 6 (% 4,65) borderline olmak üzere toplam 129 kitle incelendi Borderline tümörlerde cerrahi yaklaşım malign tümörlere benzer olduğundan, borderline tümörler malign tümörler grubunda incelenecektir.

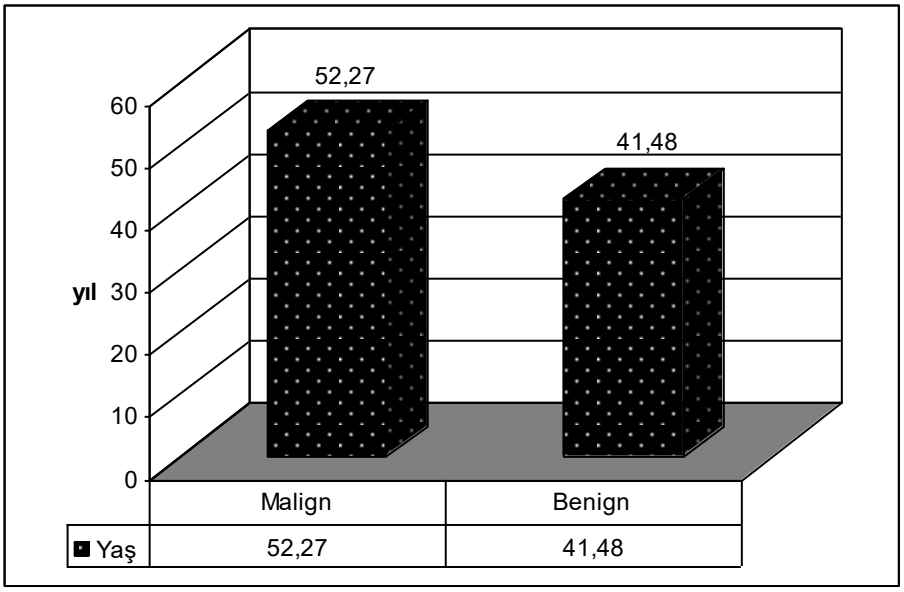
Benign ve malign adneksiyal kitlelerin sıklıklarının histopatolojik tanılarına göre dökümü tablo 18'de verilmektedir.

Tablo 18 Tüm olguların histopatolojik tanılarına göre dökümü

	Benign(n)	%	**Malign(n)**	%	**Toplam**	%
TOA	5	5,2	0	0,0	5	3,9
MOK	0	0,0	1	3,0	1	0,8
MKA	16	16,7	0	0,0	16	12,4
BLMT	0	0,0	3	9,1	3	2,3
BLST	0	0,0	3	9,1	3	2,3
FK	8	8,3	0	0,0	8	6,2
BHK	0	0,0	2	6,1	2	1,6
Disgerm	0	0,0	2	6,1	2	1,6
Divertikülit	1	1,0	0	0,0	1	0,8
EK	12	12,5	0	0,0	12	9,3
MET	0	0,0	3	9,1	3	2,3
MU	5	5,2	0	0,0	5	3,9
Fibrom	2	2,1	0	0,0	2	1,6
GHT	0	0,0	1	3,0	1	0,8
KLK	5	5,2	0	0,0	5	3,9
MKT	15	15,6	0	0,0	15	11,6
Mezenter Kisti	1	1,0	0	0,0	1	0,8
BMET	1	1,0	3	9,1	4	3,1
MKAK	0	0,0	3	9,1	3	2,3
PMS	0	0,0	1	3,0	1	0,8
SKA	22	22,9	0	0,0	22	17,1
SKAK	0	0,0	11	33,3	11	8,5
Struma ovari	1	1,0	0	0,0	1	0,8
TOK	2	2,1	0	0	2	1,6
TOPLAM	**96**	**100,0**	**33**	**100,0**	**129**	**100,0**

Çalışmamızda malign kitle prevalansı % 21 olarak saptandı. İleri evre olguların (evre III, IV ve metastatik over tümörleri) malign kitleler içerisindeki oranı % 54.5 olarak bulundu.

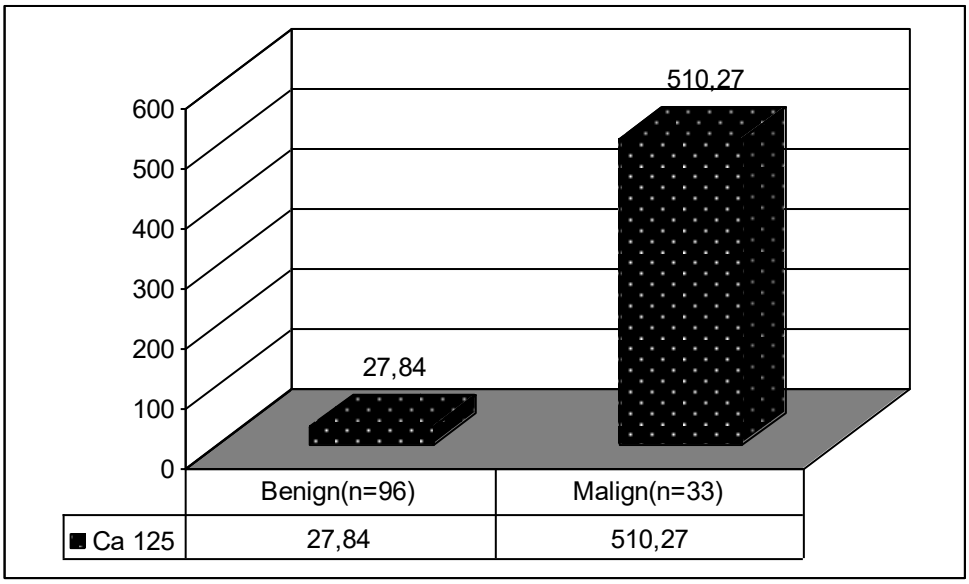
Yaş ortalaması 44,24±15,92 idi. Malign olguların yaş ortalaması 52,27±14,66(n=33), benign olguların ise 41,48±15,46 (n=96) olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p=0,001 ve p<0,05) (Grafik 1.)



