

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar R. Ristić

**Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi
ovarijalnih neoplazmi kod žena u
premenopauzi i postmenopauzi**

Doktorska disertacija

Beograd, 2016.

UNIVERSITY OF BELGRADE
FACULTY OF MEDICINE

Aleksandar R. Ristić

**Risk of malignancy index in the differential
diagnosis of ovarian cancer in
premenopausal and postmenopausal women**

Doctoral dissertation

Belgrade, 2016.

Mentor:

Prof. dr Dejan Filimonović, redovni profesor ginekologije i akušerstva,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

Članovi komisije:

Prof. Dr Milan Đukić, redovni profesor ginekologije i akušerstva, Medicinski
fakultet Univerziteta u Beogradu,

Prof. Dr Mladenko Vasiljević, redovni profesor ginekologije i akušerstva,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu,

Prof. Dr Slobodan Runić, profesor ginekologije i akušerstva u penziji.

Ova doktorska disertacija urađena je u klinici GAK Narodni front pod neposrednim rukovodstvom Prof. dr Dejana Filimonovića i Prof. dr Milana Đukića.

Zahvaljujem se Prof.dr Dejanu Filimonoviću neposrednom mentoru, na ukazanom poverenju, požrtvovanosti, podršci i velikodušnoj pomoći od samog početka izrade ove disertacije.

Posebno se zahvaljujem Prof.dr Milanu Đukiću mom učitelju i načelniku za sve što me naučio iz oblasti ultrazvučne dijagnostike i ginekologije sa akušerstvom i pružio izuzetnu stručnu pomoć tokom recenzije disertacije, svojim konstruktivnim sugestijama.

Zahvaljujem se Prof. dr Mladenku Vasiljević na nesebičnoj stručnoj pomoći, predusretljivosti i trudu prilikom izrade i pregleda doktorske disertacije.

Zahvaljujem se Prof. dr Slobodanu Runiću na dragocenim savetima, kao i trudu pri oceni i pregledu doktorske disertacije.

Najtoplije se zahvaljujem koleginicama i kolegama: dr Dragani Grbić i dr Danijeli Ardalić, dr Ljubomiru Srbinoviću koji su svojom kolegijalnošću i prijateljstvom učestvovali i doprineli izradi moje doktorske disertacije.

Zahvaljujem se mojim roditeljima i supruzi Floridi sa decom Viktorijom i Jovanom na nesebičnoj podršci i ljubavi koju su mi pružili tokom izrade doktorske disertacije.

Rezime

Naslov doktorske disertacije: „Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi“

Uvod

Karcinomi jajnika su vodeći uzrok smrtnosti u grupi ginekoloških maligniteta, stoga je karcinom jajnika najizuzetnije polje u ginekološkoj onkologiji. Uzrok visoke stope smrtnosti od karcinom jajnika jeste njegova asimptomatičnost i nedovoljna efikasnost dijagnostičkih metoda, usled čega se u više od 70% slučajeva dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu bolesti. Rano dijagnostikovanje ovarijalnih neoplazmi je od izuzetnog značaja, kako bi se optimizovali načini lečenja, smanjili troškovi a pacijentkinje uputile u odgovarajuće onkološke centre. Napredak u cilju bolje diferencijacije benignih od malignih tumora jajnika, napravljen je razvijanjem indeksa malignosti (RMI) koji kombinuje kliničke, ultrazvučne nalaze i koncentracije tumor markera CA 125 u serumu. Drugi značajan predikcioni test predstavlja ROMA indeks koji uzima u obzir koncentracije CA 125 i HE4 u serumu, zajedno sa menopauzalnim statusom. Iako su RMI i ROMA pouzdane metode koje mogu da pomognu u preoperativnom razlikovanju pacijentkinja sa adneksalnim masama, neophodna je dalja validacija ovih metoda.

Cilj istraživanja

Utvrđiti validnost RMI u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi, kao i validnost pojedinačnih komponenti predikcionih testova (RMI i ROMA) u zavisnosti od menopauzalnog statusa pacijentkinja.

Metodologija

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije obavljena su po tipu studije preseka u Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“ u periodu jul – decembar 2015. godine. U studiju su uključene 153 pacijentkinje koje su bile podvrgnute operativnom lečenju (laparotomija, laparoskopija) tumora adneksalnih masa. Svim pacijentkinjama preoperativno je urađen transvaginalni ultrasonografski pregled i određene su koncentracije CA 125 i HE 4 u serumu i izračunavani su RMI i ROMA. U cilju

postavljanja konačne dijagnoze i određivanja stadijuma bolesti odstranjeni adneksalni tumori su analizirani histopatološki.

Rezultati

Na osnovu histoloških analiza 116 (75,8 %) pacijentkinja su imale benigne tumore, a 37 (24,2 %) pacijentkinja su imale maligne tumore jajnika. Pacijentkinje sa malignim tumorima jajnika su bile statistički značajno starije ($p < 0,001$), a takođe su imale značajno veće koncentracije CA 125 ($p < 0,001$) i HE4 ($p < 0,001$) serumu i značajno veće vrednosti RMI ($p < 0,001$) i ROMA ($p < 0,001$) u poređenju sa pacijentkinjama koje su imale benigne tumore jajnika. Najbolju prediktivnu vrednost u razlikovanju benignih od malignih tumora jajnika imala je granična vrednost RMI od 200. RMI je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 85,0% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 90,1% premenopauzalnih i 77,4% postmenopauzalnih pacijentkinja. Senzitivnost RMI, CA 125, HE4, i ROMA kod premenopauzalnih pacijentkinja je iznosila 73,7/ 66,4/ 63,3/ 71,7, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja iznosila 77,6/ 62,5/ 66,7/ 78,1. Specifičnost RMI, CA 125, HE4, i ROMA kod premenopauzalnih pacijentkinja je iznosila 86,5/ 61,0/ 72,3/ 63,0, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja iznosila 88,9/ 73,3/ 85,0/ 90,9.

Zaključak

Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji ukazuju da je RMI najbolji metod za preoperativnu identifikaciju benignih i malignih adneksalnih masa u celokupnom uzorku i kod premenopauzalnih pacijentkinja, dok kod postmenopauzalnih pacijentkinja bolju prediktivnu vrednost pokazuje ROMA. Optimalna granična vrednost RMI od 200 za preoperativnu trijažu adneksalnih masa obezbeđuje visoku osetljivost i specifičnost.

Ključne reči: Karcinom jajnika, preoperativna evaluacija, indeks malignosti, tumor markeri, ROMA indeks.

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Ginekologija i akušerstvo

ABSTRACT

Title of doctoral dissertation: “Risk of malignancy index in the differential diagnosis of ovarian cancer in premenopausal and postmenopausal women”

Background

Ovarian cancers are the leading cause of mortality in the group of gynecological cancers, and because of that ovarian cancer is the most widely studied field in gynecological oncology. The lack of symptoms and low efficiency of diagnostic methods, are main reasons for high rate of mortality, because more than 70% of women with ovarian cancer are diagnosed at advanced stages of disease. Early diagnosis of ovarian cancer is extremely important in order to optimize treatments, reduce the cost of treatment, and to refer the patient to appropriate oncology centers. Progress in finding better approach in differentiation between benign and malignant ovarian tumors, resulted in developing the risk of malignancy index (RMI), which combines clinical, ultrasound findings and the value of the tumor marker CA 125. Other significant predictive test represents ROMA index that takes into account the concentrations of CA 125 and HE4 in serum, together with the menopausal status. Although the RMI and ROMA are reliable methods helping in preoperative discrimination of patients with adnexal masses, further validation of these methods still need to be assessed.

The aim of the research

To determine the validity of the RMI in the differential diagnosis of benign and malignant ovarian tumors in premenopausal and postmenopausal patients, and validate each of the individual components of predictive tests (RMI and ROMA) depending on menopausal status of the patients.

Methods

The study for this doctoral thesis was conducted in the Clinic for Gynecology and Obstetrics “Narodni front”, Belgrade, Serbia, during the last six months of 2015. The study group included 153 adult patients who had undergone surgery (laparotomy, laparoscopy) for adnexal tumours. All patients included in this study were preoperatively underwent detailed ultrasonographic examination and have determined

concentration of serum CA 125 and HE4, and RMI and ROMA were calculated. Histopathological findings of excised adnexal masses were analyzed in order to make the final diagnosis and to determine the stage of the disease, after standard operative procedures appropriate for the staging of the tumour.

Results

According to the histological examination of the specimens 116 (75.8%) women had benign gynaecologic conditions, whereas 37 (24.2%) women had malignant masses. Patients with malignant ovarian tumors were significantly older ($p < 0.001$), and also had significantly higher concentrations of serum CA 125 ($p < 0.001$) and HE4 ($p < 0.001$), and levels of RMI ($p < 0.001$) and ROMA ($p < 0.001$) compared with patients with benign ovarian tumor. The best predictive value of RMI in preoperative discrimination between benign and malignant tumors had a cutoff value of 200. RMI shows good predictive value and correctly classified 85.0% of patients in the total population, 90.1% of premenopausal and 77.4% of postmenopausal patients. Sensitivity for RMI, CA 125, HE4, i ROMA in premenopausal patients were 73.7/ 66.4/ 63.3/ 71.7, while in postmenopausal patient were 77.6/ 62.5/ 66.7/ 78.1. Specificity for RMI, CA 125, HE4, i ROMA in premenopausal patients were 86.5/ 61.0/ 72.3/ 63.0 while in postmenopausal patient were 88.9/ 73.3/ 85.0/ 90.9.

Conclusion

The results presented in this study indicate that the RMI is the best method for preoperative identification of benign and malignant adnexal masses in total population and premenopausal patients, while in postmenopausal patients ROMA show a better predictive value. The optimal cut-off value of 200 provides the high sensitivity and specificity of the RMI.

Key words: ovarian cancer, preoperative evaluation, risk of malignancy index, tumor markers, risk of malignancy algorithm

Scientific field: Medicine

Narrow scientific field: Gynecology and obstetrics

SADRŽAJ

| | | |
|----------|---|----|
| 1. | UVOD | 1 |
| 1.1. | Anatomija i fiziologija jajnika | 4 |
| 1.1.1. | Anatomija zdravog jajnika | 4 |
| 1.1.2. | Fiziologija i vaskularizacija zdravog jajnika | 5 |
| 1.1.3. | Anatomija i fiziologija postmenopausalnog jajnika | 6 |
| 1.2. | Karcinom jajnika | 7 |
| 1.2.1. | Epidemiologija karcinoma jajnika | 8 |
| 1.2.2. | Etiopatogeneza i faktori rizika za nastanak karcinoma jajnika | 9 |
| 1.2.3. | Tipovi tumora jajnika | 14 |
| 1.3. | Dijagnostikovanje ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi | 15 |
| 1.3.1. | Ultrazvučna dijagnostika adneksalnih tumora jajnika | 16 |
| 1.3.1.1. | Transvaginalna ultrasonografija | 17 |
| 1.3.2. | Biomarkeri u dijagnostici karcinoma jajnika | 17 |
| 1.3.2.1. | CA 125 | 19 |
| 1.3.2.2. | HE4 | 21 |
| 1.3.3. | Predikcioni testovi | 23 |
| 1.3.3.1. | RMI | 23 |
| 1.3.3.2. | ROMA | 25 |
| 2. | CILJEVI ISTRAŽIVANJA | 28 |
| 3. | MATERIJAL I METODE | 29 |
| 3.1. | Protokol | 29 |
| 3.2. | Ultrasonografski pregled pacijentkinja | 29 |
| 3.3. | Određivanje koncentracije CA 125 i HE 4 u serumu pacijentkinja | 30 |

| | | |
|------|---|----|
| 3.4. | Izračunavanje RMI | 30 |
| 3.5. | Izračunavanje ROMA | 31 |
| 3.6. | Statistička obrada dobijenih podataka | 31 |
| 4. | REZULTATI | 33 |
| 4.1. | Karakteristike ispitivanih pacijentkinja | 33 |
| 4.2. | Vrednosti dijagnostičkih parametara kod ispitivanih pacijentkinja | 34 |
| 4.3. | Validnost dijagnostičkih metoda u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi | 38 |
| 5. | DISKUSIJA | 48 |
| 6. | ZAKLJUČCI | 58 |
| 7. | LITERATURA | 60 |

1. UVOD

Karcinomi jajnika su vodeći uzrok smrtnosti u grupi ginekoloških maligniteta, stoga je karcinom jajnika najizučavanije polje u ginekološkoj onkologiji. U poslednjih nekoliko decenija incidenca i mortalitet karcinoma jajnika su u znatnom porastu (Ferlay i sar., 2010). Karcinom jajnika je najsmrtonosniji ginekološki malignitet koji se u više od 70% žena dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu bolesti (II, III i IV stepen). U sveta se na godišnjem nivou dijagnostikuje oko 225.500 novih slučajeva karcinoma jajnika i registruje 140.200 smrtnih slučajeva (Siegel i sar., 2013). Naša zemlja se po oboljevanju od karcinoma jajnika nalazi na četvrtom mestu u Evropi. Svake godine u Srbiji oboli 850, a umre 450 žena od karcinoma jajnika (Miljuš i sar., 2013.). Ova maligna bolest nije najčešći, ali je najpodmuklija i najsmrtonosnija bolest kod žena. Procenat žena koje redovno idu na ginekološki pregled u Srbiji je veoma nizak, stoga i nije iznenađujuće da smo prema podacima Svetske zdravstvene organizacije po broju žena obolelih i umrlih od karcinoma jajnika na četvrtom mestu u Evropi (WHO 2011).

Najvažniji faktor za preživljavanje pacijenata obolelih od karcinomom jajnika je rano otkrivanje (stadijum bolesti) (Clarke-Pearson 2009). Međutim, upravo zbog asimptomatičnosti karcinom jajnika se u ranim fazama bolesti uglavnom dijagnostikuje slučajno (npr. u toku dijagnostičke laparoskopije). Nažalost, karcinom jajnika se uglavno dijagnostikuje u svojoj podmakloj fazi, tj. onda kada su simptomi već prisutni, a kada je mogućnost njegovog izlečenja veoma niska. Iz svega prethodno navedenog, karcinom jajnika se još naziva i „tihi ubica“. Uprkos primeni novih terapijskih metoda, dugotrajno preživljavanje obolelih od karcinoma jajnika nije značajno promenjena u proteklih 30 godina. Petogodišnje preživljavanje nakon operacije iznosi 30 – 40% (Siegel i sar., 2013), pri čemu više od 60% u uznapredovalom stadijumu karcinoma jajnika će razviti metastatsku i rekurentnu bolest (Salani i sar., 2007). Pacijentkinje obolele od karcinoma jajnika u uznapredovalom stadijumu bolesti imaju petogodišnje preživljavanje između 20% i 40% za razliku od 90% petogodišnjeg preživljavanja kod

pacijentkinja kod kojih je bolest dijagnostikovana u I stadijumu (Holschneider i Berek 2000; Cannistra 2004).

Ultrazvučna dijagnostika ima vrlo značajnu ulogu u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih ovarijalnih neoplazmi. Pokazalo se da iskustvo ultrasonografera predstavlja značajan faktor u trijaži pacijentkinja (Yazbek i sar., 2008; Van Holsbeke i sar., 2009), stoga se i dalje ulažu veliki naponi da se razviju i pronađu i drugi pokazatelji koji bi se koristili u kombinaciji ili umesto ultrazvučne dijagnostike u ranom otkrivanju karcinoma jajnika. U cilju ranog otkrivanja karcinoma jajnika danas se koriste mnogobrojni biohemijski tumor markeri, a takođe je razvijeno i nekoliko predikcionih dijagnostičkih modela.

Najznačajniji i najviše korišćen biohemijski tumor marker u ranom otkrivanju karcinoma jajnika je karbohidratni antigen 125 (CA 125). U prilog značaju ovog tumor markera ukazuje podatak da je 1997. godine osnovana Evropska grupa za tumor markere (EGTM) koja je dala preporuke za pravilnu primenu CA 125 kod karcinoma jajnika (Duffy i sar., 2005). Preko 83% žena obolelih od epitelnih karcinoma jajnika u momentu dijagnostike oboljenja ima povišene vrednosti CA 125, pri čemu je gornja granica normalnih vrednosti u CA 125 serumu 35 U/ml. Povišene vrednosti CA 125 do 65 U/ml mogu se detektovati i kod drugih malignih tumora, ali i kod različitih benignih oboljenja (Bast i sar., 1998; Skates i sar., 2011). Nivo CA 125 u serumu posle operacije može ukazati na regresiju ili progresiju karcinoma jajnika kod preko 90% bolesnica koje su imale povišene vrednosti CA 125 pre operacije (Skates i sar., 2003). U više od 80% slučajeva uznapredovalih karcinoma jajnika nivo CA 125 je bio iznad granične vrednosti od 35 U/ml, za razliku od 50% slučajeva u ranim stadijuma karcinoma jajnika (Urban i sar., 2003). U postmenopauzalnih žena nivo CA 125 viši od 95 U/ml je povezan sa pozitivnom prediktivnom vrednošću od 95% (Bast i sar., 1998).

Humani epididimisni sekretorni protein 4 (HE4, *engl. human epididymis protein 4*) je tumor marker koji je skorije uveden u praksu i pokazao je senzitivnost od 72,9% i specifičnost od 95% u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih tumora, što ga čini pouzdanijim markerom od CA 125 (Moore i sar., 2008). HE4 ima veću specifičnost kod premenopauzalnih žena od CA 125 i manju ekspresiju u benignim stanjima kao što je endometriozna (Moore i sar., 2010; Moore i sar., 2012).

U cilju bolje diferencijacije benignih od malignih tumora jajnika, napredak je napravljen i razvijanjem nekoliko predikcionih testova. Indeks malignosti (RMI, *engl. Risk of Malignancy Index*) je prvi predikcioni model koji kombinuje kliničke, ultrazvučne nalaze i vrednost tumor markera CA 125. Jakobs i sar. (Jacobs i sar., 1990) su još 1990. godine razvili RMI na bazi ultrazvučnog nalaza, menopauzalnog statusa i koncentracije CA 125 u serumu, koji klasifikuje pacijentkinje u grupe sa niskim, srednjim i visokim rizikom za karcinom jajnika. Koristeći graničnu vrednost 200 za RMI u predikciji maligniteta ista grupa autora je pokazala da ovaj model sistem ima senzitivnost od 85,4% i specifičnost od 95%. Tingulstad i sar. (Tingulstad i sar., 1996) su kasnije unapredili i razvili novi model RMI2, a potom isti dopunili 1999. godine (RMI 3) (Tingulstad i sar., 1999). Kasnije su Mur i sar. (Moore i sar., 2009) razvili novi predikcioni test ROMA (*engl. Risk Of Malignancy Algorithm*) koji uzima u obzir koncentracije CA 125 i HE4 u serumu, zajedno sa menopauzalnim statusom. Pacijentkinje se na osnovu ROMA klasifikuju u grupe sa niskim i visokim rizikom za karcinom jajnika sa specifičnošću od 75% i senzitivnošću od 92,3% za postmenopauzalne pacijente, i specifičnost i senzitivnost od 74,8% i 76,5% za premenopauzalne pacijente (Moore i sar., 2009).