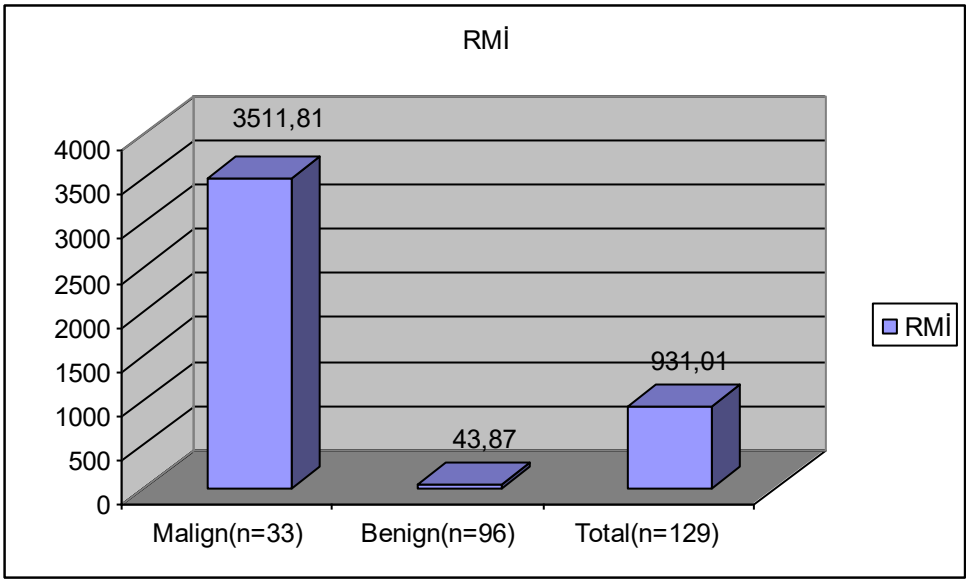
Grafik 1 Malign ve benign olguların yaş ortalaması

Benign olguların Ca125 ortalaması 27,84±37,76(min:5,max:290), malign olguların Ca 125 ortalaması ise 510,27±770,588 (min:20,max:3558) olup iki ortalama arsındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,000 ve p<0,05)(Grafik 2.).

Serum CA-125 için cut-off değeri 151 U/ml olarak hesaplandı.

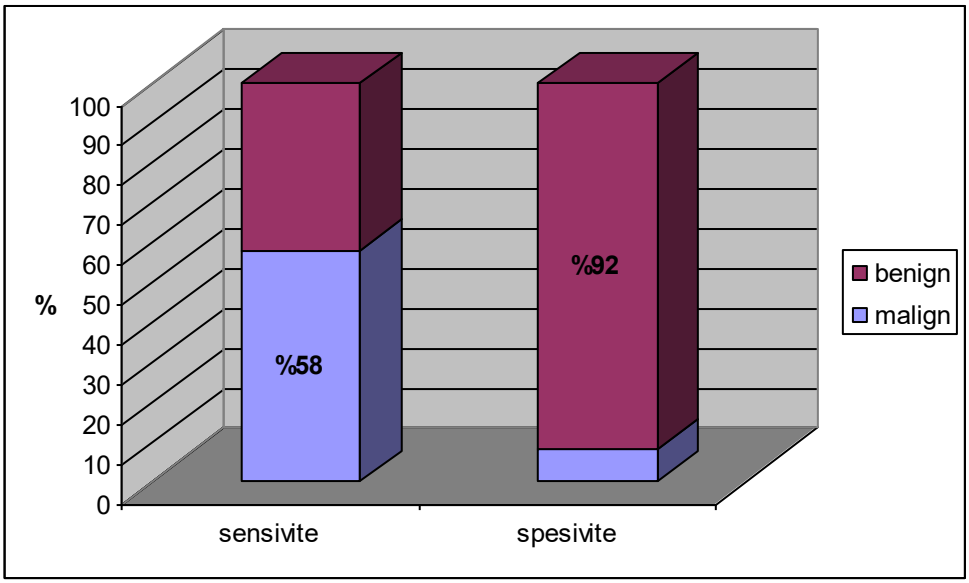


Grafik 2 Malign ve benign olguların Ca 125 ortalamaları



Grafik 3 Malign ve benign olguların RMI ortalamaları

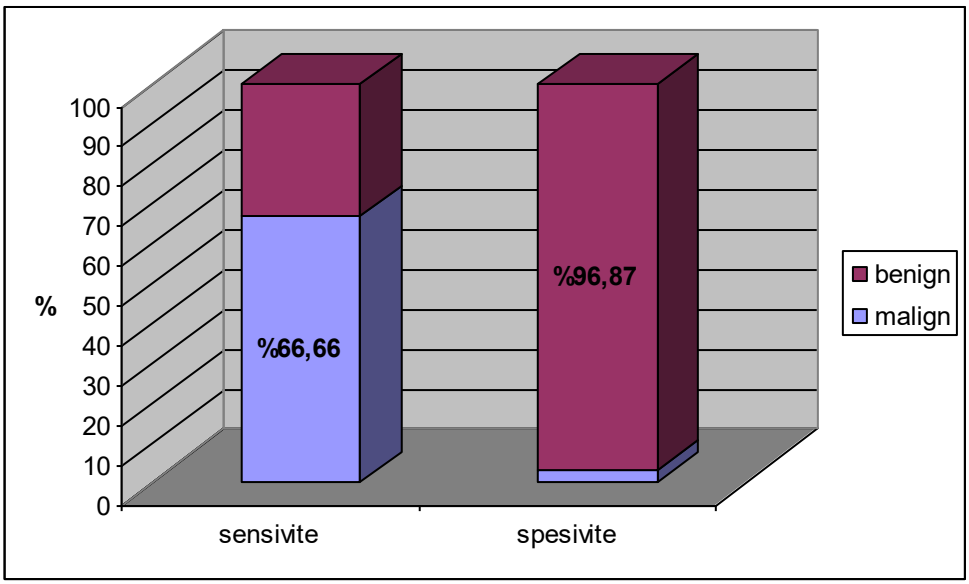
Tüm olguların ortalama RMİ değeri 931,01±120,54'tür. Malign olguların ortalama RMİ değeri 3511,81±6487,44 , benign olguların ise 43,87±120,54 olup aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p=0,000 ve p<0,05) (Grafik 3.)



Grafik 4 Doppler ultrasonografinin sensitivite ve spesifitesi

Doopler USG'nin Sensitivitesi %58 Spesifitesi ise % 91,66 olarak saptanmıştır.(Grafik 4.)

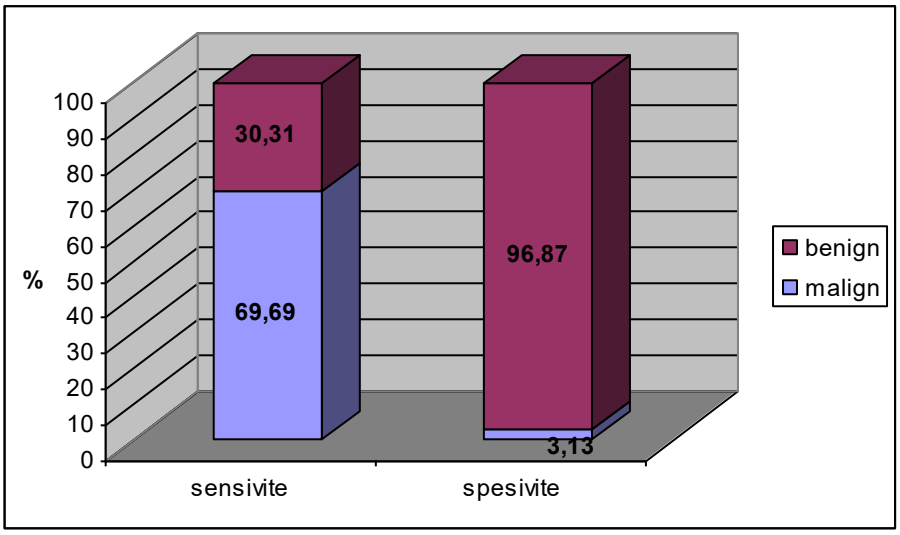
Ayrıca doopler USG'nin PPD %70,37, NPD %86,27 olarak hesaplanmıştır.



Grafik 5 Malignite risk indeksinin sensitivite ve spesifitesi

RMİ'nin sensitivitesi %66,66, spesifitesi ise % 96,87 olarak tespit edilmiştir (Grafik 5.)

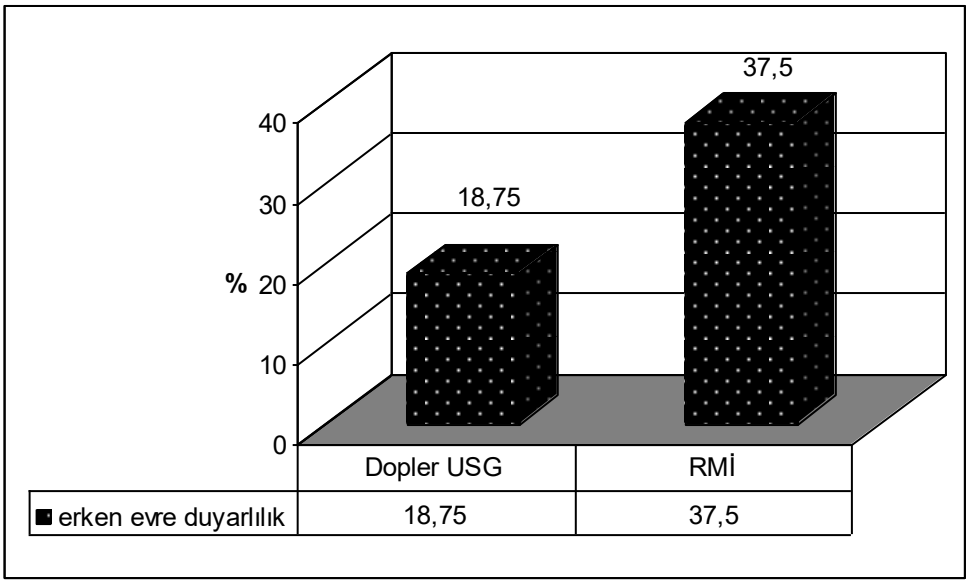
RMİ'nin PPD'i %88 NPD'i %89,42 olarak hesaplanmıştır.



Grafik 6 Önerilen cut-off değerine göre RMI'ın sensitivite ve spesifitesi

RMİ için önerilen cut-off değeri 182 olarak hesaplanmıştır. Önerilen cut-off değerine göre RMI'ın sensitivitesi %69,69, spesivitesi ise % 96,87 olarak tespit edilmiştir(Grafik 6). Yine bu değer için PPD %88,45, NPD %90,29 olarak bulunmuştur.

RMİ'ye doopler USG çalışmalarının eklenmesi ile sensitivite %63,3, spesifite % 100 olmuştur. Ancak sensitivite ve spesivitedeki değişiklik istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.(p>0,05)



Grafik 7 Erken evre over kanserlerinde RMI ve RDUSG'nin sensitiviteleri

Erken evre over tümörlerinde doopler USG'nin sensitivitesi %18,75, RMİ'nin sensitivitesi %37,50 olarak bulunmuştur (Grafik 7).

Tablo 19 DUSG ve RMI'ın etkinliklerinin beraber ve ayrı olarak değerlendirilmesi

	Sensivite %	**95%CI**	**Spesivite%**	**95%CI**	**PPV%**	**NPV%**
Doopler USG	57,8	51,6-60,4	91,66	83,7-94,5	70,37	86,27
RMİ	66,6	60,3-68,6	96,87	90,6-98,3	88,00	89,42
RMİ Doopler	63,3	57,2-69,7	100,0	90,6-104,3	100,0	88,54
RMİ*	69,69		96,87		88,45	90,29

* : Önerilen cut-off değer

Verilerin istatistiksel olarak değerlendirmesi yapılırken İndependent-Samples T Test ,Chi-square, one way anova istatistiksel analizleri kullanıldı.Ayrıca sensivite,spesivite,pozitif prediktivite değer, negatif prediktivite değer olmak üzere teşhis testi hesaplamaları yapıldı. Parametrelerimiz bütünüyle Mean±SD, ayrıca grafik ve tablolar ile desteklenerek özetlendi. Tüm analizler SPSS

15.0. for Windows istatistik paket programında %95 güvenle yapıldı. P≥0,05 istatistiksel olarak anlamsız, P< 0,05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

TARTIŞMA

Adneksiyal kitleler en sık dördüncü hastaneye başvuru nedeni olarak karşımıza çıkmaktadır. Bu kitlelerin %90'ı benign karakterlidir (1). Premenopozal dönemde fizyolojik follikül kistleri ve korpus luteum kistleri en sık rastlanan adneksiyel kitlelerdir.Ektopik gebelik veya adneksiyel torsiyon da hızlı müdahele gerektirmeleri nedeniyle premenopozal dönemde ayırıcı tanıda mutlaka akılda tutulması gereken diğer durumlardır (101,102). Reprodüktif yas grubunda endometrioma, tubo-ovarian apse ve benign neoplaziler göz önünde bulundurulmalıdır. Malign neoplaziler, yaşla birlikte artıs gösterirler. Myom ve divertikülit, özellikle postmenopozal dönemde adneksiyel kitleler ile ayrımı yapılması gereken durumlardandır. Daha önceki yıllarda postmenopozal kadınlarda adneksiyal kitle veya palpabl over saptanması cerrahi girişim için endikasyon oluşturmaktydı (103). Ancak gerek ultrasonografinin yaygın kullanıma girmesi ,gerekse yeni preoperatif değerlendirme yöntmelerinin (ultrasonografik ve klinik risk indeksleri gibi) uygulanmaya başlaması ile cerrahi girişimlerin sayısını azalmıştır. Düşük malignite riski taşıyan kitlelerin ameliyat edilmeden takip edilmesine başlanmıştır.

Çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması 44,24 olarak bulunmuştur.Malign olguların yaş ortalaması 52,27 (n=33) , benign olguların ise 41,48'dir.Malign olguların yaş ortalamasının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(p=0,001 ve p<0,05).Benzer çalışmalarda da yaş ortalamaları 45 ila 50 arasında değişmektedir (9,104).Adnexial kitlelerin preoperatif ayırımında ve değerlendirilmesinde çalışmamızda da gösterildiği gibi hasta yaşı önemli bir yer tutmaktadır.

CA125 ölçümü, özellikle postmenopozal dönemde adneksiyel kitlenin malign/benign ayrımının yapılması açısından önem taşır (105). Çünkü normalin üst sınırı olan 35 U/ml'yi aşan serum değerleri sağlıklı yetişkinlerin %1'inde, iltihabi hastalıkların %6'sında, jinekolojik kökenli olmayan tümörlerin %28'inde ve epitelyal over tümörlerinin % 80'inde gözlenmektedir(21). Çalışmamızda benign olguların Ca125 ortalaması 27,84, malign olguların Ca 125 ortalaması is 510,27 bulunmuştur.Ca 125 için cut –off değeri 151 olarak saptanmıştır.Ancak gösterilmiştir ki sıklıkla geç evre over karsinomu olan kadınların CA125 düzeyi anlamlı olarak yükselmektedir (74,78). Klinik olarak saptanması kolay olmayan ve ileri evre kanserlere göre malignite tanısının konması zor olan borderline veya evre1 tümörlü kadınların CA125 düzeyi göreceli olarak daha düşüktür (106).

CA125 değeri için hangi cutoff değeri kullanılırsa kullanılsın kitlenin görüntüleme yöntemleriyle değerlendirilmesi daha doğru sonuç vermektedir (104).

RMI preoperatif dönemde cerrahi tedavi gerekecek hastaların saptanmasında kullanılan bir skorlama sistemidir (9). Pelvik kitlesi olan hastaların primer değerlendirmesinde, RMI'nın kullanımının en güçlü nedeni, metodun basit olmasıdır. RMI, günlük klinik pratikte, özelleşmemiş jinekoloji birimlerince ve tüm jinekologlarca kullanılabilir. Andersen ES ve ark. yaklaşık 450 hastanın dahil olduğu çok merkezli bir çalışmada da metodla ilgili bir problemle karşılaşmamışlardır (107). Ayrıca %98 gibi bir oranda hasta uyumu gözlemlemişlerdir. Böylece gereken vakalar uygun cerrahi merkezlere tedavi için sevk edilmiştir (107). Andersen ES ve ark yaptıkları çalışma Jacobs ve Tingulstad tarafından U x M x serum CA125 olarak hesaplanması önerilen RMI'nın uygunabilirliğini de göstermektedir (6,95). RMI kullanımı sonucu operasyon zamanı ve cerrahi yaklaşım daha iyi planlanmaktadır. Laparatomi yerine laparaskopi uygulanması veya median abdominal insizyon yerine transvers insizyon

uygulanması gibi değişimler RMI kullanımı ile artmıştır (107). Ayrıca son yıllarda özellikle ilerlemiş over kanserli olguları (evre 2'den büyük) jinekolojik onkoloji merkezlerine doğru yönlendirmek amacıyla da RMI kullanılmaktadır (107). Bailey J ve ark. 2006 yılında yayınladıkları çalışmalarında benign ve malign kitlerin ayrımında RMI'ın duyarlılığını %87,4 olarak bulmuşlardır (108). Bu değer 1990 da Jacobs ve ark. ve 1999 da Tingulstad ve ark.'nın yayınladığı sonuçlar ile kıyaslanabilir düzeydedir (95,108). RMI için cut off değeri de bu araştırmacılar tarafından zaten 200 olarak önerilmiştir (95,108).Ancak Ulusoy ve ark. cutt-off değeri olarak 153 ü kullanmışlardır (9).Özellikle premenapozal dönemde maling vakaları saptamada daha önce Jacobs ve Tingulstad S.'ın yapmış olduğu çalışmalara göre daha başarılı sonuçlar almışlardır (9,95,108). Bizim çalışmamızda tüm olguların RMİ ortalama değeri 931,01±120,54 olarak bulunmuştur. Malign olguların RMİ ortalama değeri 3511,81±6487,44, benign olguların RMİ ortalama değeri ise 43,87±120,54'tir. Malign olguların ortalama RMİ değerinin yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur($p=0,000$ ve $p<0,05$). Çalışmamızda daha önce yapılmış çalışmalarda olduğu gibi malign vakalar için RMİ cut off değerini 200 olarak aldığımızda RMİ'nin sensivitesi %66,66 spesifitesi ise % 96,87 olarak tespit edilmiştir.Ayrıca pozitif prediktivif değeri %88 negatif prediktif değeri %89,42 olarak bulunmuştur. Andersen ES ve ark da RMI cut off değerini 200 kabul ederek ; borderline tümörler, invaziv overian veya peritoneal lezyonlar dahil tüm olgularında sensitiviteyi 87.4%, pozitif prediktivite değeri 86.8% olarak bulmuşlardır(107). Bizim çalışmamızı destekler şekilde Tingulstad S ve ark. da malign vakalar için aynı cutt-off değeriyle sensitiviteyi 71%, spesifiteyi 92% olarak bulmuşlardır (95).

Malignite risk indeksi değerlendirmesi ile aynı zamanda gereksiz hasta sevkinin önlenmesi de sağlanabilir (107). Benign vakaların doğru olarak tanımlanması RMI ile yaklaşık %90 oranında mümkündür

(95,107).Bizim çalılşmamızda da negatif prediktivite değeri %89,42 olarak bulunmuştur.Gereksiz cerrahi girişimleri önlemede RMI bize göre de etkili bir yöntemdir.

Malign over tümörü olan tüm vakaların preoperatif dönemde tanımlanabilmesi ideal olandır. Ancak RMI ; Evre1 invaziv hastalığı olanlar ve borderline malignitesi olan hastalarda yetersiz kalmaktadır. Benzer sonuçlar yakın tarihte yayımlanmış raporlarda da gösterilmiştir (107). Çalışmamızda da erken evre over tümörlerinde; RMİ'nin duyarlılığı %37,50 olarak bulunmuştur. İstatistiksel olarak gösterilmiştir ki erken evre over tümörü saptayabilmek için çok daha fazla sayıda hastaya RMİ uygulanmalıdır ($p=0,037$ ve $p<0,05$).