Više od 90% svih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i 60% svih tumora jajnika kod pacijentkinja u postmenopauzi su benigni (Enakpene i sar., 2009). Zbog toga je od izuzetnog značaja rano dijagnostikovanje ovarijalnih neoplazmi, kako bi se optimizovali način lečenja, smanjili troškove a pacijentkinje uputile u odgovarajuće onkološke centre. Za optimalan tretman pacijenta najvažnije je diferencijalno dijagnostički odrediti da li se radi o benignom ili invazivnom tumoru jajnika. Dobro sprovedena preoperativna diferencijalna dijagnoza smanjuje broj nepotrebni i skupih radikalnih operativnih zahvata. Benigne tumore jajnika bi trebalo lečiti minimalno invazivnom hirurgijom koja je povezana sa kraćim operativnim tokom, bržim oporavkom i kraćim boravkom pacijentkinja u bolnici. Mnogobrojne studije su pokazale da pacijentkinje sa karcinomom jajnika imaju bolje šanse za izlečenje i preživljavanje kada su lečene i operisane u specijalizovanim zdravstvenim ustanovama koje se bave ginekološkom onkologijom i u kojima rade ginekolozi onkolozi koji su obučeni za lečenje takvih pacijentkinja (du Bois i sar., 2009; Woo i sar., 2012). Na žalost manje od polovine pacijentkinja završi u takvim onkološkim centrima, stoga je

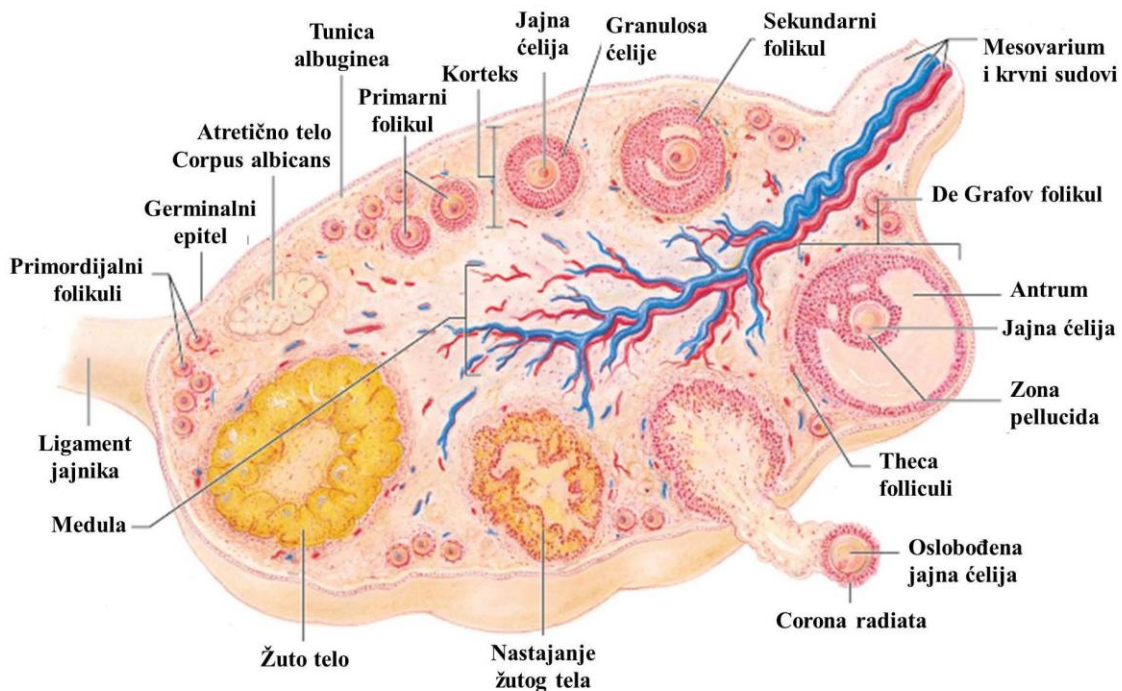
rano dijagnostikovanje malignih promena značajno i zbog pravovremenog upućivanja pacijentkinja u ustanove tercijarnog nivoa.

1.1. Anatomija i fiziologija jajnika

1.1.1. Anatomija zdravog jajnika

Jajnici ili ovarijumi su parni ženski organi, ovalnog oblika sličnog bademu, čija je osnovna uloga proizvodnja jajnih ćelija, kao i lučenje polnih hormona. Anatomski, jajnik je parni organ, neravne površine, sedefaste ili svetlo ružičaste boje. Prisustvo folikula može doprineti povećanju veličine jajnika. Početkom tridesetih godina života počinje smanjenje veličine jajnika, da bi u menopauzi bili mali, tvrdi, sedefasto beli. Dimenzije jajnika su: dužina 2,5-5 cm, prečnik 1,5-3 cm i težina 4-8 grama. Jajnici su smešteni neposredno uz otvor jajovoda, u plitkim jamicama (lat. *fossa ovarica*), tačnije na bočnim stranama gornjeg dela male karlice, na samom dnu trbušne duplje. Kao parni organi, nalaze se u retrouterinom prostoru pozadi i iznad jajovoda se obe strane materice. Zadnja ivica jajnika je slobodna i okrenuta prema rektumu, dok je gornji pol jajnika okrenut ka materici, kojom ga spaja *ligamentum ovarii proprium*. Za materični rog su fiksirani uteroovarijalnim ligamentom, za jajovod tuboovarijalnim ligamentom i za bočni zid karlice infundibulopelvičnim ligamentom (Martini i sar., 2007).

Na preseku jajnika razlikuje se spoljašnji germinativni epitel, koga čini jedn red ćelija kockastog oblika (Slika 1). Ispod ovog sloja nalazi se opna, tj. tanak neprovidan sloj zgusnutog vezivnog tkiva, beličastog izgleda, koji se zove *tunica albuginea*, koji predstavlja spoljašnji zgusnut sloj kore jajnika. U vezivnom tkivu, odnosno stromi jajnika, nalaze se mnogobrojne jajne ćelije oko kojih je sloj ćelija zrnastog oblika sa kojima čine formaciju prvobitni folikul. Središnji deo jajnika smešten ispod kore jajnika i naziva se medula, a izgrađen je od rastresitog vezivnog tkiva. Deo jajnika, kroz koji u medulu ulaze krvni, limfni sudovi, kao i nervi, naziva se hilus i ovaj deo nije pokriven korom jajnika. Mesovarium čine 2 sloja peritoneuma: kontinualni sa epitelnim slojem jajnika i posterosuperiorni, sloja širokog ligamenta.



Copyright 2001 Benjamin Cummings, an important of Addison Wesley Longman, Inc.

Slika 1. Anatomija zdravog jajnika. Preuzeto i modifikovano sa sajta: <http://www.tarleton.edu/Departments/anatomy/ovary.html>

1.1.2. Fiziologija i vaskularizacija zdravog jajnika

Fiziološka funkcija jajnika je prevashodno pod kontrolom hormona prednjeg režnja hipofize, odnosno luteinizirajućeg hormona (LH) i folikul stimulirajućeg hormona (FSH). Ova dva hormona su pod kontrolom gonadotropin oslobađajućeg hormona (GnRH), koga luči hipotalamus. Kod žena, GnRH se luči ciklično i na taj način reguliše menstrualni ciklus. LH deluje na folikule jajnik tako što izazva ovulaciju jajne ćelije. FSH utiče na razvoj folikula jajnika i stimuliše izlučivanje hormona estradiola i progesterona. Izlučeni estradiol i progesteron svojim delovanjem sprečavaju oslobađanje GnRH a zatim negativnom povratnom spregom sprečavaju lučenje LH i FSH. Pri visokim koncentracijama estradiola dolazi do oslobađanja LH što dovodi do ovulacije.

Arerijsku vaskularizaciju jajnika obezbeđuje *a. ovarica*, tj. grane trbušne aorte, kao *r. ovaricus arteriae uterinae*, ogranaka koji jajnik snabdeva krvlju preko materične arterije, visceralne grane *a. iliaca internae*. Vene jajnika se skupljaju u hilusu jajnika gde se formira bogat pleksus koji se izlučuje u desne i leve uteroovarijalne vene. Limfatici prate pravac venske drenaže i pružaju se sve do lumbarnih limfnih čvorova. Nervi

jajnika potiču iz lumboaortnih i renalnih pleksusa i ulaze u jajnike kroz ovarijalni pleksus.

1.1.3. Anatomija i fiziologija postmenopauzalnog jajnika

Za razliku od jajnika tokom reproduktivnog perioda, jajnik u menopauzi atrofira i smanjuje svoje dimenzije, što je praćeno nestankom De Grafovih folikula. Dolazi do nabiranja tunike albuginee a površina jajnika postaje izbrazdana i liči na giruse i sulkuse mozga. Korteks postaje istanjen sloj sa zonama guste fibroze i hijalinizacije i čitav jajnik pokazuje različite stepene avaskularizacije. Na kraju, jajnik postaje inertna rezidua koja se sastoji od vezivnog tkiva i priljubljuje se uz zadnji zid širokog ligamenta (*lig. latum*). Ružičasta boja jajnika postaje bela i sam jajnik se smanjuje na 2,0 x 1,5 x 0,5 cm, dok u pojedinim slučajevima njegove dimenzije mogu biti i manje 1,50 x 0,75 x 0,50 cm. (Radosavljević i sar., 1991).

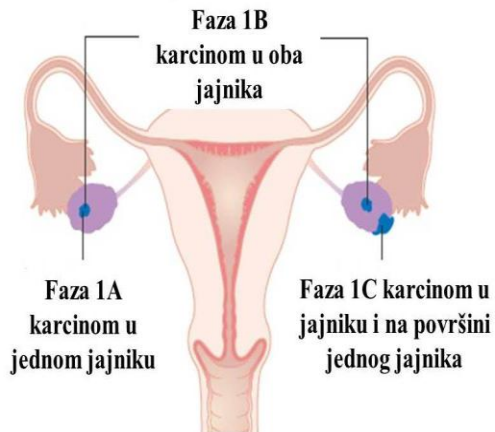
U ultrastrukтури postmenopauzalnog jajnika dolazi do povećanja kako fibroblasta tako i vezivnog tkiva u čitavom jajniku, a posebno u korteksu. Takođe, dolazi do smanjenja primarnih i diferencirajućih folikula. Folikuli identifikovani u postmenopauzalnim jajnicima uglavnom trpe atretične promene i vrlo retko se mogu uočiti folikuli normalnog izgleda. Žuto telo takođe podleže atreziji (*corpora albicantia*) i u njemu ponekad može da se uoči prisustvo male ciste. Perzistirajući folikuli ili žuto telo kod žena u postmenopauzi ostaju uglavnom u stanju mirovanja.

Pored toga što korteks ovarijuma postaje atrofičan, medularna regija intersticijalnih ćelija postaje sve obilnija i uglavnom još neko vreme aktivna. Grupe funkcionalnih stromalnih ćelija mogu se uočiti po celom postmenopauzalnom jajniku, posebno oko hilusa. Ponekad se pojedinačne ćelije ili male grupe vrlo aktivnih ćelija mogu uočiti u blizini atretičnog folikula ili pak u blizini žutog tela. Vrlo je teško izdiferencirati ove ćelije na: folikularne ćelije, folikularne ćelije koje se diferenciraju u stromalne ili same stromalne ćelije. Stromalne ćelije pokazuju sličnost sa Lejdigovim ćelijama testisa. Poznato je da stromalne ćelije imaju sposobnost da sintetišu androgene, kao i da postmenopauzalni jajnik ima veliki broj aktivnih ćelija koje mogu da sintetišu androgene (Radosavljević i sar., 1991).

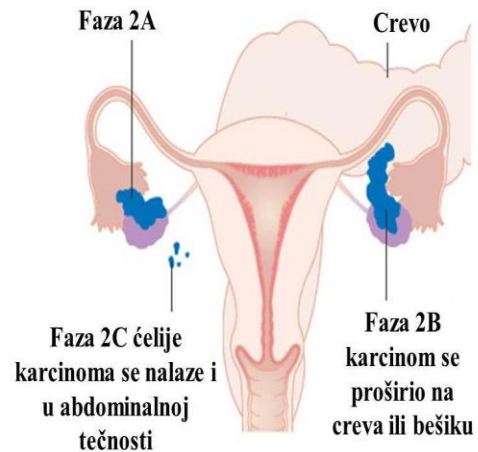
1.2. Karcinom jajnika

Karcinom jajnika je odgovoran za najveći broj smrtnih ishoda kod žena u poređenju sa bilo kojim drugim oblikom ginekološkog maligniteta, upravo zbog njegovog kasnog dijagnostikovanja, kada već dolazi do metastaziranja na druge organe. Preživljavanje od karcinoma jajnika zavisi od stadijuma u kome se bolest detektuje. Najčešće korišćeni sistem za klasifikaciju stadijuma karcinoma jajnika je FIGO (*engl. International Federation of Obstetrics and Gynecology*) sistem, koji se uglavnom zasniva na nalazima dobijenim posle hirurške intervencije (Slika 2). Stopa petogodišnjeg preživljavanja kod pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom bolesti (Faza III i IV) je svega 10-30% (26), dok je kod pacijentkinja sa dijagnostikovanim karcinomom jajnika u ranom stadijumu bolesti stopa preživljavanja preko 90% (26) u I stadijumu i 70% u II stadijumu. Tri četvrtine novootkrivenih karcinoma jajnika je registrovano u III i IV stadijumu, sa petogodišnjim preživljavanjem ispod 50% (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Svi ovi podaci ukazuju na neophodnost pronalaženja novih pristupa za ranu dijagnozu karcinoma jajnika. Međutim, treba imati u vidu da je karcinom jajnika veoma heterogena bolest, što je jedan od osnovnih razloga njegovog otežanog dijagnostikovanja.

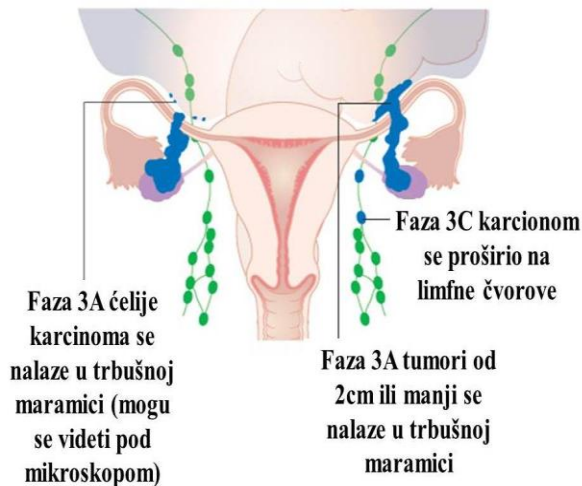
A. Faza 1



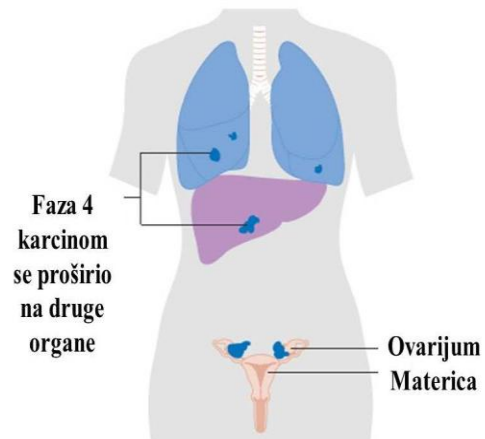
B. Faza 2



C. Faza 3



D. Faza 4

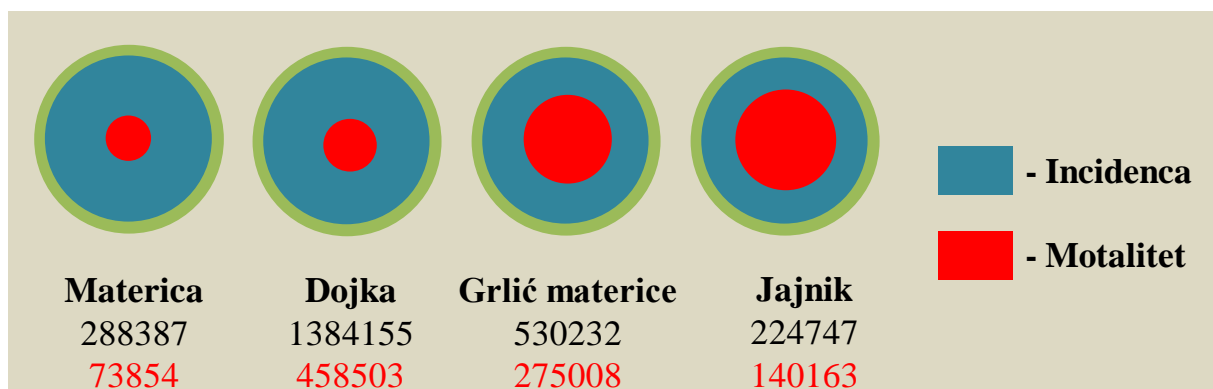


Slika 2. Različite faze razvoja karcinoma jajnika. Na osnovu FIGO (the International Federation of Gynaecological Oncologists) klasifikacije postoje četiri faze karcinoma jajnika (A-D). Preuzeto i modifikovano sa sajte: <http://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/type/ovarian-cancer/treatment/stages-of-ovarian-cancer>

1.2.1. Epidemiologija karcinoma jajnika

U poslednjih nekoliko decenija, incidenca i mortalitet karcinoma jajnika je stalno u porastu. Karcinom jajnika se po smrtnosti nalazi na petom mestu u poređenju sa svim tipovima karcinoma (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Međutim, iako karcinom jajnika čini 5% svih malignih tumora žena i 23 % svih ginekoloških karcinoma, 47 % posto svih smrti zbog maligniteta genitalnih organa, uzrokovano je upravo karcinomom jajnika (Slika 3) (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Statistički

podaci zemalja zapadne Evrope, SAD i Kanade ukazuju na visoku incidencu obolelih od karcinoma jajnika, gde na 100000 žena oboleva 10 – 15 žena (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Zabrinjavajuća je činjenica da broj novoobolelih žena od karcinoma jajnika ne pokazuje pad, nego naprotiv taj broj raste i u zemljama niskog rizika, kao što su Japan i Indija. Ukupna stopa incidence za Evropu je 13,4 / 100000. Incidenca karcinoma jajnika u našoj zemlji je između 9,1 i 11,3/100000 žena i pokazuje trend porasta (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Prema podacima o najzastupljenijim lokalizacijama malignih neoplazmi kod žena Registra za rak, karcinom jajnika se nalazi na petom mestu po učestalosti, iza karcinoma dojke, karcinoma grlića i tela materice i karcinoma kože (Miljuš i sar., 2013.). Maligni tumori češće se dijagnostikuju u žena srednjeg i višeg socio-ekonomskog statusa, kao i u žena iz visoko industrijalizovanih zemalja. Karcinom jajnika se javlja u svim životnim dobima, uključujući rano detinjstvo i duboku starost, dok incidenca pojave karcinoma jajnika dramatično raste sa godinama života. Rizik za nastanak karcinom jajnika raste posle 40. godine života, sa maksimumom incidence između 50 – 55. godine života. Incidenca se kreće od 2/100 000 za žene između 20 – 29 godina, do 55/100 000 za žene sa 70 godina starosti (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013).