Malign over tümörleri yoğun vaskülarizasyona sahiptir. Renkli doppler ultrasonografi (RDUSG) ile malign kitle içerisinde yeni oluşan damarlar tespit edilebilir. Over karsinomlarındaki neovaskülarize alanların defektif arteryel odaklar ve arteriovenöz şantlardan oluşması nedeniyle spektral analizde düşük impedanslı akım değerleri alınmaktadır. Ayrıca tümoral dokuda oluşan yeni damarların yaygın arteriovenöz anastomozları mevcuttur(109). Timor-Tiritsch ve ark. 115 adneksial kitleli olguda RDUSG verileriyle morfolojik skorlama sistemlerini karşılaştırmışlar ve malign-benign kitle ayrımında RDUS' un tek başına kullanılamayacağını, ultrasonografik skorlama sistemlerine yardımcı yöntem olabileceğini bildirmişlerdir (110). Guerriero S ve ark. da doppler sonografinin adnexial kitlelerde bening /maling ayrımında başarılı olduğunu ve spesifitesinin 94% olduğunu belirtmişlerdir(111). Kurjak ve ark.adneksial kitlesi olan postmenapozal olgularda TVUSG ile RDUSG'nin birlikte kullanılmasının tanısal değeri arttırdığını ileri sürmüştür (112). Malignite göstergesi olarak sıklıkla RI değeri kullanılır. Ancak RI için net bir değer halen oluşturmuş değildir. 1996 yılında Alcazar ve arkadaşları malignite sınırı olarak $RI < 0,45$ olarak almışlar ve yüksek doğruluk oranları elde etmişlerdir (113). Bir diğer çalışmada sınır RI değeri 0,40 olarak alınmış ve spesifite

%90, PPD %50, NPD %73 olarak bulunmuştur (114). Tanrıverdi ve ark. sınır RI değerini 0.42 alarak adneksial kitleleri DUSG ile değerlendirmişlerdir ve % 53 sensitivite, % 93 spesifite değerlerine ulaşmışlardır (115). Biz de çalışmamızda malignite sınırı olarak RI < 0,45 alarak sensitiviteyi %58, Spesifiteyi % 91,66, PPD %70,37, NPD %86,27 olarak hesapladık.

Renkli doppler ultrasonografi incelemesi, morfolojik olarak benign görünen alanlarda malignite ihtimali düşündüren düşük empedans akım alanları saptayabilir. Kritik tümoral kitleye ulaşmış ve hızla büyüyen tümörleri saptamada yüksek bir sensitiviteye sahiptir. Ancak lezyonun küçük olduğu veya nekrotik lezyonların kan akımını azalttığı durumlarda yalancı negatif sonuçlar elde edilebilir. Kurjak asemptomatik veya minimal semptomları olan 14317 kadına transvajinal RDUSG uygulamıştır. Evre I over kanserlerinin çoğunun RDUS ve düşük impedanslı akımlarla erken evrede tanınabileceği göstermiştir (116).Ancak bugüne kadar RDUSG ile saptanan evre I over kanseri sayısı sınırlıdır (109). Bizim çalışmamızda da erken evrede RDUSG'nin sensitivitesi sadece % 18,75 olarak bulunmuştur.

Renkli doppler ultrasonografinin adneksiyal kitlelerin değerlendirilmesindeki rolü henüz anlaşılmış değildir (97). Bu amaçla DUSG, RDUSG, power DUSG, 3D power DUSG gibi teknikler zamanla uygulanmaya başlamıştır. Çoğu çalışmada 3D power DUSG kullanmının da preoperatif dönemde ek katkı yapmadığı gösterilmiştir (117,118). Biz de çalışmamızda RMI ile DUSG verilerini birleştirerek preoperatif dönemde tanısal duyarlığının değişimini inceledik. Ancak her iki yöntemin birlikte kulanılmasıyla sensitiviteyi %63,3, spesiviteyi % 100 olarak hesapladık. DUSG'nin eklenmesiyle RMI'in etkinliğinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olmadığını saptadık. Literatürde çalışmamıza benzer şekilde RMI ve DUSG verilerinin birlikte etkinliğini değerlendiren yeterli çalışma yoktur.

Preoperatif dönemde adneksial kitlelerin değerlendirilmesinde RMI yıllardır kullanılsa da zaman içinde uygun cut-off değeri konusunda tartışmalar başlamıştır. Jacobs ve ark. ve Tingulstad ve ark. ilk yayınlarda RMI için cut off değeri 200 olarak belirtseler de , biz çalışmamız da cutt off değerini 182 olarak bulduk (6,95). Ulusoy ve ark. 153 olarak buldukları cutt-off değerini kullanmışlardır ve premenapozal maling vakaları saptamada daha önce Jacobs ve Tingulstad S ın yapmış olduğu çalışmalara göre daha başarılı sonuçlar almışlardır (9). Morgante G, ve ark.da RMI cut of değeri olarak 125 in kullanmasını önermişlerdir. Böylece Sensitiviteyi %81, spesifiteyi %90, ve PPD %74 olarak saptamışlardır (119). Biz de çalışmamızda RMI değerini 182 olarak aldığımızda Sensitiviteyi %69,69 , Spesifiteyi % 96, PPD %88,45, NPD %90,29 olarak saptadık. RMI değerini 200 olarak aldığımızda Sensitiviteyi %66,66, spesifiteyi %96,87, PPD %88 ve NPD %89,42 olarak bulduk. RMI değeri olarak 182 nin kullanılmasının sonuçlarımızı anlamlı düzeyde etkilemediğini düşünmekteyiz.

Çalışmamızda malignite risk indeksine renkli doopler ultrasonografi eklenmesinin, malignite risk indeksinin etkinliğini değiştirmediğini saptasak da daha geniş ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Malignite risk indeksi etkinlik, erişebilirlik ve maliyet yönünden uygun bir yöntemdir. Doppler ultrasonografinin etkinliği çeşitli çalışmalarla gösterilmişse de uygulanabilirlik, erişebilirlik ve maliyet; malignite risk indeksine göre dezavantajlarıdır.

Over kanseri tedavisinde önemli hedeflerden biri olan, erken tanı açısından her iki yöntem de yetersiz görünmektedir.

KAYNAKLAR

1. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. Obstet Gynecol 1989;73:1037-42
2. Goldstein SR. Postmenopausal adnexal cysts: how clinical management has evolved. Am J Obstet Gynecol 1996;175:1498–501.
3. 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. Obstet Gynecol 1991;78:70–6.
4. Bourne TH, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. Br Med J 1989;299:1367–70.
5. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Collins WP, Campbell S. Sonographic prediction of malignancy in adnexal masses using an artificial neural network. Br J Obstet Gynaecol 1999;106:21–30.
6. Jacobs IJ, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. Br J Obstet Gynaecol 1990;97:922–929.
7. Kurtz AB,Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis: report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. Radiology 1999;212:19–27.
8. Bragg DG, Hricak H: Imaging in gynecologic malignancies. Cancer 1993; 71 (4 supl) :1648
9. Ulusoy S, Akbayir O, Numanoglu C, Ulusoy N, Odabas E, Gulkilik A. The risk of malignancy index in discrimination of adnexal masses. Int J Gynaecol Obstet. 2007 Mar;96(3):186-91. Epub 2007 Feb 5.
10. Sanfilippo JS, Rock JA. Surgery for benign disease of the ovary. In: Rock JA, Thompson JD (eds). Te Lindes's Operative Gynecology, Eighth Edition. Philadelphia, Lipincott-Raven Publishers, 1997;28:625-56.