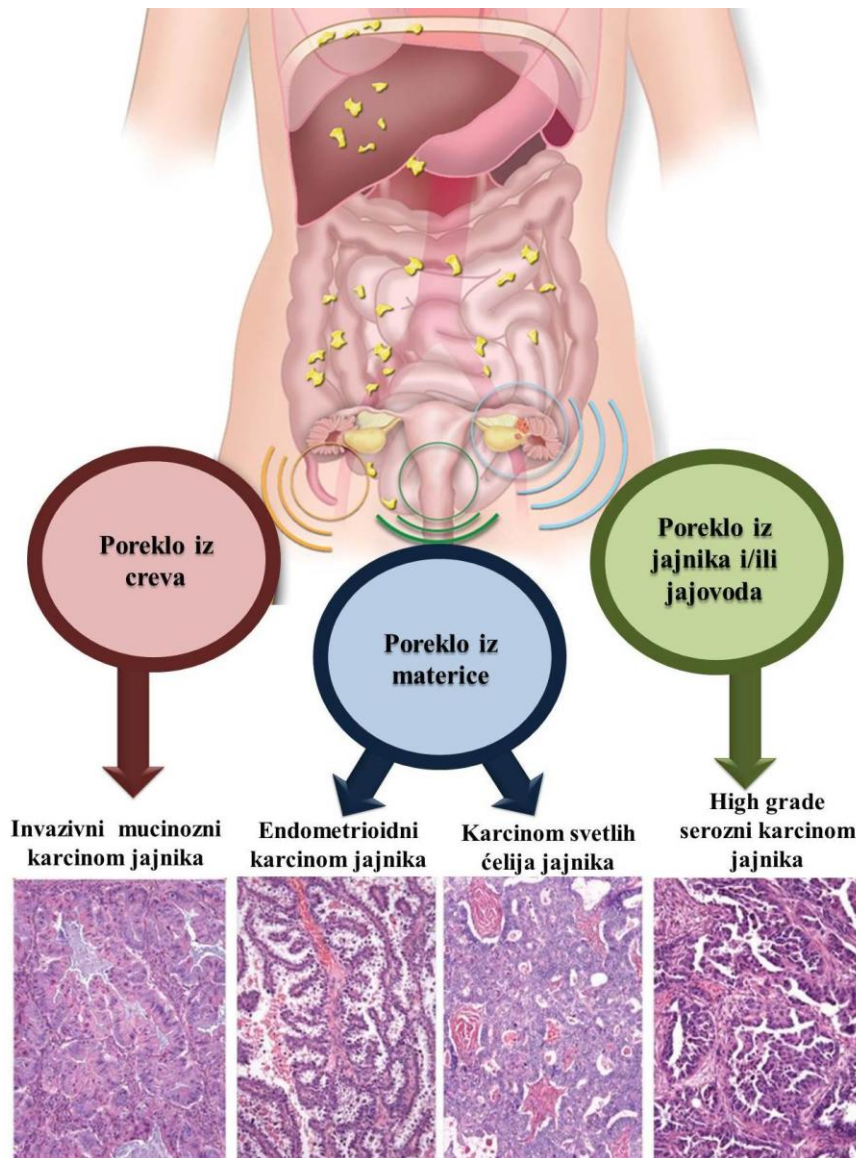


Slika 3. Incidenca i stopa smrtnosti različitih karcinoma kod žena u svetu, na godišnjem nivou. Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije i GLOBCAN 2008.

1.2.2. Etiopatogeneza i faktori rizika za nastanak karcinoma jajnika

Iako epidemiološke studije kao uzroke nastanka karcinoma jajnika smatraju endokrine i genetske faktore, kao i uticaj spoljašnje sredine, uzroci pojave karcinoma

jajnika još nisu dovoljno poznati. Faktori rizika koji mogu dovesti do nastanak karcinoma jajnika obuhvataju nasledne i reproduktivne faktore, kasnu menopauzu, hormonsku supstitucionu terapiju, azbest, rasa, starija dob, pušenje duvana, prekomerna gojaznost, endometrijoza, dijabetes, postojanje karcinoma dojke i abdominalnih organa (Jayson i sar., 2014; Pantelic 2016). Postoje različite teorije o patogenezi karcinoma jajnika, kao što su: teorija neprestanih ovulacija, stimulacija gonadotropinima i povišenim androgenima, inflamatorne promene, itd. (Slika 4). Prema hipotezi koju je prvi postavio Fathalla sa saradnicima, konstantno prskanje i ponovno obnavljanje površinskog epitela jajnika za vreme ovulacije, tokom reproduktivnog perioda žene, može uzrokovati nastanak karcinoma jajnika (Fathalla 1971). Postoje studije koje su ukazale da se rizik od nastanka karcinoma jajnika, znatno smanjuje kod onih stanja koja dovode do anovulacije, kao što su: graviditet, pri korišćenju oralne hormonske kontracepcije i dojenje (Tsilidis i sar., 2011; Besevic i sar., 2015). Pokazano je da je kod žena koje su koristile oralnu kontracepciju znatno smanjen rizik od karcinoma jajnika (manji za 25-28 %) u poređenju sa ženama koje nisu koristile hormonske kontraceptive (Tsilidis i sar., 2011). Takođe, ukoliko se hormonska kontracepcija primenjuje 10 i više godina rizik od nastanka karcinoma jajnika je čak više nego prepolovljen, a rizik ostaje smanjen tokom 30 godina nakon poslednje upotrebe hormonske kontracepcije (Beral i sar., 2008; Havrilesky i sar., 2013). Na osnovu kliničko patoloških, kao i molekularnih istraživanja predložen je nov (dualistički) model nastanka karcinoma jajnika (Shih Ie i Kurman 2004). Po ovom modelu način nastanka karcinoma jajnika deli invazivne karcinome jajnika na tip I i tip II. Tip I tumori su low-grade serozni, low-grade endometrioidni, svetloćelijski, mucinozni i prelazni (Brenner) karcinom. Nastanak većine ovih tumora trenutno je povezana sa mutacijom u genima *BRAF*, *KRAS* i *PTEN*. Tip II tumori su high-grade serozni karcinom, karcinosarkom, high-grade endometrioidni i nediferentovani karcinom, koji često sadrže mutacije u genima *p53*, *BRCA 1* i *BRCA 2* (*engl. breast cancer type 1 and type 2*) (Shih Ie i Kurman 2004; Vaughan i sar., 2011; Jayson i sar., 2014).



Slika 4. Jedana od pretpostavljenih teorija o poreklu karcinoma jajnika. Karcinom jajnika je zajednički naziv za invazivne karcinome izvedene iz različitih tkiva. Većina invazivnih mucinoznih karcinoma jajnika predstavljaju metastaze na jajniku koje su često poreklom od gastrointestinalnog trakta, uključujući debelo crevo, slepo crevo ili stomak. Endometrioidni i karcinom svetlih ćelija jajnika nastaju od endometrioze, koji je opet povezan sa retrogradnom menstruacijom iz endometrijuma. High grade serozni karcinom jajnika nastaje iz površine jajnika i/ili distalnih jajovoda (ovo dvostruko poreklo još nije dovoljno razjašnjeno). Benigni i borderline tumori nisu predstavljeni na ovoj slici. Smatra se da ovi tumori potiču iz jajnika, ali još nisu definisane ćelije koje su odgovorne za njihov nastanak. Preuzeto i modifikovano iz (Vaughan i sar., 2011).

U većem broju slučajeva karcinom jajnika nastaje kao posledica različitih uzročnika, dok 10-15% slučajeva karcinom jajnika nastaje kao posledica urođenih genetskih promena sa predispozicijama od nastanka karcinoma jajnika (Varga i sar., 2013). Germinalne mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2* su povezane sa rizikom od razvoja epitelnog karcinoma jajnika za 39% i 11% (Antoniou i sar., 2003). Rizik od pojave karcinoma jajnika je skoro prepolovljen kod žene za koje je pokazano da su nosioci *BRCA 1* i *2* mutacija a koje su koristile oralne kontraceptive u poređenju sa ženama koje nisu koristile oralne kontraceptive, a takođe su nosioci istih mutacija (Havrilesky i sar., 2013; Davidson i Moorman 2014). Slučajevi karcinoma jajnika koji je povezan sa mutacijama u *BRCA* genima imaju bolju prognozu u odnosu ostale slučajeve karcinoma jajnika, najverovatnije kao posledica veće senzitivnost, odnosno boljeg odgovora na hemoterapiju (Hussain i Harris 1998; Boyd i sar., 2000; Chetrit i sar., 2008). Takođe *BRCA* urokovani karcinomi jajnika su povezani sa infiltracijom limfocita, što može objasniti povećanu stopu preživljavanja [16, 17]. Rizik od nastanka karcinoma jajnika se smanjuje za 24 % kod žena koje su dojile u odnosu na žene koje nisu dojile, dok je rizik dodatno umanjen sa dužim trajanjem dojenja (Luan i sar., 2013; Li i sar., 2014). Žene koje su najmanje jednu trudnoću kompletno iznele imale su znatno manji rizik od nulipara za 30-60 % (Hankinson i Danforth 2006; Bodelon i sar., 2013). Takođe svaka naredna kopletno izneta trudnoća je dodatno smanjivala rizik od nastanka karcinoma jajnika (Hankinson i Danforth 2006; Bodelon i sar., 2013). Epidemiološke studije pokazuju da je rizik od nastanka karcinoma jajnika 2,7-3,5 puta veći kod onih žena čija je majka ili sestra imala karcinom jajnika u poređenju sa ženama bez pozitivne porodične anamneze (Hemminki i sar., 2011; Jervis i sar., 2014). Rizik od pojave karcinoma jajnika je veći ukoliko se bolest u porodici ispoljila u mlađem životnom dobu kao i kod onih žena čiji su brat ili sestra oboleli od karcinom želuca, jetre, dojke, prostate, vezivnog tkiva ili melanom ili su njihovi roditelji oboleli od karcinom dojke ili jetre (Hemminki i sar., 2011; Lynch i sar., 2013; Jervis i sar., 2014; Pantelic 2016).



Slika 5. Faktori koji mogu uticati pozitivno ili negativno na razvoj karcinoma jajnika.

Žena koje su obolele od karcinom dojke ili creva imaju veći rizik od nastanka karcinoma jajnika u odnosu na zdravu populaciju (Hemminki i sar., 2011; Schonfeld i sar., 2013; Jervis i sar., 2014). Takođe je pokazano da žene koje su koristile hormonsku susptituciju (estrogenima) u periodu dužem od 5 godina imaju veći rizik (za 53%) od nastanka karcinoma jajnika, dok je kod upotrebe estrogeno progesteronske supstitucije u periodu 5 i više godina rizik nastanka karcinoma jajnika povećan za 17% (Beral i sar., 2007). Žene profesionalno izložene azbestu imaju veći rizik za pojavu karcinoma jajnika, a takođe je konzumiranje cigareta klasifikovano kao faktor rizika od nastanka karcinoma jajnika (Camargo i sar., 2011; Bounin i sar., 2014). Kao mogući faktori rizika za nastanak karcinom jajnika takođe se navode prekomerna težina, gojaznost, prekomerna visina i visok indeks telesne mase (Olsen i sar., 2007). Žene obolele od dijabetesa imaju veći rizik (za 20-55%) za pojavu karcinoma jajnika u odnosu na zdrave žene, a rizik je dodatno povećan kod žena koje koriste insulina u odnosu na one koje koriste oralne dijabetike (Gapstur i sar., 2012; Lee i sar., 2013; Pantelic 2016). Žene sa Linč sindromom (nasledni neopolastični kolorektalni karcinom), kod kojih se javlja poremećaj u ispravkama mutacija, takođe pokazuju veći stepen rizika od nastanka nekih tipova karcinoma jajnika (Zhai i sar., 2008; Lynch i sar., 2013).

1.2.3. Tipovi tumora jajnika

Tumori jajnika se prema invazivnosti dele na benigne, borderline i maligne. Malignitet jajnika se javlja kod 3 glavne vrste ćelija. Epitelni karcinom jajnika (80% slučajeva) nastaje kao posledica promena u epitelnim ćelijama na površini jajnika. Stromalni karcinom jajnika se javlja u vezivnom tkivu ispod površinskog epitela (10% slučajeva). Treći tip maligniteta proizilazi iz germinativnih ćelija (manje od 10% slučajeva).

Tumori jajnika se prema lokalizaciji promene klasifikuju: tumore epitela koji pokriva jajnike, tumori germinativnih ćelija, tumori polnih traka i strome, tumori nespecifičnih struktura jajnika i metastatski tumori jajnika.

Tumori jajnika se mogu klasifikovati i prema dominantnom obliku diferencijacije na: 1) serozne, 2) mucinozne, 3) endometrioidni, 4) adenokarcinome svetlih ćelija, 5) Brennerov tumore.

Serozni tumori su:

- Benigni serous cystadenomas,
- Borderlini ili prelazna malignost (karcinomi sa malim potencijalom maligniteta): serous cystadenomas sa proliferativnom aktivnošću epitelnih ćelija i abnormalnim nukleusima, ali bez infiltracije i destruktivnog rasta.
- Serous cystadenocarcinomas

Mucinozni tumori:

- Benigni mucinous cystadenomas
- Borderlini ili prelazna malignost (karcinomi sa malim potencijalom maligniteta): mucinous cystadenomas sa proliferativnom aktivnošću epitelnih ćelija i abnormalnim nukleusima, ali bez infiltracije i destruktivnog rasta.
- Mucinous cystadenocarcinomas

Endometrioidni:

- Benigni endometrioid cystadenomas
- Endometrioidni tumor sa proliferativnom aktivnošću epitelnih ćelija i abnormalnim nukleusima, ali bez infiltracije i destruktivnog rasta (karcinomi sa malim potencijalom maligniteta).
- Endometrioid adenocarcinomas

Tumori svetlih ćelija:

- Benigni tumori svetlih ćelija

- tumori svetlih ćelija sa proliferativnom aktivnošću epitelnih ćelija i abnormalnim nukleusima, ali bez infiltracije i destruktivnog rasta (karcinomi sa malim potencijalom maligniteta).
- Tumori svetlih ćelija cystadenocarcinomas

Bernerovi tumori:

- Benigni Bernerovi tumori
- Borderlajn tumori
- Maligni
- Tranzicione ćelije

Neidentifikovani karcinomi: maligni tumori epitelnih struktura koji su slabo diferencirani da bi bili uvršteni u drugu grupu. Mixed epitelni tumori: ovi tumori se sastoje od dva ili više od pet ćelijskih tipova. Ekstremno varijabilni peritonealni karcinomi: slučajevi u kojima jajnici nisu primarno mesto nastanka karcinoma, već intraperitonealni karcinomi slučajno zahvataju jajnike.

1.3. Dijagnostikovanje ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi

Adneksalne mase su jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije ginekoloških oboljenja i uprkos učestalosti diskriminacija između benignih i malignih, adneksalnih tumora je često komplikovana (Liu i Zanotti 2011). Simptomi karcinoma jajnika često su nejasni i nespecifični i odnose se upravo na prisustvo adneksalnih masa (Jayson i sar., 2014). Primarni cilj dijagnostičke procene je da se utvrdi da li su prisutne mase benigne ili maligne. Za razliku od ostalih reproduktivnih organa, jajnici su intraabdominalni organi što ih čini nepristupačnim za direktno pregledanje ili preoperativnu biopsiju. Iako je biopsiju jajnika pomoću ultrazvuka moguće izvesti, to se ipak ne radi zbog rizika od širenja tumorskih ćelija, što je posebno rizično ako se radi o malignom tumoru. Stoga se preoperativna evaluacija adneksalnih masa određuje primenom drugih neinvazivnih dijagnostičkih metoda. Nekoliko parametara i različitih pristupa se koriste da bi se procenio rizik od malignosti, a neki od njih su: ginekološki pregled, sonografija, tumor markeri, menopauzalni status i predikcioni testovi.

1.3.1. Ultrazvučna dijagnostika adneksalnih tumora jajnika

Škotlanđanin Ian Donald je 1956. godine. uveo upotrebu ultrazvuka kao dijagnostičke metode u medicini. Primenom jednodimenzionalne „A slike“, on je izvršio merenje biparijetalnog prečnika glave ploda. Prvi put je koncept endoskopske sonografije u ginekologiji uveden 1967. godine. Kratochwil i sar. su endovaginalnom tehnikom u A modu pokazali srčanu akciju ploda gestacijske starosti 46 dana amenoreje.

Glavni pristup u evaluaciji ovarijalnih lezija jeste primena ultrazvučnih tehnika, kao što su: transabdominalna i transvaginalna (siva) morfološka sonografija, 3-D sonografija, ultrazvučni sistem bodovanja prema Sasson-u ili Lerner-u, Dopler ultrazvučni pregledi u boji (*engl. color-flow and pulsed Doppler ultrasound examination*), 4 kompjuterizovana tomografija (*engl. 4 computed tomography*), magnetna rezonanca i PET (*engl. positron emission tomography*) tomografija.

Ultrasonografija je vrlo senzitivna metoda za detekciju adneksalnih anomalija i rutinski se koristi za pregled pacijenata sa različitim ginekološkim problemima. Iako je danas primena ultrazvuka nezamenljiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi, nedovoljna efikasnost u diskriminaciji benignih od malignih lezija ili ekonomsaka neipslativost za svakodnevnu upotrebu kod specijalizovanih uređaja, su među glavnim limitirajućim faktorima ove metode (Kurjak i sar., 1991; Weiner i sar., 1992). Takođe još jedan od važnih faktora koji utiče na efikasnost prilikom primene ultrazvuka jeste subjektivnost, imajući u vidu da u otkrivanju prave prirode tumora u mnogome zavisi od veštine i iskustva sonografiste (Yazbek i sar., 2008).

Ultrazvukom se mogu dijagnostikovati tri velike grupe tumora ovarijuma: cistične, solidne i mešovite sa predominacijom jedne ili druge vrste tkiva. Ultrazvučne karakteristike jednostavne ciste su: okrugli oblik, jasna ograničenost, anehogen sadržaj zbog odsutnosti solidnih elemenata i fenomen posteriorne akustične akcentuacije zbog neometanog prodiranja ultrazvučnih talasa kroz tečnost. Ultrazvukom se ne mogu međusobno diferencirati pojedine vrste tečnosti. Pahuljasti odjeci u cisti mogu ponekad navesti sonografičara na zaključak da se radi o gušćem sadržaju (krv, gnoj, mucin, loj). Obrnuto, anehogenost ne isključuje prisustvo gušćeg sadržaja, npr. krvi. Retko se nailazi na nivoe među različitim tečnostima koji nastaju kada se gušći deo tečnosti odvoji od ređeg (apsces, endometrioza). U jednostavnoj cisti nema pregrada, a ukoliko

su i prisutne one su nežne i tanke. Ovom opisu odgovara većina benignih cista ovarijuma, mada se i među njima može naći 2% karcinoma (Crayford i sar., 2000; Ekerhovd i sar., 2001). Postojanje masa većih od 5 cm koje sadrže neregularnu solidnu komponentu, ili se pak uočava i postojanje slobodne tečnosti u značajnoj količini (preko 20 ml) ukazuje na neophodnost primene hirurškog zahvata. Mase koje su cistične i manje od 4 – 5 cm mogu sonografski da se prate nekoliko meseci kako bi se uočile promene u veličini ciste. Informacije generisane sonografskim pregledom uglavnom se koriste u svrhu odlučivanja o potrebi i vrsti hirurškog zahvata, dok su senzitivnost i specifičnost ove metode u dijagnostikovanju karcinoma jajnika nedovoljne.

1.3.1.1. Transvaginalna ultrasonografija

Primena transvaginalne ultrazvučne sonde u kliničkoj praksi pokazala se mnogo efikasnijom u poređenju sa ranijim transabdominalnim pregledom. Jedan od glavnih razloga sve veće primene ove dijagnostičke procedure je značajno bolji kvalitet prikaza karlične anatomije u poređenju sa transabdominalnim metodom. Bolja rezolucija dobijene slike je moguća upravo zbog primene znatno viših frekvencija ultrazvuka, koje se kreću u opsegu 5 i 10 MHz za razliku od transabdominalne tehnike koja ima maksimalnu frekvenciju 3 – 3,5 MHz. S obzirom da su bitne anatomske strukture udaljene od vaginalnog forniksa oko 9 cm, upotreba visokofrekventnih sondi znatno poboljšava aksijalnu rezoluciju za 30 – 40% u odnosu na transabdominalnu sondu. Pored toga, takođe su poboljšani i lateralna rezolucija, kao i fokusiranje, što sve zajedno doprinosi povećanju tačnosti metode, kao i smanjenju subjektivnog uticaja osobe koja vrši pregled na rezultat pregleda.

1.3.2. Biomarkeri u dijagnostici karcinoma jajnika

Drugi važan pristup za inicijalnu procenu neobjašnjivih stomačnih simptoma ili adneksalnih masa kod žena predstavlja određivanje tumor markera (5,6). Određivanje biomarkera je efikasan i relativno neinvazivan pristup za rano otkrivanje, dijagnozu i praćenje stanja raznih bolesti, uključujući i karcinom jajnika. Biomarkeri predstavljaju kvantitativnu karakteristiku koja se objektivno meri, i koriste se kao indikator normalnog biološkog procesa, patogenih procesa, ili farmakološkog odgovora na terapiju. Biomarkeri malignih promena ili tumor marki mogu biti u različitim formama,

kao što su: proteini, metaboliti, informacione ribonukleinske kiseline, promene na dezoksiribonukleinskim kiselinama, kao i procesi angiogeneze, proliferacije i apoptoze (Majkić-Singh 26; Hayes i sar., 1996). Ipak, najčešće korišćeni tumor markeri su proteini, poput enzima, glikoproteina, onkofetalni antigeni i receptori. Tumorski markeri mogu se detektovati u različitim telesnim tečnostima i tkivima, koji su često produkti samog tumora, a takođe se mogu detektovati i u drugim tkivima kao odgovor na prisustvo karcinoma ili nekih zapaljenskih procesa. Biomarkeri se klasifikuju kao dijagnostički, prognostički, ili prediktivni, i primenjuju se kako u otkrivanju bolesti, tako i u identifikovanju određene vrste karcinoma. Merenje nivoa tumorskih markera može se koristiti za skrining stanovništva, diferencijalnu dijagnozu kod simptomatskih pacijenata, kliničku procenu stadijuma karcinoma, praćenje progresije bolesti, kao i odgovora na terapiju (Majkić-Singh 26; Hayes i sar., 1996). Pored toga što je primena tumor markera široko rasprostranjena i otkrivaju se novi tumor markeri, trenutno ne postoji pouzdan tumorski marker sa visokom osetljivošću i specifičnošću za karcinom jajnika.

Prema kriterijumima Svetske zdravstvene organizacije da bi se određeni biomarker mogao koristiti kao skrining test mora da ispunjava sledeće kriterijume (Gentry-Maharaj i Menon 2012):

1. Da postoji statistički značajna smrtnosti i učestalost u populaciji za ciljnu bolest,
2. Da je progresija bolesti dobro okarakterisana,
3. Da rani tretman bolesti u ranom stadijum daje dobre ishode,
4. Da skrining testa bude javno prihvatljiv,
5. Da efikasnost i mogućnost lečenja uznapredovalih stadijuma bolesti bude dostupna svim osobama,
6. Odgovarajući tretman i dijagnostički sadržaj,
7. Da pravni aspekti tačno nalažu ko može biti podvrgnut tretmanu,
8. Da je skrining ekonomski isplativ,
9. Da postoji visoka pozitivna i negativna prediktivna vrednost, osetljivost i specifičnost za dati tumor marker.

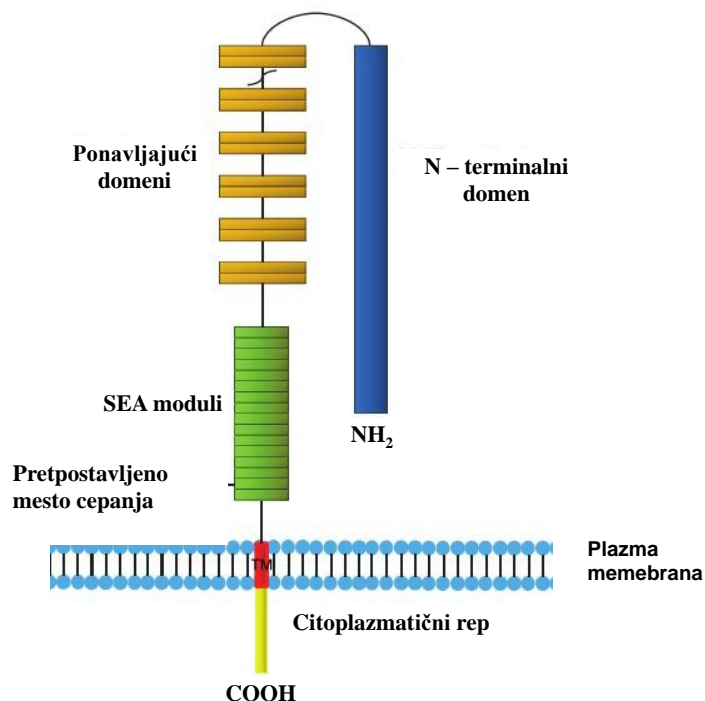
U fiziološki uslovima različiti proteini su prisutni u biološkim tečnostima u određenim koncentracijama. U patofiziološkim uslovima, koncentracije proteina mogu

biti povećane kao posledica različitih procesa, kao što su: prekomerna ekspresija gena, angiogeneza, apoptoza ćelija i tkiva, kao i povećano izlučivanje proteina. Povećanje koncentracije proteina može biti i posledica povećanja ekspresije gena ili pak amplifikacije gena za određeni protein, epigenetskih modifikacija, kao što je metilacija DNK, kao i povećanja transkripcije usled neravnoteže između represora i aktivatora gena. Invazija tumorskog tkiva može dovesti do oslobađanja proteina u intersticijalnu tečnost, koji potom putem limfnog sistema dospevaju u cirkulaciju. Identifikacija tumor markera je uglavnom otežana usled male koncentracije u serumu i biološkim tečnosti. Stoga je za njihovo određivanje potrebno korišćenje specifičnih imunoloških reagenasa, tj. visoko osetljive ELISA (*engl. Enzyme Linked Immunosorbent Assay*) metode. Danas, klinički prihvaćen biomarker za karcinom jajnika je CA 125 (Bast 2003; Duffy i sar., 2005). Skoro 85% uznapredovanih karcinoma jajnika može biti dijagnostikovano merenjem nivoa CA 125 u serumu bolesnica (Jacobs i Bast 1989; Bast i sar., 1998; Duffy i sar., 2005).

1.3.2.1. CA 125

Karbohidratni antigen 125 je najčešće korišćen i klinički prihvaćen serumski marker karcinoma jajnika (Duffy i sar., 2005). Iako CA 125 predstavlja najpouzdaniji tumor marker karcinoma jajnika koji je otkriven do danas, njegov najveći nedostatak je veliki broj lažno pozitivnih rezultata, kao i njegova niska senzitivnost i specifičnost u predikciji karcinoma jajnika, posebno u ranim fazama ove bolesti (Duffy i sar., 2005; Rancourt i sar., 2012). Zbog toga CA 125 se koristi u kombinaciji sa drugim metodama kao što su: ultrasonografska dijagnostika, biopsija i predikcioni testovi. CA 125 je glikoprotein velike molekulske težine i nepoznate funkcije, koji se sastoji od velike vanćelijske visoko glikozilovane subjedinice koju čine ponavljajući domeni (*engl. tandem repeat domains*) i N-terminalni domen i manje subjedinice koju čine SEA domeni, transmembranski domen i citoplazmatični rep (Slika 6). CA 125 je inicijalno otkriven radioimunoesejom kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom karcinoma jajnika (Bast i sar., 1983). Kod adultnih žena CA 125 se eksprimira u mezotelijalnim ćelijama pleure, perikardijuma i peritoneuma i epitelu endometrijuma i endocerviksa, dok epitelijum jajnika u fiziološkim uslovima ne eksprimira CA 125 (Strigini i sar., 1996; Park i sar., 2011). Iako je senzitivnost CA 125 u predikciji uznapredovalog stanja

karcinoma jajnika čak 90 %, u prvoj fazi karcinoma jajnika ona iznosi 50%, pa se upravo zbog toga njegova klinička upotreba za rano otkrivanje karcinoma jajnika veoma limitirana (Jacobs i Bast 1989; Skates i sar., 2011; Dodge i sar., 2012). Koncentracija CA 125 u sreumu značajno je povećana i kod malignih promena drugih tkiva kao što su: karcinomi materice, debelog creva, želuca, itd (Jacobs i Bast 1989). Takođe, koncentracija CA 125 može biti povećan u serumu usled različitih benignih ginekoloških promena poput ovarijalnih cisti, endometrioze, infekcije, perikarditisa, ciroze i nekroze jetre, kao i tokom različitih fizioloških stanja, kao što je trudnoća, ili u različitim fazama menstrualnog ciklusa, što sve zajedno smanjuje njegovu specifičnost (Duffy i sar., 2005; Skates i sar., 2011). Na osnovu brojnih literaturnih podataka ukoliko je koncentracija CA 125 u serumu veća od 35 U/mL, ta koncentracija se smatra povišenom u odnosu na normalne fiziološke vrednosti (Duffy i sar., 2005; Skates i sar., 2011). Pored svih navedenih ograničenja u korišćenju CA 125, on kao marker ipak može otkriti prisustvo karcinoma jajnika pre nastajanja njegovih simptoma (Jacobs i sar., 1988; Jacobs i Bast 1989). CA 125 ima značajnu ulogu u prognozi bolesti, jer se njegova koncentracija u serumu smanjuje tokom povlačenja tumora i obrnuto koncentracija se povećava sa progresijom tumora u 74% do 95% slučajeva (Jacobs i Bast 1989; Bast i sar., 1998; Duffy i sar., 2005).



Slika 6. Građa CA 125. Na slici je prikazan topološki raspored domena u odnosu na ćelijsku membranu. CA 125 se sastoji od velike vanćelijske visoko glikozilovane subjedinice koju čine ponavljajući domeni (*engl. tandem repeat domains*) i N-terminalni domen i manje subjedinice koju čine SEA domeni, transmembranski domen i citoplazmatični rep. Preuzeto i modificirano iz (Rancourt i sar., 2012).

1.3.2.2. HE4

Drugi važan tumor marker koji pokazuje klinički značaj u dijagnostikovanju karcinoma jajnika je HE4 (Hellstrom i sar., 2003; Drapkin i sar., 2005). HE4 pripada porodici WFDC proteina (*engl. whey acidic four disulfide core domain*), koji poseduju četiri disulfidne veze u središtu proteina i imaju ulogu inhibitora proteaza (Kirchhoff 1998). HE4 je prvi put identifikovan u 1991. godine, u distalnom epitelu epididimisa, kao inhibitor proteaza uključenih u maturaciju sperme (Kirchhoff i sar., 1991). Po hemijskoj prirodi HE4 je sekretorni glikoprotein veličine 13 kD, koji se sastoji od jednog visoko glikozilovanog peptidnog lanca sa dva WFDC domena (Hellstrom i sar., 2003).

Značaj HE4 tumor markera u ginekološkoj onkologiji je u tome što se on ekspresira samo u epitelu respiratornih i reproduktivnih organa, kao i u tkivu karcinoma jajnika (Drapkin i sar., 2005; Galgano i sar., 2006). Imajući u vidu da je u početnim istraživanjima HE4 pokazivao veći stepen osetljivosti i manji procenat lažno pozitivnih

rezultata, posebno u slučajevima benignih tumorima jajnika u poređenju sa tumor markerom CA 125, ovaj protein je prihvaćen kao tumorski marker u dijagnostici karcinoma jajnika (Rein i sar., 2011). Ekspresija HE4 je povećana u podgrupi seroznih i endometrioidnih karcinoma jajnika u poređenju sa drugim tipove karcinoma jajnika (Hellstrom i sar., 2003; Galgano i sar., 2006). Naknadno je utvrđeno da na ekspresiju HE4 mogu uticati različiti faktori. Tako je pokazano da koncentracija HE4 u serumu može biti povišena kod starijih žena, naročito u menopauzi, kao i kod pušača u populaciji zdravih osoba. Sa godinama dolazi do značajnijeg porasta vrednosti HE4. Takođe, pokazano je da na nivo HE4 u serumu ne utiču: vreme uzorkovanja, fizička aktivnost, dijeta i sezonski faktori. Visoke koncentracije HE4 se uglavnom javljaju u slučajevima epitelnog karcinoma jajnika i endometrijalnog karcinoma, ali je retko povišen kod žena sa benignim promenama poput endometrioze (Galgano i sar., 2006; Li i sar., 2009). Rezultati meta analize su pokazali identičnu senzitivnost HE4 i CA 125 od 79% u diferencijaciji karcinoma jajnika u odnosu na benigne tumore jajnika, dok je specifičnost HE4 (93%) znatno veću u poređenju sa CA 125 (78%). Takođe je pozitivna prediktivna vrednost HE4 značajno veća u poređenju sa CA125, dok je negativna prediktivna vrednost oba markera slična i nešto niža. U studiji Holcomb i sar. (Holcomb i sar., 2011) pokazano je da HE4 ima značajno bolju specifičnost u poređenju sa CA125 u diferencijaciji benignih i malignih adneksalnih masa kod premenopauzalnih žena. Takođe su Moor i sar. pokazali značajno veću specifičnost HE4 u poređenju sa CA125 kod pacijentkinja sa endometriozom (Moore i sar., 2012). U studiji Hellstrom i sar. u kojoj su bili uključene pacijentkinje sa karcinomom jajnika, pacijentkinje sa benignim promenama na jajniku i zdrave kontrole, pokazano da se na osnovu koncentracije HE4 u serumu može predvideti postojanje karcinoma jajnika sa senzitivnošću od 67% i specifičnosti od 96% (Hellstrom i sar., 2003). Pored toga što je koncentracija HE4 u serumu pacijenata sa karcinomom jajnika povećana, HE4 u kliničkom dijagnostikovanju nije dovoljno efikasan za rano otkrivanje karcinoma jajnika u poređenju sa primenom CA 125. Danas se određivanje koncentracije HE4 uglavnom koristi u kombinaciji sa vrednostima tumor markera CA 125 u vidu algoritma ROMA.

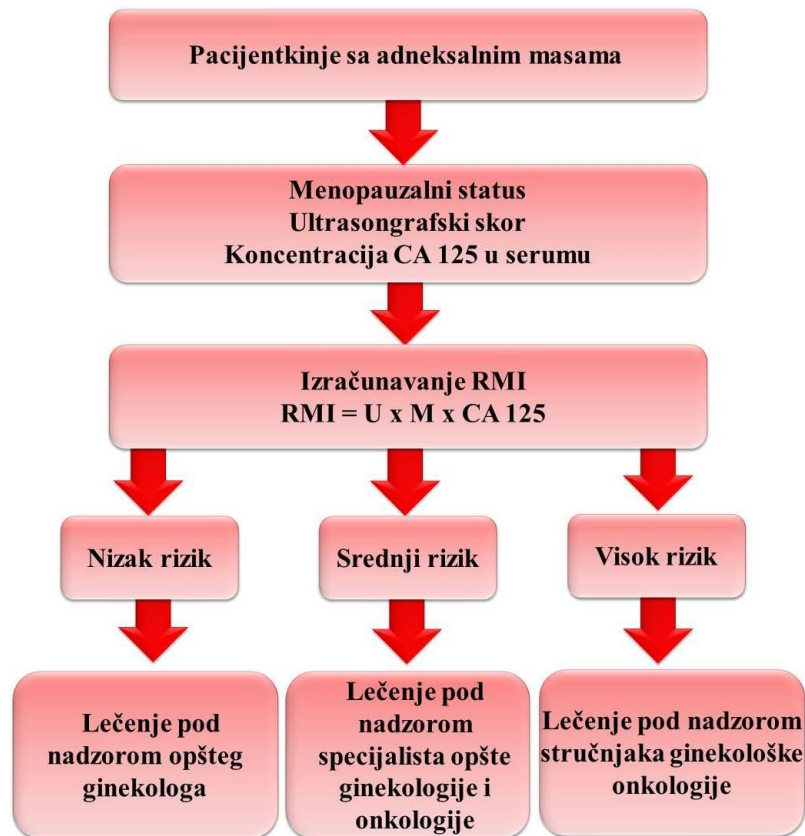
1.3.3. Predikcioni testovi

Imajući u vidu da je većina adneksalnih masa benigne prirode, veoma je važno preoperativno utvrditi o kom tipu tumora se radi, kako bi se pacijentkinje sa visokim rizikom za karcinom jajnika omogućilo što kvalitetnije lečenje. Kako bi se odabrao najbolji pristup u predikciji prirode adneksalnih tumora razvijeni su različiti dijagnostički testovi poput RMI i ROMA.

1.3.3.1. RMI

U cilju unapređenja preoperativne procene adneksalnih masa kreiran je RMI koji kombinuje menopauzalni status, ultrasonografski skor i koncentraciju CA 125 u serumu (Slika 7). Jakobs i sar. su prvi kreirali RMI sa osnovnim ciljem da se pacijentkinje sa invazivnim malignim promenama jajnika upućuju u visoko specijalizovane ginekološko-onkološke centre, kako bi se povećale njihove šanse za preživljavanje (Jacobs i sar., 1990). RMI je jednostavan sistem bodovanja, relativno ekonomičan koji je lako primenljiv u kliničkim uslovima, što ga čini mnogo prihvatljivijim u poređenju sa drugim skupim i komplikovanim metodama (Jacobs i sar., 1990; Enakpene i sar., 2009). Do danas su razvijene još tri modifikovane verzije RMI. Tako su Tingulstad i sar. su dva puta modifikovali RMI, prvo 1996. godine razvijen je RMI II, a potom 1999. godine RMI III (Tingulstad i sar., 1996; Tingulstad i sar., 1999), dok je relativno skoro predstavljena i četvrta verzija RMI IV od strane Yamamoto i sar. koja uključuje i dodatni parametar a to je veličina tumora (Yamamoto i sar., 2009). Osnovna razlika između različitih varijanti RMI je različito bodovanje ultrasonografskog nalaza i menopauzalnog statusa. Različite verzije RMI su bile validirane u retrospektivnim i prospektivnim kliničkim studijama, a dobijeni rezultati ukazuju da svaka verzija RMI ima određene prednosti, dok se vrednost RMI od 200 pokazala kao najbolja granična vrednost u diskriminaciji između benignih i malignih tumora jajnika (Aslam i sar., 2000; Manjunath i sar., 2001; Bouzari i sar., 2011; Yenen i sar., 2012; Abdulrahman i sar., 2014). Na osnovu dobijenih vrednosti RMI u preoperativnom postupku predviđa se rizik od malignih tendencija jajnika tako da se pacijentkinje svrstavaju u grupu sa malim, srednjim i visokim rizikom od maligniteta 7. Ovo razvrstavanje u različite grupe rizika, svakako može doprineti boljim rezultatima, jer na taj način pacijentkinja sa visokim rizikom od karcinoma jajnika odmah se upućuju na dalje lečenje pod nadzorom

stručnjaka ginekološke onkologije, dok pacijentkinje sa malim i srednjim rizikom od maligniteta se dalje upućuju na lečenje pod nadzorom različitih specijalista opšte ginekologije ili onkologije.