11. Hillard PA. Kadın Genital Traktus Benign Hastalıkları: Semptom ve Bulgular. Berek JS, Adashi EY, Hillard PA(eds). Novak Jinekoloji, 12. Baskı. Çev. Editörü: Erk A. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1998:331-97.
12. Breen JL, Maxson WS. Ovarian tumors in children and adolescents. Clin Obstet Gynecol 1977;20:607-23.
13. Lampkin BC, Wong KY, Kalinyak KA, et al. Solid malignancies in children and adolescents. Surg Clin North Am 1985;65:1351-86.
14. Norris HJ, Jensen RD. Relative frequency of ovarian neoplasms in children and adolescents. Cancer 1972;30:713-9.
15. Van Winter JT, Simmons SP, Podratz KC. Surgically treated adnexal masses in infancy, childhood, and adolescence. Am J Obstet Gynecol 1994;170:1780-9.
16. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:767.
17. Hernandez E, Miyazawa K. The pelvic mass. Patients ages and pathologic findings. J Reprod Med 1988;33:361-40.
18. Scully RE. Atlas of Tumor Pathology: Tumors of the Ovary and Maldeveloped Gonads. Washington, DC. Armed Forces Institute of Pathology, 1979:30.
19. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10 year review. Obstet Gynecol 1989:74:921-6.
20. Horowitz IR, de al Cuesta RS. Benign and malignant tumors of the ovary. In: Carpenter SE, Rock JA, eds. Pediatric and Adolescent Gynecology. New York: Raven Press, 1992:397-416.
21. Yüce K, Dursun P (çev.). Adneksiyal kitle ve erken ovaryan kanser. In: DiSaia PJ, Creasman WT (eds). Klinik Jinekolojik Onkoloji, 6. Baskı, Çev. Editörü: Ayhan A. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2003;10:259-88.

22. Nardo LG, Kroon ND, Reginald PW. Persistent unilocular ovarian cysts in a general population of postmenopausal women: Is there a place for expectant management? Obstet Gynecol 2003;102:589–93.
23. Shalev E, Eliyahu S, Peleg D, Tsabari A. Laparoscopic manegement of adnexal cystic masses in postmenopausal women. Obstet Gynecol 1994;83:594.
24. Sassone AM, et al. Hyperthecosis of the ovary: Clinicopathologyc study of 19 cases with immunohistochemical analysis of steroidogenic enzymes. İnt J Gynecol Pathol 1989;8:311-20.
25. Atasü T, Şahmay S (ed). Overin Selim Tümörleri. In: Jinekoloji., İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2001:339-47.
26. Filly RA. Ovaryum Hastalıkları, In: Callen PW (ed). Obstetrik ve Jinekolojide Ultrasonografi, Çev. Editörü: Güner H, İstanbul: Atlas Kitapçılık Ltd. Şti., 1997:767.
27. Kim JS, Woo SK, Suh SJ, Morettin LB. Sonographic diagnosis of paraovarian cysts: value of detecting a separate ipsilateral ovary. Am J Roentgenol 1995;164:1441-4.
28. Stein AL, Koonings PP, Schlaerth JB, Grimes DA, d'Ablaing G. Relative frequency of malignant paraovarian tumors: should paraovarian tumors be aspirated? Obstet Gynecol 1990;75:1029-31.
29. Purcell K, Wheeler JE. Benign Disorders of the Ovaries & Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric & Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;37.
30. Willemse PHB, et al. Malignant struma ovarii treated by ovariectomy, thyroidectomy and I administration. Cancer 1987;60:178.
31. Greenlee RT, Hill-Harmon MB, Murray T, Thun M. Cancer statistics, 2001. CA Cancer J Clin 2001;51:15-36.
32. Landis SH, Murray T, Bolden S, et al: Cancer statistics, 1998. CA Cancer J Clin 1998;48:6-29..
33. Kılıç D, Kaya İ, Kamaş A. T.C. Sağlık Bakanlığı. Sağlık İstatistikleri 2002. 2003;653:97.

34. Boring CC, Squires TS, Tong T. Cancer statistics, 1991. CA Cancer J Clin 1991;41:19-36.
35. Yancik R, Ries LG, Yates JW. Ovarian Cancer in the elderly: an analysis of Surveillance, Epidemiology and End Result Program data. Am J Obstet Gynecol 1986;154:639-74.
36. Runnebaum IB, Stickeler E. Epidemiological and molecular aspects of ovarian cancer risk. J Ca Res Clin Oncol 2001;127:73-9.
37. Fiorca JV, Roberts WS. Screening for ovarian cancer. Cancer Control 1996;3:120-9.
38. Scully RE, Young RH, Clement PB, Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament . İn: Atlas of tumor pathology. Washington: Armed Forces İnstitute of Pathology; 1998; Fascicle 23, 3rd series
39. Berek JS, Hacker NF, Practical gynecologic oncology, 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000:3-38
40. Barnhill DR, Kurman RJ, Brady MF, et al. Preliminary analysis of the behavior of stage I ovarian serous tumors of low malignant potential: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol 1995;13:2752-2756.
41. Seidman JD,Kurman RJ, Subclassification of serous borderline tumors of the ovary into benign and malignant types. A clinicopathologic study of 65 advanced stage cases. Am J Surg Pathol 1996;20: 1331-1345.
42. Bell Da, Weinstock MA, Scully RE. Peritoneal implants of ovarian serous borderline tumors: histologic features and prognosis. Cancer 1988;62:2212-2222
43. Bell DA. Ovarian surface epithelial-stromal tumors. Hum Pathol 1991;22:750-762.
44. Bell DA, Scully RE. Clinical perspectives on borderline tumors of the ovary. İn: Greer BE, Berek JS, eds. Gynecologc oncology: treatment rationale and techniques. New York: Elsevier Science, 1991:119-134
45. Dorigo O, Baker VV. Premalignant and Malignant Disorders of the Ovaries and Oviducts, In: DeCherney AH, Nathan L (eds). Current Obstetric &

Gynecologic Diagnosis & Treatment, 9th Ed. Los Angeles, California: McGraw-Hill Companies, Inc., 2003;49.