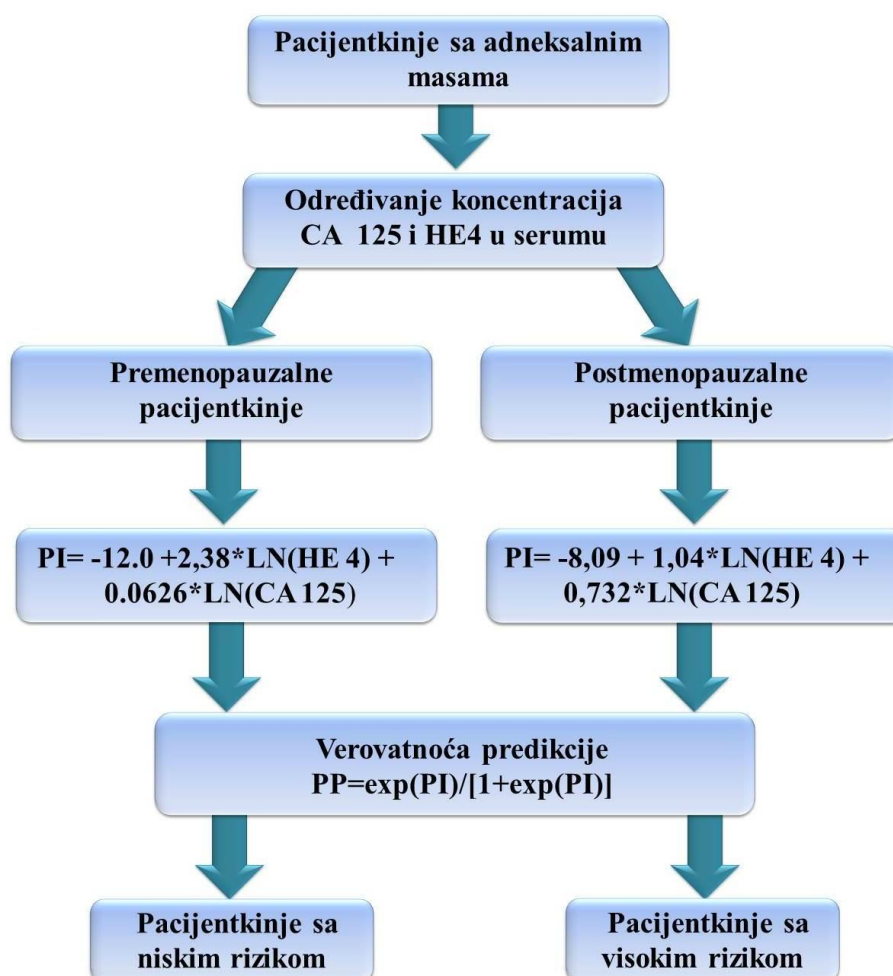


Slika 7. Korišćenje RMI za preoperativnu evaluaciju i dalju trijažu pacijentkinja prema grupama rizika.

Glavna prednost ove metode u poređenju sa ostalim pristupima kao što su primena kolor Doppler ultrazvuk, 3-D ultrazvuk, ili tumorskih markera, jeste da je RMI pouzdaniji metod, manje je zavisano od spretnosti ginekologa i može se lako primeniti u manje specijalizovanim ustanovama (Kurjak i sar., 1991; Weiner i sar., 1992). Međutim iako se RMI pokazao kao pouzdan metod u predikciji malignih promena jajnika, lažno pozitivni i lažno negativni rezultati ukazuju na značaj ispitivanja validnosti primene RMI.

1.3.3.2. ROMA

Ispitujući nove pristupe u predikciji malignih promena jajnika, Moor i sar. su kreirali predikcioni indeks ROMA, odnosno algoritam koji kombinuje preoperativne koncentracije CA 125 i HE4 u serumu sa menopauzalnim statusom (Moore i sar., 2009). Vrednost ROMA određuje se različito za premenopauzalne i postmenopauzalne pacijentkinje, a na osnovu dobijenih vrednosti pacijentkinje se svrstavaju u grupu sa niskim i visokim rizikom od karcinoma jajnika (Slika 8.).



Slika 8. Princip korišćenja ROMA. Preuzeto i modifikovano iz (Chudecka-Glaz 2015).

Rezultati studije Moor i sar. su pokazali da je ROMA u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja ima senzitivnost 92,3 %, a specifičnost 75,0 %, dok je kod premenopauzalnih pacijentkinja dobijena senzitivnost 76,5%, a specifičnost 74,8% 109, kao i da je mnogo efikasniji u predikciji epitelnog karcinoma jajnika u poređenju sa

vrednostima oba tumor markera kada se koriste samostalno (Moore i sar., 2009). Munoz i sar. su određivali dijagnostički značaj CA 125, HE4 i ROMA indexa u diferencijaciji malignih od benignih promena jajnika i pokazali da je ROMA index imao najbolju senzitivnost (93,1%), specifičnost (90,7%), i pozitivnu prediktivnu vrednost (10,01) u ukupnoj ispitivanoj grupi (Ortiz-Munoz i sar., 2014). Meta analiza sprovedena od strane Wang i sar. (Wang i sar., 2014) je pokazala da ROMA index ima veću senzitivnost od HE4 i CA125, dok je HE4 imao najveću specifičnost u diferencijalnoj dijagnozi. Isti autori zaključuju da su CA125 i ROMA index od značaja za dijagnostiku karcinoma jajnika u populaciji postmenopauzalnih žena, dok je HE4 bolji za dijagnostikovanje kod premenopauzalnih pacijentkinja. Takođe, Gizzo i sar. (Gizzo i sar., 2014) predlažu da se određivanje vrednosti HE4 u serumu i ROMA indexa koristi kao deo rutinske preoperativne dijagnostike “borderline“ tumora jajnika. Iako su brojne publikacije potvrdile korisnost regresionog modela ROMA (Bandiera i sar., 2011; Kim i sar., 2011; Lenhard i sar., 2011; Ruggeri i sar., 2011; Kadija i sar., 2012; Kalapotharakos i sar., 2012; Chan i sar., 2013; Li i sar., 2013; Yang i sar., 2013; Ortiz-Munoz i sar., 2014; Wang i sar., 2014), druge studije koje su koristile različite algoritme to nisu pokazale (Kaijser i sar., 2013a; Kaijser i sar., 2013b; Kaijser i sar., 2013c; Kaijser i sar., 2014; Van Gorp i sar., 2011; Kobayashi i sar., 2012; Van Gorp i sar., 2012), što ukazuje da buduće studije moraju dodatno da ispituju efikasnost primene ove metode. Cut-off vrednost ROMA testa zavisi od laboratorijske metode određivanja tumor markera, hormonskog statusa i različit je za pre i postmenopauzalne žene (Tabela 1).

| | Pre menopuze | | Posle menopauze | |
|---------------------------------------|--------------|-------------|-----------------|-------------|
| | Nizak rizik | Visok rizik | Nizak rizik | Visok rizik |
| Elecsys HE4 + Elecsys CA 125 | 11,4 | ≥ 11,4 | 29,9 | ≥ 29,9 |
| HE4 EIA + ARCHITECT II CA 125 | 13,1 | ≥ 13,1 | 27,7 | ≥ 27,7 |
| HE4 ARCHITECT + CanAg CA 125 | 12,5 | ≥ 12,5 | 14,4 | ≥ 14,4 |
| HE4 ARCHITECT + ARCHITECT II CA125 | 7,4 | ≥ 7,4 | 25,3 | ≥ 25,3 |

Tabela 1. Interpretacija rezultata ROMA zavisno od korišćenja dijagnostičkih kitova. Preuzeto i modifikovano iz (Chudecka-Glaz 2015).

ROMA test je odobren od strane FDA 2012. godine i namenjen je pacijentkinjama koje ispunjavaju sledeće kriterijume: da su starije od 18 godina, prisustvo lezija okarakterisanih za operaciju, konačna interpretacija rezultata ROMA mora biti upoređena sa kliničkim ispitivanjima i rezultatima nezavisnih radioloških ispitivanja, ROMA ne sme biti korišćen kao nezavisan skrining test kod trudnica, pacijentkinja lečenih od neoplazije i tokom hemoterapije i prisustvu reumatoidnih faktora u koncentraciji većoj od 250 IU/mL u serumu, jer mogu uticati na vrednost ROMA.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U okviru ove doktorske disertacije postavljeni su sledeći ciljevi:

1. Utvrditi validnost RMI u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi.
2. Utvrditi da li postoji povezanost RMI i ROMA kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi.
3. Utvrditi validnost RMI u zavisnosti od menopauzalnog statusa pacijentkinja.
4. Utvrditi validnost pojedinačnih komponenti predikcionih testova u zavisnosti od menopauzalnog statusa pacijentkinja.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Protokol

Istraživanja u okviru ove doktorske disertacije obavljena su po tipu studije preseka u Ginekološko akušerskoj klinici „Narodni front“ u periodu jul – decembar 2015. godine. Sve pacijentkinje koje su uključene u studiju su dale pisani pristanak za učešće u istraživanju. Iz studije su isključene pacijentkinje sa sledećim tipovima promena: adneksalni tumori inflamatornog porekla, sumanja na primarni malignitet čija lokalizacija nije vezana za reproduktivne organe, proste ciste jajnika promera manjeg od 5 cm.

U studiju su uključene 153 pacijentkinje koje su bile podvrgnute operativnom lečenju (laparotomija, laparoskopija) tumora adneksalnih masa. Svim pacijentkinjama je urađena detaljna anamneza (godine starosti, trajanje menopauze, paritet, simptomatologija, korišćenje oralnih kontraceptiva ili hormonske supstitucije). Pacijentkinje kod kojih je prošlo 12 meseci od poslednje menstruacije i žene starije od 50 godina kod kojih je urađena histerektomija smatralo se da su u menopauzi. Svim pacijentkinjama preoperativno je urađen transvaginalni ultrasonografski pregled na odeljenju ultrazvučne dijagnostike i određene su koncentracije CA 125 i HE 4 u serumu. U cilju postavljanja konačne dijagnoze i određivanja stadijuma bolesti odstranjeni adneksalni tumori su analizirani histopatološki. Histopatološka analiza obavljena je na odeljenju histopatologije GAK „Narodni front“, a dobijeni nalaz je bio okarakterisan kao benignan, graničan ili malignan.

3.2. Ultrasonografski pregled pacijentkinja

Preoperativni ultrazvučni pregled organa male karlice pacijentkinja rađen je u litotomnom položaju sa praznom bešikom, korišćenjem aparata GA Voluson Pro 730, kolor Dopler transvaginalana sonda 5 do 7,5 MHz. Merena je veličina svakog tumora u

tri dimenzije (longitudinalnoj, sagitalnoj i transverzalnoj). Takođe je određivan volumen ovarijalnog tumora, kao i ultrasonografski skor u okviru indeksa malignosti. Komponente ultrasonografskog skora su bile: multilokularnost, prisustvo solidnih promena, bilateralnost, prisustvo ascita, ekstraovarijalne metastaze. Ultrasonografski skor je iznosio 0 u slučajevima ukoliko nije bila prisutna ni jedna komponenta skora, 1 ukoliko je bila prisutna samo jedna komponenta, a skor 3 ukoliko su detektovane dve ili više komponenti.

3.3. Određivanje koncentracije CA 125 i HE 4 u serumu pacijentkinja

Koncentracija CA 125 i HE 4 u serumu pacijentkinja određivana je ARCHITECT CA 125II i ARCHITECT HE4 esejom (Abbott Diagnostics, Abbott Park, IL). Princip metode zasniva se na kvantitativnom određivanju CA 125 i HE 4 antigena hemiluminiscentnim imunoesejom (*engl. Chemiluminescent Microparticle ImmunoAssay, CMLA*), korišćenjem kompleta reagenasa u automatskom analizatoru, prema uputstvu proizvođača.

Koncentracija CA 125 u serumu je određivana vezivanjem i izdvajanjem CA 125 antigena iz uzorka na anti-CA 125 mikročesticama, kojim se potom dodavan M11 konjugat obeležen akridinijumom. Nagrađeni kompleks je zatim tretiran vodonik peroksidom i natrijum hidroksidom, što je uzrokovalo nastajanje hemiluminiscentne reakcije koja se meri u relativnim jedinicama svetlosti i direktno je proporcionalna količini CA 125 antigena u uzorku. Koncentracija CA 125 izražavana je u U/ml.

Koncentracija HE 4 u serumu je određivana vezivanjem i izdvajanjem HE 4 antigena iz uzorka na 2 H5 anti-HE 4 mikročesticama, kojim je potom dodavan 3D8 anti-HE 4 konjugat obeležen akridinijumom. Nagrađeni kompleks je zatim tretiran vodonik peroksidom i natrijum hidroksidom, što je uzrokovalo nastajanje hemiluminiscentne reakcije koja se meri u relativnim jedinicama svetlosti i direktno je proporcionalna količini HE 4 antigena u uzorku. Koncentracija HE 4 izražavana je u pmol/l.

3.4. Izračunavanje RMI

Indeks malignosti, RMI je prvi predikcioni model koji koristi sonografske, kliničke i biohemijske podatke za preoperacionu diferencijaciju benignih i malignih

tumora adneksalnih masa. RMI je izračunavan korišćenjem originalne formule (Jacobs i sar., 1990):

$$RMI = U \times M \times CA\ 125$$

U – predstavlja ultrasonografski skor, koji može imati vrednost 0 ukoliko nije prisutna ni jedna komponenta skora, 1 ukoliko je prisutna samo jedna komponenta skora, odnosno skor 3 ukoliko se detektuju dve ili više komponenti.

M - predstavlja menopauzalni status pacijentkinja i može biti: M = 1 – premenopauzalni period, odnosno M = 3 postmenopauzalni period.

CA 125 – predstavlja koncentraciju tumor markera u serumu pacijentkinja. Prema dobijenim vrednostima RMI pacijentkinje su podeljene u 3 grupe:

RMI ≤ 50 – nizak stepen indeksa malignosti

RMI 51 – 200 – srednji stepen indeksa malignosti

RMI > 200 – visok stepen indeksa malignosti

3.5. Izračunavanje ROMA

Logistički regresioni model tj. algoritma rizika ovarijalnog maligniteta (ROMA) predstavlja algoritam koji se dobija korišćenjem dobijenih pre operativnih vrednosti koncentracija CA 125 i HE 4. Na osnovu vrednosti ROMA izračunava se verovatnoća da pacijentkinja ima karcinom jajnika. Na osnovu dobijenih vrednosti ROMA pacijentkinje se svrstavaju u grupu sa niskim i visokim rizikom od karcinoma jajnika. Predikcioni rizik se na različit način računa za žene u pre i post menopauzi, prema sledećim formulama (Moore i sar., 2009):

Premenopauzalne pacijentkinje:

$$PI = -12.0 + 2.38 \cdot \ln(HE\ 4) + 0.0626 \cdot \ln(CA\ 125)$$

Postmenopauzalne pacijentkinje:

$$PI = -8.09 + 1.04 \cdot \ln(HE\ 4) + 0.732 \cdot \ln(CA\ 125)$$

Verovatnoća predikcije

$$PP = \frac{\exp(PI)}{1 + \exp(PI)}$$

3.6. Statistička obrada dobijenih podataka

Na osnovu učestalosti ovarijalnih neoplazmi u našoj populaciji za vrednost β od 20% i α 0,05, određena je dovoljna veličina uzorka od 153 ispitanice. U opisivanju

parametara ispitanica korišćene su standardne metode deskriptivne statistike (srednja vrednost, standardna devijacija, procentno predstavljanje). Procena normalnosti raspodele dobijenih podataka rađena je Kolmogorov-Smirnov testom. Zavisno od prirode varijabli (tip i raspodela) za procenu značajnosti razlike su korišćeni parametarski (t-test za dva nezavisna uzorka, jednofaktorska ANOVA) i neparametarski testovi (χ^2 test, Man-Vitni test). Međusobna povezanost varijabli je procenjivana parametarskom (Pirson) i neparametarskom (Spirman) korelacijom. Senzitivnost i specifičnost predikcionih modela i poređenje ovih vrednosti između različitih modela je sprovedeno analizom *ROC* krivulja. Za statističku obradu podataka korišćen je SPSS softverski paket, verzija 15.0 (SPSS Inc., Čikago, IL, USA), a rezultati su smatrani značajnim ukoliko je p-vrednost bila manja od 0,05 ($p < 0,05$).

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitivanih pacijentkinja

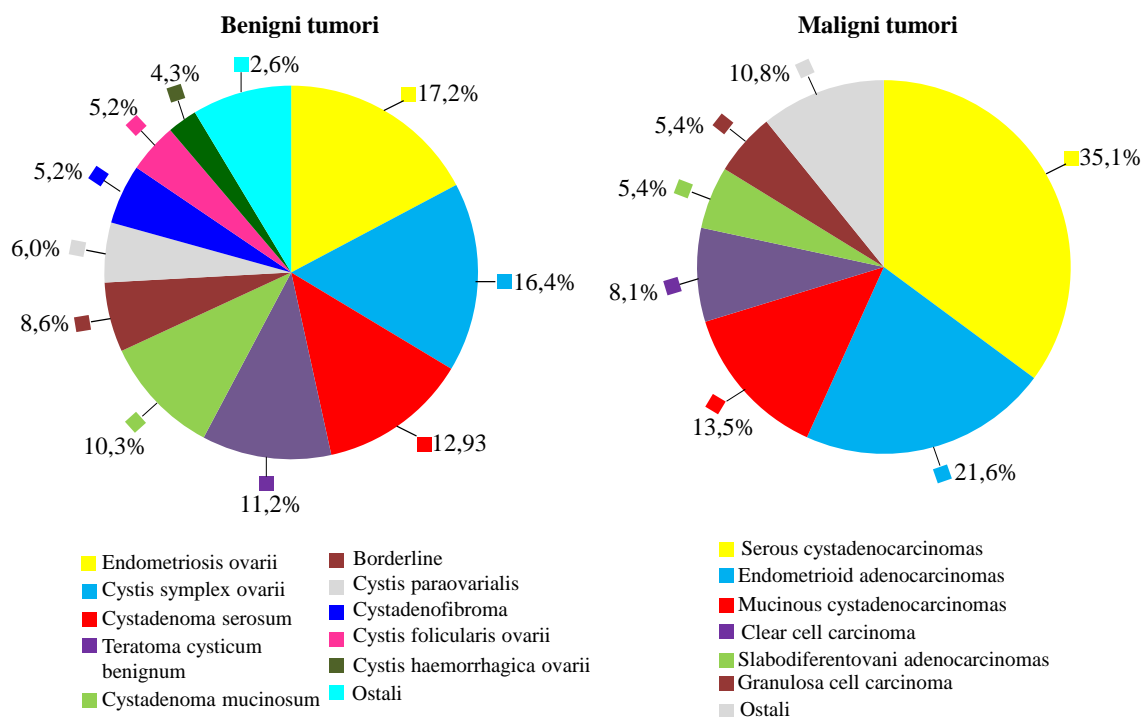
Na osnovu histopatoloških nalaza 116 (75,8 %) pacijentkinja je imalo benigne promene, dok je 37 (24,2 %) pacijentkinja imalo maligne promene jajnika. U Tabeli 2. su prikazani rezultati anamnestičkih parametara prema prisustvu benigne ili maligne promene. Uočena je statistički značajna razlika u prosečnoj starosti između ispitivanih grupa ($p < 0,001$), gde su pacijentkinje sa benignim promenama mlađe od pacijentkinje sa malignim promenama jajnika. Takođe, rezultati iz Tabele 2. ukazuju da su pacijentkinje koje su imale maligne tumore jajnika statistički značajno češće bile u postmenopauzi ($p < 0,001$) nego pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika, kao i da češće imaju malignu bolest u porodičnoj anamnezi, koja nije bila statistički značajna.

Tabela 2. Anamnestički podaci pacijenata

| Varijabla | Benigna promena | Maligna promena | p |
|---|-----------------|-----------------|---------|
| Starost (godine) ($\bar{X} \pm SD$) | 49 \pm 16 | 58 \pm 18 | 0,001* |
| Premenopauzalne pacijentkinje n (%) | 75 (82.4) | 16 (17.6) | 0,001** |
| Postmenopauzalne pacijentkinje n (%) | 41 (66.1) | 21 (33.9) | 0,001** |
| Malignitet u porodičnoj anamnezi n (%) | 14 (12) | 8 (22) | 0,275** |
| Malignitet u ličnoj anamnezi n (%) | 3 (3) | 3 (8) | 0,371** |

*t-test za dva nezavisna uzorka; ** χ^2 test

Rezultati prikazani na Slici 9. predstavljaju distribuciju benignih i malignih tumora jajnika kod ispitivanih pacijentkinja. Rezultati dobijeni nakon histopatološke analize uzoraka operisanih pacijentkinja ukazuju da su najčešći tipovi benignih tumora endometrioza i različiti tipovi cisti, dok su najčešći tipovi malignih tumora jajnika cistadenokarcinom seroznog i mucinoznog tipa, kao i endometrioidni adenokarcinom (Slika 9.).



Slika 9. Histopatološka dijagnoza kod operisanih pacijentkinja

4.2. Vrednosti dijagnostičkih parametara kod ispitivanih pacijentkinja

U Tabeli 3. su prikazani rezultati ultrazvučnog skora kod ispitivanih pacijentkinja. Pacijentkinje sa malignim promenama imale su statistički značajno češće ultrazvučni skor 3 u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih su detektovane benigne promene. Takođe, sve komponente UZ skora bile su značajno češće prisutne kod pacijentkinja sa malignim tumorima nego kod pacijentkinja sa benignim tumorima.

Tabela 3. Elementi ultrazvučnog skora kod ispitivanih pacijentkinja

| Varijabla | Benigna promena n (%) | Maligna promena n (%) | p* |
|-------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-----------|
| Bilateralna promena | 20 (14,7) | 19 (44,2) | <0,001 |
| Multilokularna promena | 42 (36,4) | 32 (97,7) | <0,001 |
| Prisutan ascites | 1 (0,7) | 8 (18,6) | <0,001 |
| Prisutne ekstraovarijalne metastaze | 0 (0,0) | 10 (23,3) | <0,001 |
| UZ skor 3 | 63 (54,3) | 30 (81,1) | <0,001 |

* χ^2 test

U Tabeli 4. su prikazani rezultati koncentracija CA 125 i HE 4 u serumu, kao i izračunate vrednosti RMI i ROMA kod ispitivanih grupa pacijentkinja. Dobijni rezultati pokazuju da su pacijentkinje sa malignim promenama imale značajno veće koncentracije tumor markera i vrednosti prediktivnih testova u poređenju sa pacijentkinjama sa benignim promenama.

Tabela 4. Koncentracije tumor markera i vrednosti prediktivnih testova kod ispitivanih pacijentkinja

| Varijabla | Benigna promena ($\bar{X} \pm SD$) | Maligna promena ($\bar{X} \pm SD$) | p |
|------------------|--|--|----------|
| CA 125 (U/ml) | 59 ± 70 | 124 ± 108 | <0,001* |
| HE 4 (pmol/l) | 50 ± 21 | 135 ± 188 | <0,001** |
| RMI | 132 ± 192 | 455 ± 365 | <0,001* |
| ROMA indeks | 12 ± 11 | 48 ± 35 | <0,001** |

*Mann-Whitney test; ** t-test za dva nezavisna uzorka

U Tabelama 5 i 6 su prikazane distribucije ispitivanih pacijentkinja u odnosu na koncentracije CA 125 i HE4. Prikazani rezultati pokazuju da su pacijentkinje kod kojih su izmerene povišene koncentracije CA 125 značajno češće imale maligne promene u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih su izmerene normalne koncentracije CA 125. Pacijentkinje koje su prema izmerenim koncentracijama tumor markera HE4, bile u

grupi visokog rizika značajno češće su imale maligne promene u poređenju sa pacijentkinjama koje su po izmerenim koncentracijama ovog markera pripadale grupi niskog rizika.

Tabela 5. Distribucija ispitivanih pacijentkinja po nivou rizika prema koncentraciji CA 125

| CA 125 | Benigna promena | Maligna promena |
|----------------------------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) |
| Nizak rizik (≤ 35 U/ml) | 71 (61,2) | 8 (21,6) |
| Visok rizik (>35 U/ml) | 45 (38,8) | 29 (78,4) |

$p < 0.001$; χ^2 test

Tabela 6. Distribucija ispitivanih pacijentkinja po nivou rizika prema koncentraciji HE4

| HE4 | Benigna promena | Maligna promena |
|------------------------------------|-----------------|-----------------|
| | n (%) | n (%) |
| Nizak rizik (≤ 70 pmol/l) | 89 (76,7) | 7 (18,9) |
| Visok rizik (>70 pmol/l) | 27 (77,4) | 30 (81,1) |

$p < 0.001$; χ^2 test

U Tabeli 7 su prikazane distribucije ispitivanih pacijentkinja u odnosu na vrednosti RMI. Pacijentkinje koje su imale vrednost RMI u kategoriji niskog rizika (≤ 25) značajno češće su imale benigne promene. U ispitivanoj populaciji samo jedna pacijentkinja je imala vrednost RMI ispod 25. Pacijentkinje koje su imale vrednost RMI u kategoriji visokog rizika (>200) značajno češće su imale maligne promene. Kod pacijentkinja koje su imale vrednost RMI u kategoriji srednjeg rizika (25 – 200) takođe je postojala razlika u učestalosti benignih i malignih promena.

Tabela 7. Distribucija ispitivanih pacijentkinja po nivou rizika prema vrednostima RMI

| RMI | Benigna promena n (%) | Maligna promena n (%) | Total n | p* |
|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|--------------------|-----------|
| Nizak rizik (≤ 25) | 31 (96.9) | 1 (3.1) | 32 | <0.001 |
| Srednji rizik (25 – 200) | 71 (89.9) | 8 (10.1) | 79 | <0.001 |
| Visok rizik (RMI >200) | 14 (33.3) | 28 (66.7) | 42 | <0.001 |
| Total | 116 | 37 | 153 | |

* χ^2 test

U Tabeli 8 su prikazane distribucije ispitivanih pacijentkinja u odnosu na vrednosti ROMA. Pacijentkinje koje su prema vrednostima ROMA indeksa bile u grupi visokog rizika značajno češće su imale maligne promene u poređenju sa pacijentkinjama koje su po vrednostima ovog indeksa pripadale grupi niskog rizika.

Tabela 8. Distribucija ispitivanih pacijentkinja po nivou rizika prema vrednostima ROMA indeksa

| ROMA | Benigna promena n (%) | Maligna promena n (%) |
|-------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Nizak rizik | 79 (68,1) | 8 (21,6) |
| Visok rizik | 37 (31,9) | 29 (78,4) |

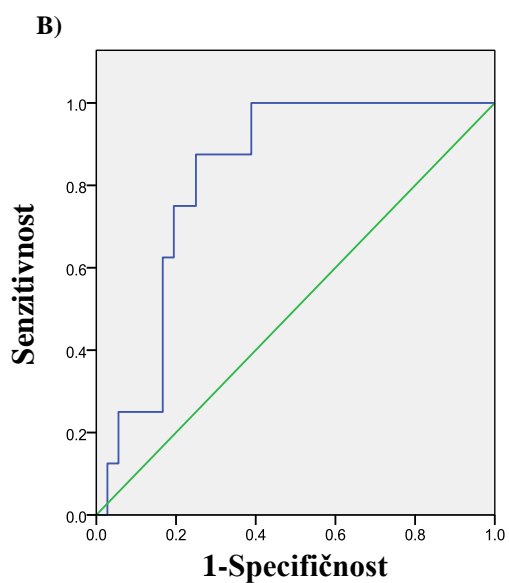
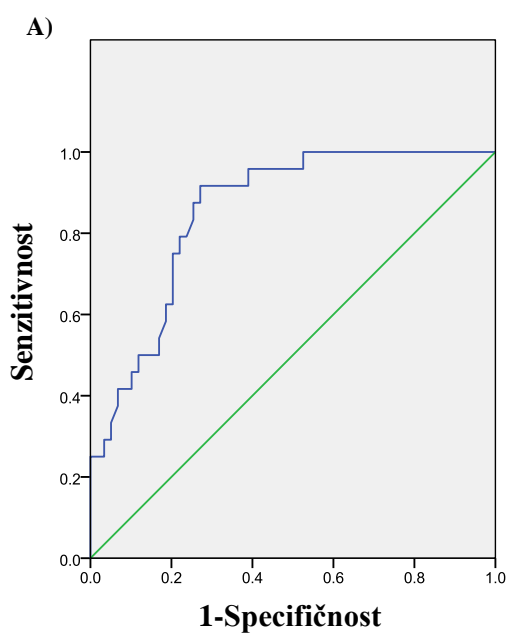
p=0.001; χ^2 test

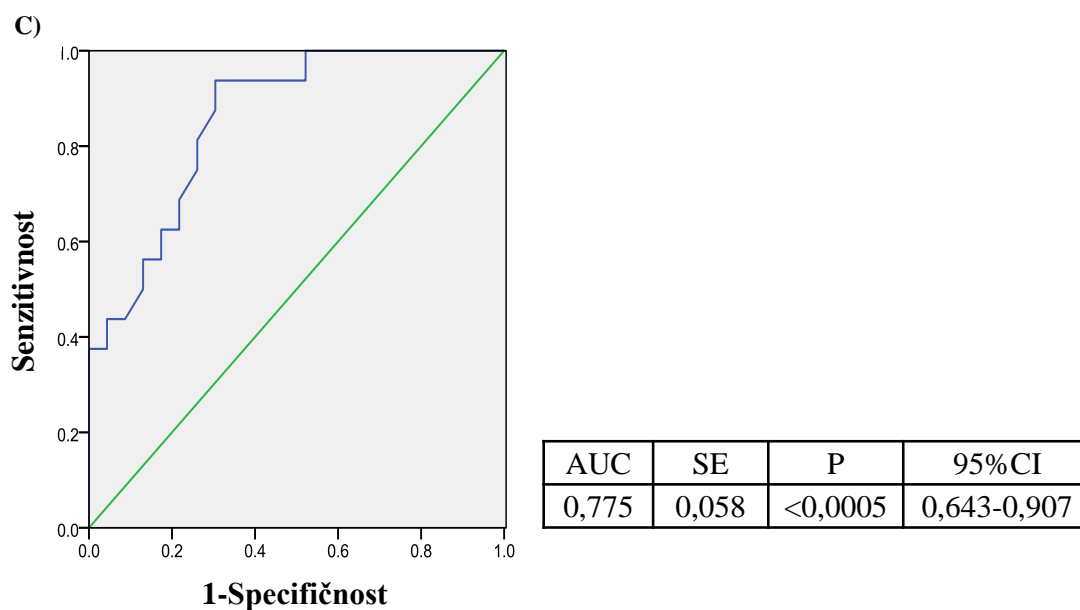
nizak rizik – premenopauza < 7,4, postmenopauza < 25,3

visok rizik – premenopauza \geq 7,4, postmenopauza \geq 25,3

4.3. Validnost dijagnostičkih metoda u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi

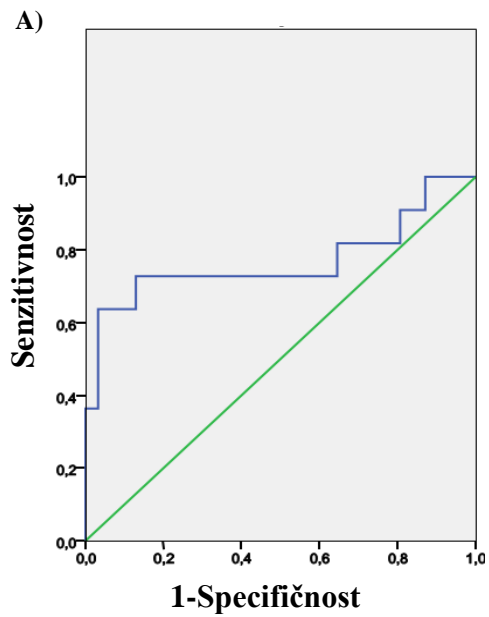
Na Slici 10. prikazane su rezultati validnosti CA 125 na osnovu ROC krivulje u ukupnom uzorku i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. CA 125 je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 75,5% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 73,6% premenopauzalnih i 77,5% postmenopauzalnih pacijentkinja.



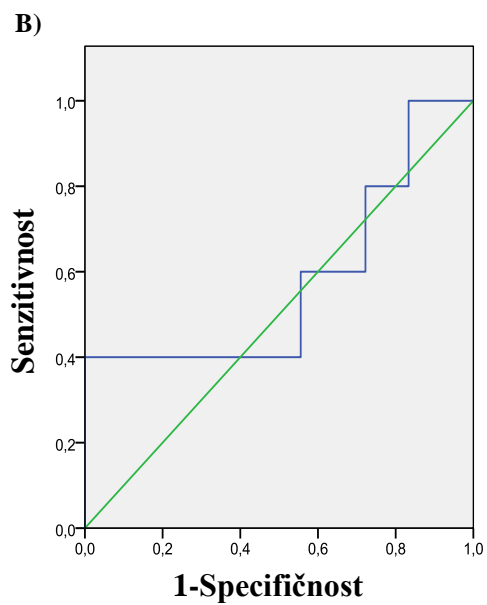


Slika 10. Senzitivnost i specifičnost CA 125 u predviđanju postojanja malignih neoplazmi jajnika. A) Ukupna populacija, B) premenopauzalne pacijentkinje, C) postmenopauzalne pacijentkinje; AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; 95%CI - 95% interval poverenja.

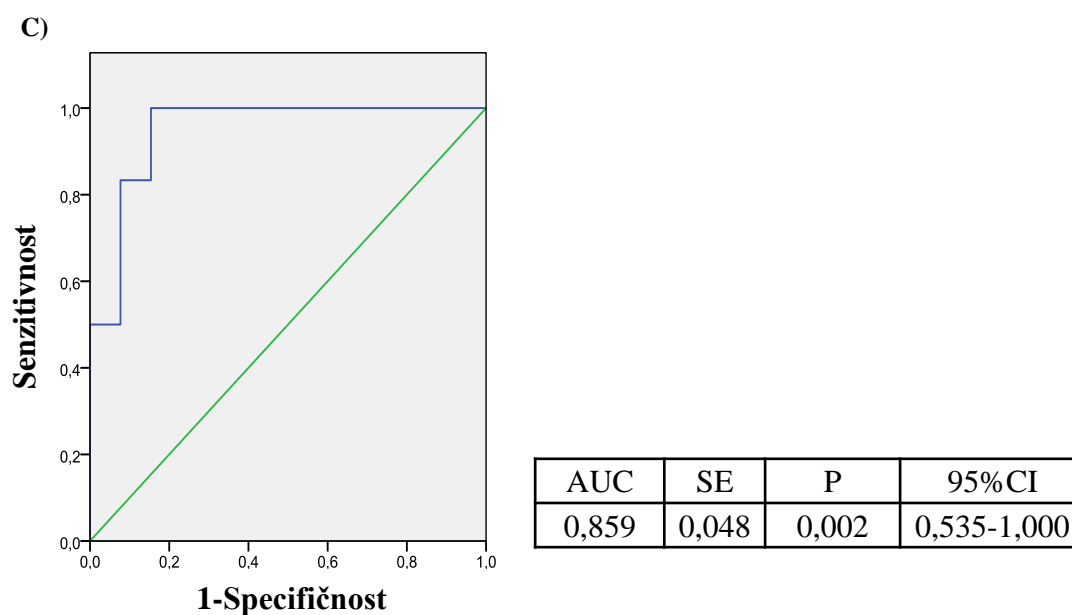
Na Slici 11. prikazane su rezultati validnosti HE 4 na osnovu ROC krivulje u ukupnom uzorku, i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. HE 4 je pravilno klasifikovao 72,8% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 59,6% premenopauzalnih i 85,9% postmenopauzalnih pacijentkinja. U grupi premenopauzalnih žena HE 4 nema dijagnostičku vrednost.