46. McCaughey WT, Kirk ME, Lester W, et al. Peritoneal epithelial lesions associated with proliferative serous tumour s of the ovry. Histopathology 1984;8:195-208
47. Michael H, Roth LM. Invasive and noninvasive implants in ovarian serous tumors of low malignant potential. Cancer 1986;65:578-585.
48. Gershenson DM, Silva EG. Serous ovarian tumors of low malignant potential with peritoneal implants. Cancer 1990;21:397-403.
49. Kurman RJ, Craig JM. Endometrioid and clear cell carsinomas of the ovary. Cancer 1972;29:1653-1664.
50. Roth LM, Dallenbach - Hellweg G, Czernobilsky B. Ovarian brenner tumors. I. Metaplastic proliferating and of low grade potential. Cancer 1985;56:582-591.
51. Gershenson DM. Management of early ovarian cancer: germ cell and sex-cord stromal tumors . Gynecol oncol 1994;55:S62-72
52. Obata NH, Nakashima N, Kawai M, et al. Gonadoblastoma with dysgerminoma in one ovary and gonadoblastoma with diysgerminoma and yolk sac tumor in the contralateral ovary in a girl with 46 xx karyotype. Gynecol oncol 1995;58:124-128.
53. Spanos WJ. Preoperative hormonal therapy of cystic adnexal masses. Am J Obstet Gynecol 1973;116:551-556.
54. Arvas M, Göker B. Germ Hücreli Over Tümörleri. In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;15:245-55.
55. Dilek S, Dede M. Overin germ hücreli tümörleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;84:945-52.
56. Abu-rustum NR, Aghajanian C. Menagement of malignant germ cel tumors of the ovary. Semin Oncol 1998;25(2):235-42.

57. Simosek T, Trak B, Tunoc M, et al. Primary pure choriocarcinoma of the ovary in reproductive ages: a case report. Eur J Gynaecol Oncol 1998;19:284-286
58. Kurman RJ, Norris HJ. Malignant mixed germ cell tumors of the ovary: a clinical and pathological analisys of 30 cases. Obstet Gynecol 1976;48:579.
59. Young RE, Scully RE. Ovarian sex-cord stromal tumors: problem in differential diagnosis. Pathol Annu Cancer 1997;79:1951-1955.
60. Segal R, DePetrillo AD, Thomas G. Clinical review of adult granulosa cell tumors of the ovary. Gynecol Oncol 1995;56:338-344.
61. Roth LM, Anderson MC, Govan AD, et al. Sertoli leydig cell tumors: a clinicopathologic study of 34 cases. Cancer 1981;48:187-197.
62. Petru E, Pickel H, Heydarfadai M, et al. Non-genital cancers metastatic to the ovary. Gynecol Oncol 1992;44:83-86
63. Demopoulos RI, Touger L, Dubin N. Secondary ovarian carcinoma: a clinical and pathological evaluation. Int J Gynecol Pathol 1987;6:166-175.
64. Young RH, Scully RE. Metastatic tumors in the ovary: a problem-oriantated approach and review of the recent literature. Semin Diagn Pathol 1991;8:250-276
65. Benedet JL, Hacker NF, Ngan HYS. Staging classifications and clinical practice guidelines of gynaecologic cancers. Int J Gynecol Obstet 2000;70:207-312.
66. Ayhan A, Başaran M. Epitelyal over kanserleri. In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;14:201-43.
67. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology and prognostic factors. Semin Surg Oncol 2000;19:3-10.
68. Silverberg SG. Prognostic significance of pathologic features of ovarian carcinoma. Curr Topics in Pathol 1989;78:85-109.
69. Silvestrini R, Daidone MG, Veneroni S, Benini E, Scarfone G, Zanaboni F, Villa A, Presti M, Danese S, Bolis G. The clinical predictivity of

biomarkers of stage III-IV epithelial ovarian cancer in prospective randomized treatment protocol. Cancer 1998;82:159-67.

70. Vergote IB, Kaern J, Abeler VM, Pettersen EO, De Vos LN, Trope CG. Analisys of prognostic factors in stage I epithelial ovarian carcinoma: importance of degree of differentiation and deoxyribonucleic acid ploidy in predicting relapse. Am J Obstet Gynecol 1993;169:40-52.
71. Marks JR, Davidoff AM, Kerns BJ, Humphrey PA, Pence JC, Dodge RK, Clarke-Pearson DL, Iglehart JD, Bast RC Jr, Berchuk A. Over expression and mutation of p53 in epithelial ovarian cancer. Cancer Res 1991;51:2979-84.
72. Le T, Krepart GV, Lotocki RJ, Heywood MS. Does debulking surgery improve survival in biologically aggressive ovarian carcinoma? Gynecol Oncol 1997;67:208-14.
73. Van Der Burg MEL, Van Lent M, Buyse M, Kobierska A, Colombo N, Favalli G, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. N Engl J Med 1995;332:629-34.
74. Cooper BC, Sood AK, Davis CS, Ritchie JM, Sorosky JI, Anderson B, Buller RE. Preoperative CA 125 Levels: An independent prognostic factor for epithelial ovarian cancer. Obstet Gynecol 2002;100:59–64.
75. Nguyen HN, Averette HE, Hoskins W, Sevin BU, Penalver M, Steren A. National survey of ovarian carcinoma. VI. Critical assessment of current International Federation of Gynecology and Obstetrics staging system. Cancer 1993;72:3007-11.
76. Kabawat SE, Bast RC Jr, Welch WR, Knapp RC, Colvin RB. Immunopathologic characterisation of a monoclonal antibody that recognizes common surface antigens of human ovarian tumors of serous, endometrioid and clear cell types. Am J Clin Pathol 1983;79:98.
77. Yüce K. Jinekolojik kanserlerde tümör belirleyicileri (Tümör Marker). In: Güner H (ed), Jinekolojik Onkoloji, 3.Baskı. Ankara: Çağdaş Medikal Kitabevi, 2002;16:383-93.