| AUC | SE | P | 95%CI |
|-------|-------|-------|-------------|
| 0,728 | 0,105 | 0,009 | 0,562-0,894 |

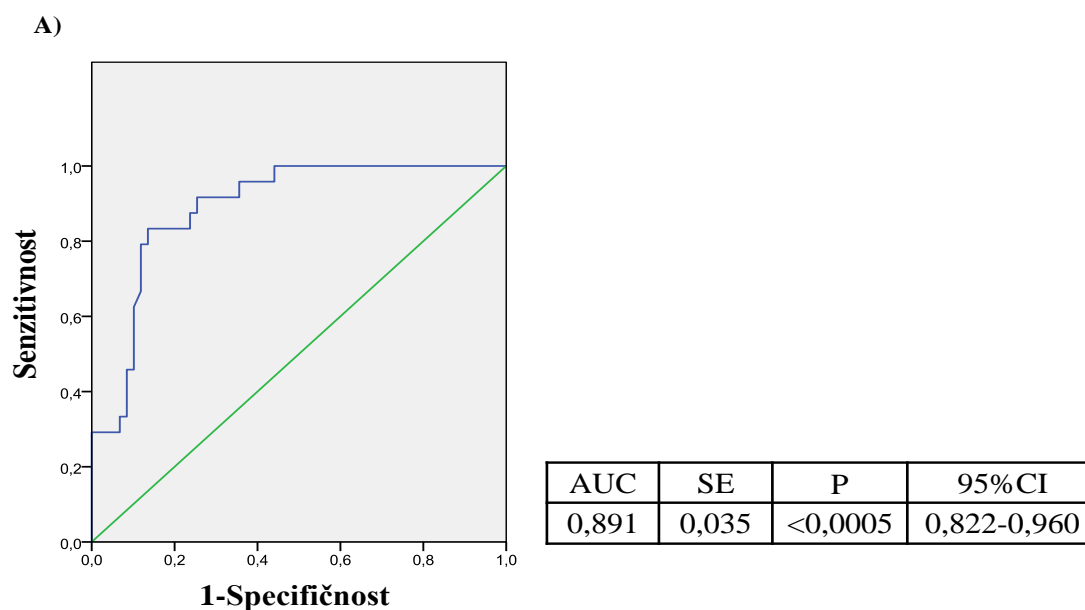


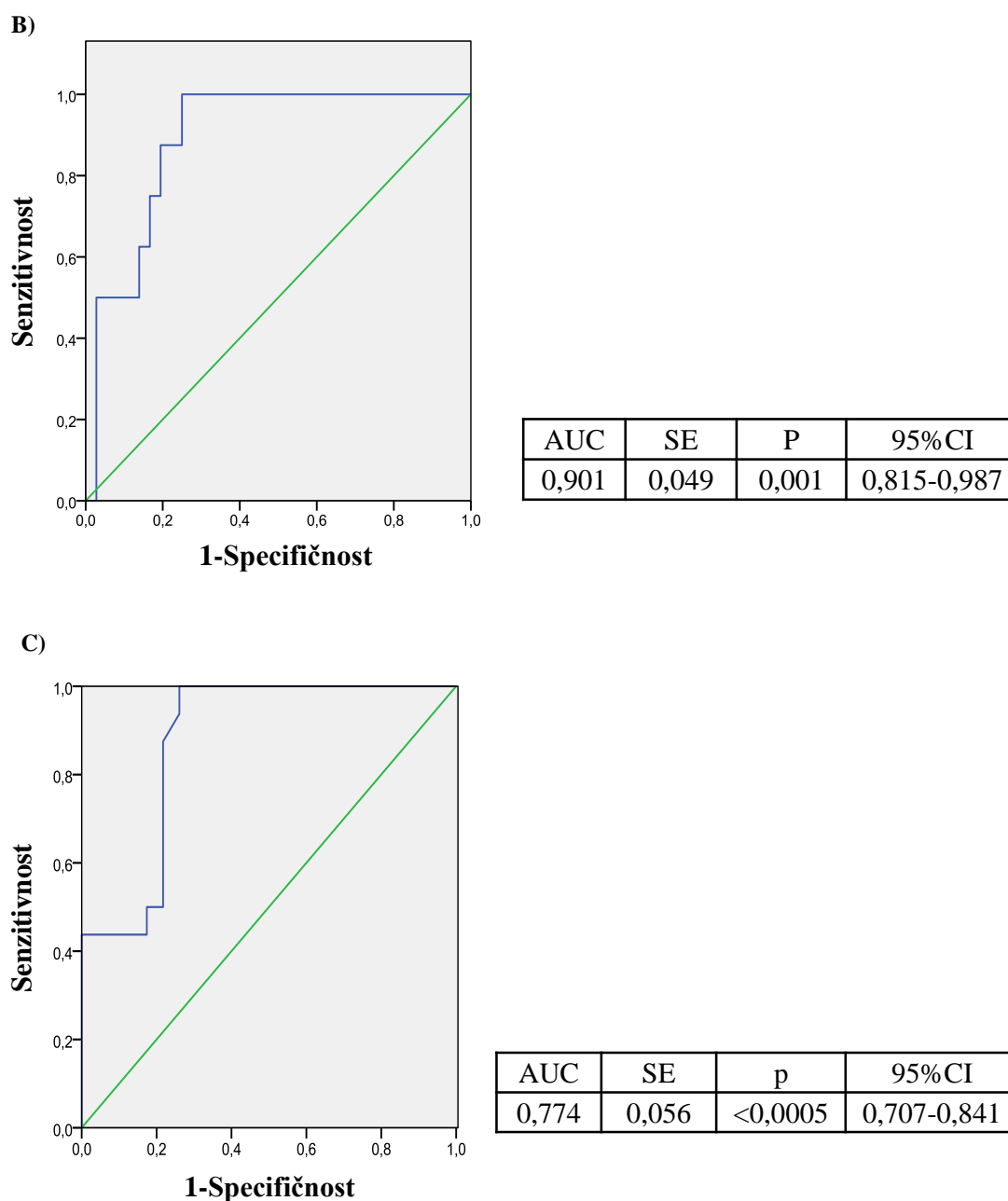
| AUC | SE | P | 95%CI |
|-------|-------|-------|-------------|
| 0,596 | 0,170 | 0,602 | 0,244-0,948 |



Slika 11. Senzitivnost i specifičnost HE 4 u predviđanju postojanja malignih neoplazmi jajnika. A) Ukupna populacija, B) premenopauzalne pacijentkinje, C) postmenopauzalne pacijentkinje; AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; 95%CI - 95% interval poverenja.

Na Slici 12. prikazane su rezultati validnosti RMI u ukupnom uzorku, kao i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. RMI je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 85,0% pacijentkinja u celokupnom uzorku, 90,1% premenopauzalnih i 77,4% postmenopauzalnih pacijentkinja.

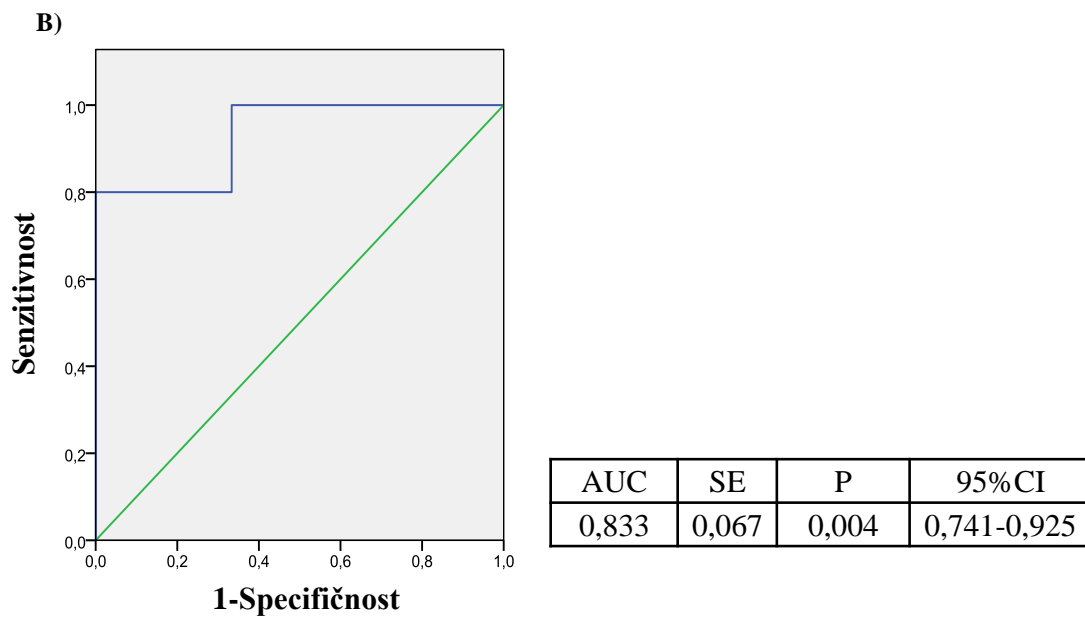
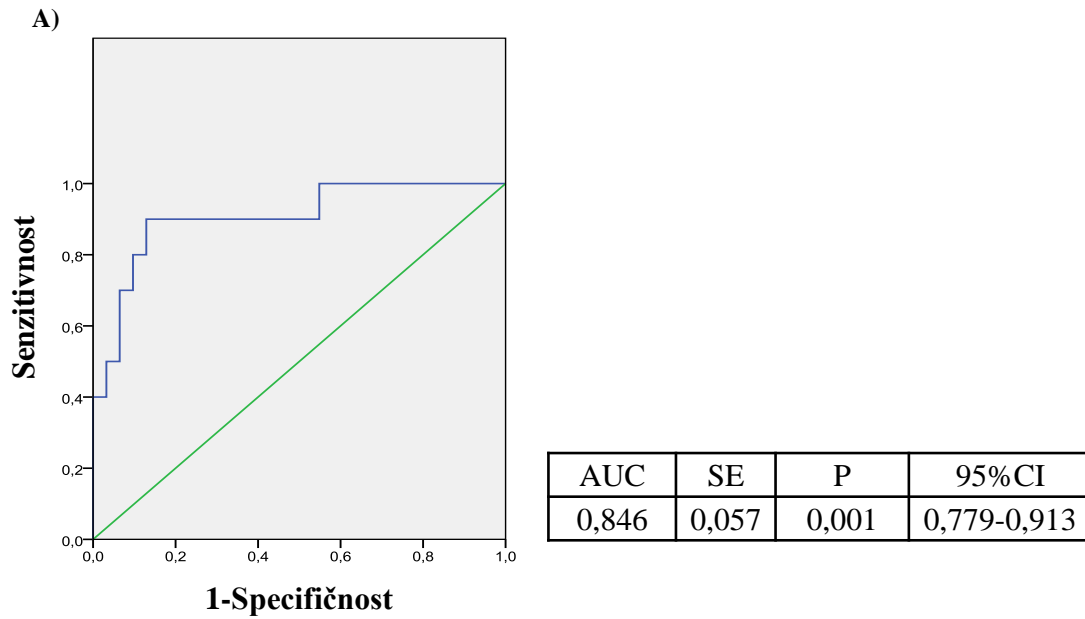


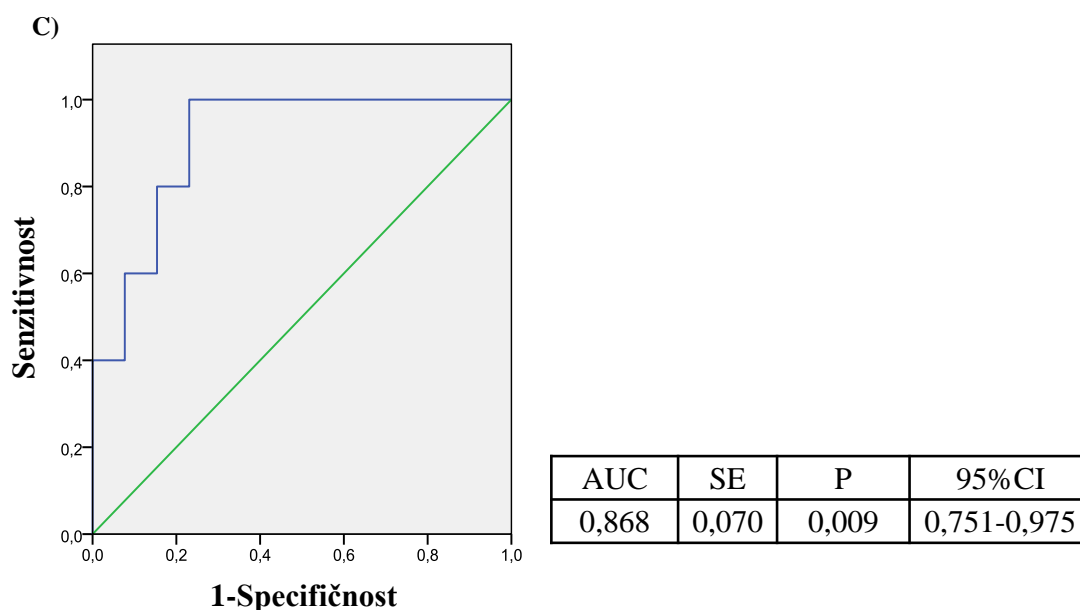


Slika 12. Senzitivnost i specifičnost RMI u predviđanju postojanja malignih neoplazmi jajnika. A) Ukupna populacija, B) premenopauzalne pacijentkinje, C) postmenopauzalne pacijentkinje; AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; 95%CI - 95% interval poverenja.

Na Slici 13. prikazane su rezultati validnosti ROMA indeksa na osnovu ROC krivulje u ukupnom uzorku, kao i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. ROMA indeks je pravilno klasifikovao 84,6% pacijentkinja u

celokupnom uzorku, 83,3% premenopauzalnih i 86,8% postmenopauzalnih pacijentkinja.





Slika 13. Senzitivnost i specifičnost ROMA indeksa u predviđanju postojanja malignih neoplazmi jajnika. A) Ukupna populacija, B) premenopauzalne pacijentkinje, C) postmenopauzalne pacijentkinje; AUC - površina ispod krive; SE - standardna greška; 95%CI - 95% interval poverenja.

Koristeći različite cutoff vrednost za RMI pokazano je da je vrednost RMI od 200 ima najbolju prediktivnu vrednost u dijagnostikovanju karcinoma jajnika, gde je u ukupnom uzorku senzitivnost 75,7%, a specifičnost 87,9% (Tabela 9).

Table 9. Preoperativna predikcija maligniteta tumora jajnika za različite cutoff vrednosti RMI u celokupnom uzorku.

| RMI | Sezitivnost % | Specifičnost % | PPV % | NPV % |
|------|---------------|----------------|-------|-------|
| <25 | 97.3 | 73.3 | 96.9 | 70.2 |
| >200 | 75.7 | 87.9 | 66.7 | 91.9 |
| >250 | 64.9 | 89.7 | 68.6 | 88.1 |

PPV - pozitivna prediktivna vrednost, NPV - negativna prediktivna vrednost

U Tabeli 10 prikazani su uporedni prikazi validnosti UZ skora, graničnih koncentracija CA 125 od 35 U/ml i HE 4 od 70 pmol/l, graničnih vrednosti RMI od 200 i ROMA indeka od 7,4% u preoperativnoj predikciji karcinoma jajnika kod premenopauzalnih pacijentkinja. Dobijeni rezultati ukazuju da kod premenopauzalnih pacijentkinja najbolju preoperativnu prediktivnu vrednost u dijagnostičkom razlikovanju banignih i malignih tumora jajnika pokazuje RMI (Tabela 9).

Tabela 10. Preoperativna predikcija maligniteta tumora jajnika kod premenopauzalnih pacijentkinja prema dijagnostičkim metodama

| Varijabla | Sezitivnost % | Specifičnost % | PPV% | NPV% |
|----------------------|---------------|----------------|------|------|
| UZ skor (skor 3) | 62,5 | 68,8 | 31,5 | 96,7 |
| CA 125 (35 U/ml) | 66,4 | 61,0 | 60,0 | 61,1 |
| HE 4 (70 pmol/l) | 63,3 | 72,3 | 40,0 | 77,8 |
| RMI (200) | 73,7 | 86,5 | 65,7 | 90,9 |
| ROMA indeks (7,4) | 71,7 | 63,0 | 45,0 | 61,1 |

PPV - pozitivna prediktivna vrednost, NPV - negativna prediktivna vrednost

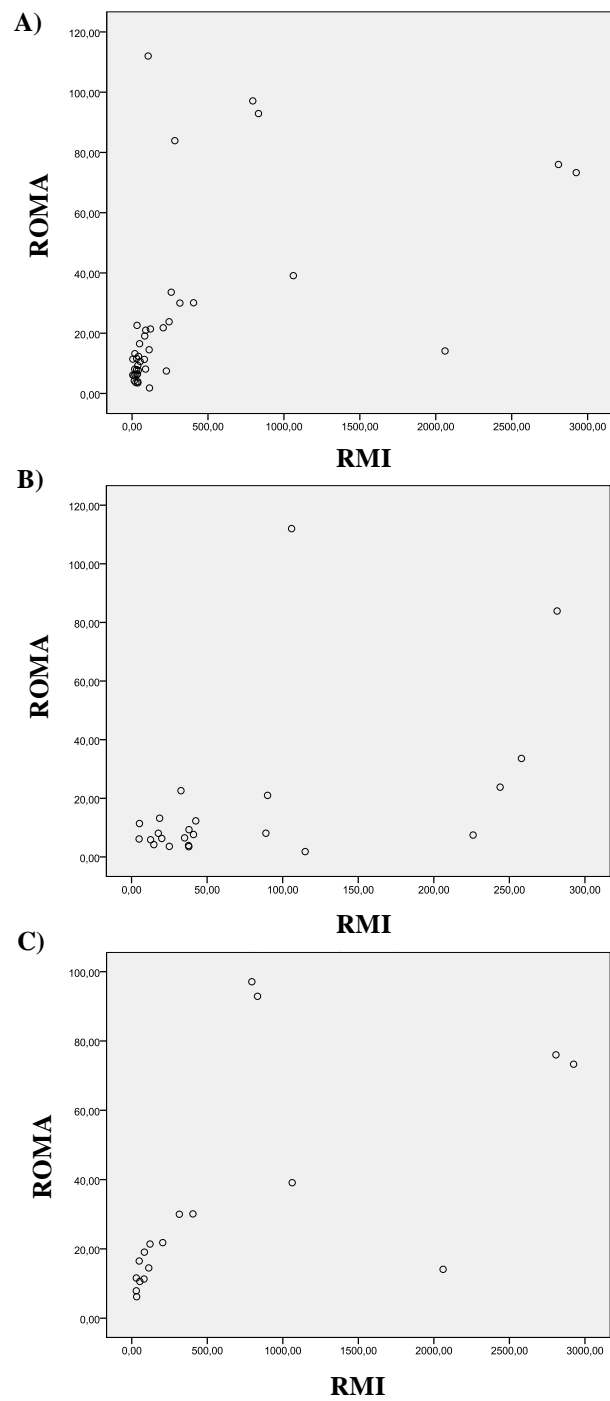
U Tabeli 10 prikazani su uporedni prikazi validnosti UZ skora, graničnih koncentracija CA 125 od 35 U/ml i HE 4 od 70 pmol/l, graničnih vrednosti RMI od 200 i ROMA indeka od 7,4% u grupi premenopauzalnih pacijentkinja, odnosno 25,3% kod postmenopauzalnih pacijentkinja u preoperativnoj predikciji karcinoma jajnika kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. Dobijeni rezultati kod postmenopauzalnih pacijentkinja ukazuju da najbolju preoperativnu prediktivnu vrednost u dijagnostičkom razlikovanju banignih i malignih tumora jajnika pokazuje ROMA (Tabela 10).