78. Tuxen MK, Soletormos G, Dombernowsky P. Tumor markers in the menagement of patients with ovarian cancer. Cancer Treat Rev 1995;21:215-45.
79. Dini MM, Miller M. Biological markers in gynecologic cancer. IMJ 1984;166:166-71.
80. Xu Y, Shen Z, Wiper DW, et al. Lysophosphatidic acid as a potential biomarker for ovarian and other gynaecologic cancers. JAMA 1998;280:719-23.
81. Mills GB, Eder A, Fang X, et al. Critical role of lysophospholipids in the pathophisiology, diagnosis and menagement of ovarian cancer. Cancer Treat Res 2002;107:259-83.
82. Özbaşar D, Sezik M. Jinekolojide tümör belirteçleri. In: Çiçek MN, Akyürek C, Çelik Ç, Haberal A (eds), Kadın Hastalıkları ve Doğum Bilgisi. Ankara: Güneş Kitabevi Ltd. Şti. 2004;75:829-36.
83. Walsh JW. Computed tomography of gynecologic neoplasms. Radiol Clin North Am 1992;30:817-30.
84. Howard K, Simes J. Positron Emission Tomography [Part 2(i)] May 2001. MSAC reference 10. Available at: http://www.msac.gov.au.
85. Grab D, Flock F, Stohr I, Nussle K, Rieber A, Fenchel S, et al. Classification of asymptomatic adnexal masses by ultrasound, magnetic resonance imaging, and positron emission tomography. Gynecol Oncol 2000;77:454–9.
86. Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, Brambs HJ, Reske S N. Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. Radiology 2002;223:780–88.
87. Leibman AJ, Kruse B, McSweeney MB. Transvaginal sonography: comparison with transabdominal sonography in the diagnosis of pelvic masses. Am J Roentgenol 1988;151:89–92.
88. DePriest PD, Varner E, Powell J, Fried A, Puls L, Higgins R, et al. The efficacy of a sonographic morphology index in identifying ovarian cancer: a multi-institutional investigation. Gynecol Oncol 1994;55:174–8.

89. Hata K, Hata T, Senoh D et al. Change in ovarian arterial compliance during the human menstruel cycle assessed by Doppler ultrasound. Br J Gynecol 1990; 97: 163.
90. Türk Radyoloji Dergisi. Haziran 1998; 33: s184.
91. Kurjak A, Jurkovic D, Alfirevic Z, Zalud I. Transvaginal color Doppler imaging. Journal of Clinical Ultrasound 1990; 227-234.
92. Kurjak A, Zalud I. Transvaginal color Doppler imaging and ovarian cancer. 1990; 300:330.
93. Young RC, Decker DG, Wharton JT, et all. JAMA 1983;250:3072-6.
94. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, Nustad K. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. Br J Obstet Gynaecol 1996;103(8):826-31.
95. 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. Obstet Gynecol 1999;93(3):448-52.
96. Manjunath AP, Pratapkumar, Sujatha K,Vani R. Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. Gynecol Oncol 2001;81:225–9.
97. Rufford BD, Jacobs IJ (eds). Ovarian cysts in postmenopausal women. RCOG Guideline No. 34, 2003. Available at: http://www.rcog.org.uk/resources/Public/Ovarian_Cysts_No34.pdf.
98. 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.
99. Ries LA, Miller BA, Hankey BF, Kosary CL, Edwards BK (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1973-1995. Bethesda (MD): National Cancer Institute; 1998.
100. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial Ovarian Cancer: Prevention, Diagnosis and Treatment. CA Cancer J Clin 1999;49:297-320.
101. Drake J. Diagnosis and management of the adnexial mass. Am Fam Physician 1998;15;57(10):2471-6, 2479-80

102. Bayer AI, Wiskind AK. Adnexial torsion: can the adnexa be saved? Am J Obstet Gynecol 1994;171(6):1506-10
103. Bell R, Petticrew M, Sheldon T. The performance of screening tests for ovarian cancer: results of a systematic review. Br J Obstet Gynaecol 1998;105:1136-47.
104. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E, Jurkovic D, Neven P, Van Huffel S, Valentin L. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. J Natl Cancer Inst. 2007 Nov 21;99(22):1706-14. Epub 2007 Nov 13.
105. Timmerman D, Verrelst H, Collins WP, Bourne TH, Vergote I. Re: Mol et al. Distinguishing the benign and malignant adnexial mass: an external validation of prognostic models. Gynecol Oncol 2001;83(1):166-8
106. Makar AP , Kaern J , Kristensen GB , Vergote I , Bormer OP , Trope CG Evaluation of serum CA 125 level as a tumor marker in borderline tumorsof the ovary . Int J Gynecol Cancer 1993 ; 3 : 299 – 303
107. Andersen ES, Knudsen A, Rix P, Johansen B. Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. Gynecol Oncol. 2003 Jul;90(1):109-12
108. Bailey J, Tailor A, Naik R, Lopes A, Godfrey K, Hatem HM, Monaghan J. Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? Int J Gynecol Cancer. 2006 Jan-Feb;16 Suppl 1:30-4
109. Fleischer AC. Pelvik Kitlelerin Transabdominal ve/veya Transvaginal sonografi ile değerlendirilmesi, In: Fleischer AC, Manning FA, Jeanty P, Romero R (eds). Obstetrik ve Jinekolojide Sonografi Prensipler ve Klinik Uygulamalar, Çev. Editörü: Yüksel A, İstanbul: Ulusal Tıp Kitabevi, 1996:794-804
110. Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A et al. Transvaginal ultrasonographic characterization of ovarian masses by means of color flow directed Doppler measurements and a morphologic scoring system. Am J Obstet Gynecol 1993; 168: 909-22.

111. Guerriero S, Alcazar JL, Coccia ME, Ajossa S, Scarselli G, Boi M, Gerada M, Melis GB. Complex pelvic mass as a target of evaluation of vessel distribution by color Doppler sonography for the diagnosis of adnexal malignancies: results of a multicenter European study. J Ultrasound Med. 2002 Oct;21(10):1105-11
112. Kurjak A, Zalud I,Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. J Ultra Med 1991; 10: 295-297
113. Alcazar JL, Ruiz Perez ML, Errasti T. Transvaginal color Doppler sonography in adnexal masses : which parameter perform best?. Ultrasound Obstet Gynecol 1996; 8:114-9
114. Stein SM, Laifer-Narin S, Johnson MB, Roman LD, Muderspach LI, Tyszka JM, Ralls PW. Differentiation of benign and malignant adnexal masses: relative value of gray-scale, color Doppler, and spectral Doppler sonography. AJR Am J Roentgenol. 1995 Feb;164(2):381-6.
115. H Alper Tanrıverdi, Hakan Sade, Volkan Akbulut, Aykut Barut, Ülkü Bayar. Clinical and ultrasonographic evaluation of pelvic masses. J Turkish German Gynecol Assoc. 2007; 8(1): 67-70
116. Kurjak A, Zalud I, Jurkovic D et al. Transvaginal color Doppler for the assesment of pelvis circulation. Acta Obstet Gynecol Second 1989; 68:131
117. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? Ultrasound Obstet Gynecol. 2007 Feb;29(2):215-25
118. Czekierdowski A, Stachowicz N, Smoleń A, Kotarski J. [The use of 2-dimensional and 3-dimensional color and power-Doppler in the diagnosis of blood flow indices of adnexal tumors] Ginekol Pol. 2006 Apr;77(4):296-306
119. 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 Gynaecol. 1999 Jun;106(6):524-7