Tabela 11. Preoperativna predikcija maligniteta tumora jajnika kod postmenopauzalnih pacijentkinja prema dijagnostičkim metodama

| Varijabla | Sezitivnost % | Specifičnost % | PPV% | NPV% |
|-----------------------|---------------|----------------|------|------|
| UZ skor (skor 3) | 69,2 | 83,3 | 66,7 | 84,9 |
| CA 125 (35 U/ml) | 62,5 | 73,2 | 43,7 | 60,9 |
| HE 4 (70 pmol/l) | 66,7 | 85,0 | 80,0 | 76,9 |
| RMI (200) | 77,6 | 88,9 | 67,7 | 92,9 |
| ROMA indeks (25,3) | 78,1 | 90,9 | 80,0 | 76,9 |

PPV - pozitivna prediktivna vrednost, NPV - negativna prediktivna vrednost

Na Slici 14 prikazana je korelacija vrednosti RMI i ROMA indeksa u ukupnom uzorku i kod pre i postmenopauzalnih pacijentkinja. Korelacija je u svim slučajevima statistički značajna, s tim što je kod postmenopauzalnih žena korelacija RMI i ROMA jača u poređenju sa premenopauzalnim pacijentkinjama.



Slika 14. Korelacija vrednosti RMI i ROMA indeksa. A) u ukupnoj populaciji (Spirman $\rho=0,716$; $p=0,01$), B) kod premeopauzanih pacijentkinja (Spirman $\rho=0,440$; $p=0,05$), C) kod postmeopauzanih pacijentkinja (Spirman $\rho=0,799$; $p=0,01$).

5. DISKUSIJA

Ova doktorska disertacija zasnovana je na hipotezi da RMI ima bolju prediktivnu vrednost u diferencijalnom dijagnostikovanju benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u poređenju sa pojedinačnim parametrima, kao i primena ROMA, a takođe da je prediktivna vrednost RMI bolja kod postmenopauzalnih nego premenopauzalnih žena. Karcinom jajnika je najčešće zastupljen među svim ginekološkim tumorima, međutim i pored visoke učestalosti stopa smrtnosti od karcinoma jajnika i dalje je izuzetno visoka (Ferlay i sar., 2010). Pacijentkinje obolele od karcinoma jajnika u uznapredovalom stadijumu bolesti imaju petogodišnje preživljavanje između 20% i 40% za razliku od 90% petogodišnjeg preživljavanja kod pacijentkinja kod kojih je bolest dijagnostikovana u I stadijumu (Holschneider i Berek 2000; Cannistra 2004). Glavni uzroci visoke stope smrtnosti su odsustvo ili nedovoljno izraženi simptomi, kao i nedostatak dovoljno efiksanih skrining testova za rano otkrivanje karcinoma jajnika (Goff i sar., 2000; Moore i sar., 2012). Za optimalan tretman pacijentkinja sa adneksalnim masama najvažnije je diferencijalno dijagnostički odrediti da li se radi o benignom ili invazivnom tumoru jajnika. Dobro sprovedena preoperativna diferencijalna dijagnoza smanjuje broj nepotrebni i skupih radikalnih operativnih zahvata, a pacijentkinjama sa karcinomom jajnika omogućava bolje šanse za izlečenje i preživljavanje kada su lečene u specijalizovanim ginekološko onkološkim centrima (du Bois i sar., 2009; Woo i sar., 2012). U cilju bolje diferencijacije benignih od malignih tumora jajnika, napredak je napravljen razvijanjem predikcionih testova, kao što su RMI i ROMA (Holschneider i Berek 2000; Moore i sar., 2009).

Karcinom jajnika se javlja u svim životnim dobima, uključujući rano detinjstvo i duboku starost, dok incidenca pojave karcinoma jajnika dramatično raste sa godinama života. Incidenca se kreće od 2/100 000 za žene između 20 – 29 godina, do 55/100 000 za žene sa 70 godina starosti (Ferlay i sar., 2010; Siegel i sar., 2013). Rezultati ove doktorske disertacije su u saglasnosti sa ovim statistikama, jer je pokazano da su

pacijentkinje kod kojih je dijagnostikovano postojanje malignih promena jajnika bile statistički značajno starije u poređenju sa pacijentkinjama sa benignim promenama jajnika. Takođe, naši rezultati ukazuju da pacijentkinje koje su imale maligne karcinome su značajno češće u postmenopauzi i češće imaju malignu bolest u porodičnoj anamnezi nego pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika.

Danas se koristi nekoliko pristupa za detekciju karcinoma jajnika u ranoj fazi, uključujući menopauzalni status, ultrazvučnu dijagnostiku, povišene koncentracije tumor markera, kao i primena različitih prediktivnih testova (Liu i Zanotti 2011). Ukoliko su koncentracije CA 125 u serumu veće od 35 IU/l, prisutan ascites, adnekasne mase i ukoliko pacijentkinja ima porodičnu istoriju karcinoma dojke ili jajnika u prvom kolenu srodstva, sve su to ozbiljni pokazatelji da takve pacijentkinje treba uputiti u ginekološko onkološke centre (Clarke-Pearson 2009). Karcinoma jajnika obično se dijagnostikuje ultrazvučnim pregledom čija je upotreba nezamenljiva u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Transvaginalna ultrasonografija pokazala se kao bolja u dijagnostičkom razlikovanju prisustva benignih od malignih tumora jajnika u poređenju sa drugim radiološkim metodama (van Trappen i sar., 2007; Terzic i sar., 2013b). Kombinacija morfoloških i vaskularnih prikaza dobijenih ultrazvukom predstavlja zlatni standard u preoperativnoj dijagnostici karcinoma jajnika. Međutim, nedovoljna efikasnost, odnosno veliki broj lažno pozitivnih i negativnih rezultata ukazuje na nedostatak ove metode (Terzic i sar., 2013b). Jedan od važnih limitirajućih faktora primene ultrazvučne dijagnostike jeste subjektivnost, imajući u vidu da veština i iskustvo sonografiste utiče na efikasnost ove metode (Yazbek i sar., 2008). Naši rezultati, kao i rezultati drugih autora ukazuju da su pacijentkinje sa malignim promenama imale statistički značajno češće sve komponente UZ skora i ultrazvučni skor 3 u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih su detektovane benigne promene. U našoj studiji UZ skor 3 je bio kod 81% pacijentkinja sa malignim promenama, ali takođe i kod 54 % pacijentkinja sa benignim promenama, tako da je kod premenopauzalnih pacijentkinja senzitivnost ove metode bila 62,5 % a specifičnost 68,8 %, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja senzitivnost bila 69,2%, a specifičnost 83,3%. Naši rezultati su usaglasnosti sa rezultatima studije Terzic i sar. (2015) koji ukazuju da su parametri UZ skora značajni prediktori prirode tumora jajnika ali nedovoljno efikasni.

Kako bi se pomoglo u diferencijanoj dijagnostici pacijentkinja sa adneksalnim masama uz ultrazvučni pregled u našoj studiji određivane su koncentracije tumorskih markera u serumu pacijentkinja. Primena tumorskih markera u dijagnostikovanju karcinoma jajnika je jedan od najčešćih pristupa. Najznačajniji i najviše korišćen biohemijski tumor marker u ranom otkrivanju karcinoma jajnika je CA 125 (Skates i sar., 2011; Dodge i sar., 2012). Iako je senzitivnost CA 125 u predikciji uznapredovalog stanja karcinoma jajnika čak 90 %, u prvoj fazi karcinoma jajnika senzitivnost iznosi svega 50%, pa se upravo zbog toga njegova klinička primena za rano otkrivanje karcinoma jajnika veoma limitirana (Jacobs i Bast 1989; Skates i sar., 2011; Dodge i sar., 2012). Pokazano je da je koncentracija CA 125 u serumu značajno povećana kod malignih promena drugih tkiva (Jacobs i Bast 1989), zatim tokom različitih benignih ginekoloških promena jajnika i drugih organa, ali i tokom različitih fizioloških stanja, što sve zajedno smanjuje njegovu specifičnost (Strigini i sar., 1996; Park i sar., 2011; Dimitrijevic i sar., 2015). Na osnovu rezultata brojnih studija ukoliko je koncentracija CA 125 u serumu veća od 35 U/mL smatra se povišenom i može ukazati na prisustvo karcinoma jajnika (Duffy i sar., 2005; Skates i sar., 2011). Rezultati prikazani u ovoj disertaciji ukazuju da koristeći graničnu koncentraciju CA 125 od 35 U/ml, CA 125 je pokazao dobru prediktivnu vrednost i pravilno klasifikovao 75,5% ($AUC=0,755\pm 0,041$, $p<0,0005$) pacijentkinja u celokupnom uzorku. Takođe, pokazali smo da CA 125 ima nešto bolju dijagnostičku vrednost kod postmenopauzalnih pacijentkinja u odnosu na premenopauzalne jer je pravilno klasifikovao 73,6% ($AUC=0,736\pm 0,063$, $p<0,005$) premenopauzalnih i 77,5% ($AUC=0,775\pm 0,058$, $p<0,0005$) postmenopauzalnih pacijentkinja. Senzitivnost CA 125 je bila 66,4%, specifičnost 61,0%, PPV 60,0% i NPV 61,1% kod premenopauzalnih pacijentkinja, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja senzitivnost CA 125 iznosila 62,5 %, specifičnost 73,2%, PPV 43,7% i NPV 60,9%. Dobijeni rezultati su u skladu sa literaturnim podacima, koji takođe ukazuju da senzitivnost i specifičnost CA 125 mogu imati velika odstupanja upravo zbog velikog broja faktora koji mogu uticati na koncentraciju CA 125 u serumu (Al-Musalhi i sar., 2015; Jacobs i Bast 1989; Romagnolo i sar., 2006; Skates i sar., 2011; Dodge i sar., 2012). U našim istaživanjima nešto niža senzitivnost CA 125 u odnosu na literaturne podatke, može biti uzrokovana između ostalog usled većeg broja pacijentkinja sa karcinom jajnika u prvom stadijumu bolesti.

Među novijim tumor markerima koji pokazuje klinički značaj u dijagnostikovanju karcinoma jajnika je HE4 (Hellstrom i sar., 2003; Drapkin i sar., 2005). Ovaj tumor marker je pokazao senzitivnost od 72,9% i specifičnost od 95% u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih tumora (Moore i sar., 2008). Međutim, efikasnost i značajnost HE4 u dijagnostikovanju tumora jajnika se i dalje intenzivno izučava. HE4 ima veću specifičnost u poređenju sa specifičnošću CA 125, kod premenopausalnih žena, a razlog tome može biti smanjena ekspresija u benignim stanjima (Moore i sar., 2010; Moore i sar., 2012). Kasnije je utvrđeno da na ekspresiju HE4 i njegovu koncentraciju u serumu mogu uticati različiti faktori kao što su: starost, menopauza, vreme uzorkovanja, fizička aktivnost, dijeta i sezonski faktori. Rezultati studije Ferraro i sar. (2013) su pokazali jednaku senzitivnost HE4 i CA 125 od 79% u diferencijaciji karcinoma jajnika u odnosu na benigne tumore jajnika, dok je specifičnost HE4 (93%) bila znatno veća u poređenju sa CA 125 (78%). U istoj studiji je pokazano da je pozitivna prediktivna vrednost HE4 bila značajno veća u poređenju sa CA 125, dok je negativna prediktivna vrednost oba markera slična i nešto niža (Ferraro i sar., 2013). U studiji Holcomb i sar. (Holcomb i sar., 2011) pokazano je da HE4 ima značajno veću specifičnost u poređenju sa CA125 u diferencijaciji benignih i malignih adneksalnih masa kod premenopausalnih žena. U studiji Moore i sar. (2012) pokazano je da je koncentracija CA 125 u serumu češće povećana u poređenju sa koncentracijom HE4 kod benignih tumora, a naročito kod premenopausalnih pacijentkinja. U drugoj studiji je pokazano da na osnovu koncentracije HE4 u serumu može se preoperativno dijagnostikovati postojanje karcinoma jajnika sa senzitivnošću od 67% i specifičnošću od 96% (Hellstrom i sar., 2003). Naši rezultati ukazuju da je koncentracija HE4 u serumu statistički značajno viša kod pacijentkinja sa malignim promenama, u poređenju sa pacijentkinja sa benignim adneksalnim masama. Koristeći graničnu koncentraciju HE4 od 70 pmol/L u diferencijalnoj dijagnostici benignih tumora jajnika i karcinoma jajnika u našoj studiji je pokazano da je HE4 pravilno klasifikovao 72,8% (AUC=0,728±0,105, p<0,009) pacijentkinja u celokupnom uzorku, 59,6% (AUC=0,596±0,175, p<0,602) premenopausalnih i 85,9% (AUC=0,859±0,048, p<0,002) postmenopausalnih pacijentkinja. Senzitivnost HE4 kod premenopausalnih pacijentkinja je iznosila 63,3%, specifičnost 72,3%, PPV 40% i NPV 77,8%, dok je kod postmenopausalnih pacijentkinja senzitivnost HE4 iznosila 66,7%, specifičnost 85,0%,

PPV 80% i NPV 76,9%. Na osnovu rezultata koje smo dobili može se zaključiti da je HE4 efikasniji u preoperativnoj predikciji prirode tumora jajnika u poređenju sa CA 125 ali samo kod postmenopauzalnih pacijentkinja. Uprkos brojnim studijama i dalje nije usaglašena normalna vrednost HE4 u serum, naročito kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. Prema preporukama različitih autora ona se kreće u opsegu 70-150 pmol/L, a shodno tome dobijaju se kontradiktorni rezultati efikasnosti HE4 u predikciji karcinoma jajnika (Nowak i sar., 2015).

Pronalaženjem boljeg pristupa u predviđanju prirode adneksalnih tumora Jacobs i sar. (1990) su kreirali RMI. Glavna prednost RMI u poređenju sa ostalim pristupima, kao što su primena kolor Doppler ultrazvuk, 3-D ultrazvuk, ili tumorskih markera, je upravo u tome što se RMI pokazao kao pouzdaniji i lako primenljiv metod. Brojne studije su potvrdile da je RMI jednostavan, ekonomičan, pouzdan skrining test, koji je efikasniji u poređenju sa pojedinačnim parametrima (ultrazvučni skor i koncentracija CA 125) u dijagnostikovanju karcinoma jajnika (Andersen i sar., 2003; Obeidat i sar., 2004; Akdeniz i sar., 2009; Enakpene i sar., 2009; van den Akker i sar., 2010; Luketina i sar., 2012; Terzic i sar., 2013a; Abdulrahman i sar., 2014; Lennox i sar., 2015; Richards i sar., 2015). Međutim iako se RMI pokazao kao pouzdan metod u predikciji malignih promena jajnika, lažno pozitivni i lažno negativni rezultati ukazuju na značaj daljeg analiziranja validnosti primene RMI. Kvalitetan i efikasan skrining test mora imati visoku vrednost svih parametara kao što su senzitivnost, specifičnost, PPV, i NSV, pri čemu je od velike važnosti da RMI ima visoku senzitivnost (Clarke-Pearson 2009). U cilju ispitivanja efikasnosti RMI, različite cutoff vrednosti su prethodno ispitivane i većina autora ukazuju na to da vrednosti RMI od 200 i 250 daju najbolje rezultate u određivanju malignih adneksalnih masa. Vrednost RMI manja od 25 ima visoku osetljivost, ali nisku specifičnost u detekciji karcinoma jajnika, što ukazuje da većina žena koja ima vrednost RMI manju od 25 ima benigne promene na jajnicima, što je takođe pokazano u okviru ove doktorske disertacije. Samo jedna pacijentkinja u našoj studiji, kod koje je nakon histopatološke analize utvrđeno da ima karcinom jajnika, imala je vrednost RMI ispod 25. Iako je u pitanju pacijentkinja koja je u premenopauzi i koja je imala US 3, ipak je usled niske koncentracije CA 125 u serumu, RMI vrednost bila ispod 25. Pokazano je da korišćenje cutoff vrednosti RMI veće od 250 povećava senzitivnost, ali smanjuje specifičnost, usled smanjene preoperativne diskriminacije

između epitelnih karcinoma jajnika i drugih intraabdominalnih maligniteta (Bailey i sar., 2006; Terzic i sar., 2013a). Kao u većina prethodnih studija, rezultati ove doktorske disertacije ukazuju da vrednost RMI iznad 200 predstavlja optimalnu vrednost za preoperativno razlikovanje između benignih i malignih tumora. Korišćenjem ROC analize u našem radu, kako bi se utvrdio dijagnostički značaj RMI u predikciji karcinoma jajnika dobijeni rezultati pokazano je da RMI ima dobru prediktivnu vrednost. Površina dobijena ispod ROC krive za pacijentkinje sa karcinomom jajnika u odnosu na pacijentkinje sa benignim tumorima iznosila 85,0% u celokupnom uzorku (AUC=0,891±0,035, p<0,0005), kod premenopauzalnih pacijentkinja je bila 90.1 % (AUC=0.901±0.049, p<0,001), dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja iznosila nešto niža 77,4 % (AUC=0,774±0,056, p<0,0005). U studiji Andersen i sar. (2003) korišćenje catoff vrednosti od 200 RMI je pokazao senzitivnost od 70.6%, specifičnost od 89.3%, PPV 66.1%, i NPV 91.1% u preoperativnoj evaluaciji pacijentkinja sa adneksalnim masam. U studiji Obeidat i sar. (2004) RMI od 200 za predikciju karcinoma jajnika senzitivnost je bila 90%, specifičnost je iznosila 89%, a PPV 96% I NPV od 78%. Ispitujući efikasnost RMI u studiji u kojoj je bilo uključeno 548 pacijentkinja vad den Akker i sar. (2010), su pokazali da RMI od 200 postiže senzitivnost od 81%, specifičnost od 85%, PPV od 48% I NPV od 96%, u detekciji karcinoma jajnika u ukupnoj populaciji. U jednoj od prvih studija sprovedenoj na našoj populaciji, Terzic i sar. (2011) su pokazali da je senzitivnost RMI u ukupnoj populaciji iznosila 83,33%, specifičnost 94,12%, dok PPV iznosila 89,29%, a NPV 90,57%. Analizirajući validnost RMI kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja Terzic i sar. (2013a) su pokazali da je RMI u ukupnoj populaciji imao senzitivnost 83,81%, specifičnost 77,24%, PPV 47.06%, i NPV 95.18%. U istoj studiji je pokazano da je RMI kod premenopauzalnih pacijentkinja imao senzitivnost 83,87%; specifičnost 80,31%, PPV 28,89% i NPV 98,12%, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja RMI ima senzitivnost 83,78%, specifičnost 68,18%, PPV 63,92% i NPV 74,71%. Koristeći graničnu vrednost RMI od 200 naši rezultati su pokazali da je senzitivnost RMI u ukupnom uzorku bila 75,7%, specifičnost 87,9%, PPV je bila 66,7% i NPV je bila 91,9%. Ista granična vrednost RMI kod premenopauzalnih žena ima senzitivnost od 73,7%, specifičnost 86,5%, PPV 65,7% i NPV 90,9%, dok je kod postmenopauzalnih žena senzitivnost bila 77,6%, specifičnost 88,9%, PPV 67,7% i NPV 92,9%. Naši

rezultati ukazuju da je RMI značajno efikasniji u preoperativnoj dijagnostici karcinoma jajnika u poređenju sa dobijenim rezultatima za ultrazvuk, CA 125 i za HE4 kada se koriste pojedinačno, kako kod premenopauzalnih, tako i kod postmenopauzalnih pacijentkinja. Kako bi se smanjili lažno pozitivni i negativni rezultati prilikom korišćenja RMI trebalo bi primeniti individualizovan pristup. Imajući u vidu da određene karakteristike pacijentkinja kao što su porodična ili medicinska istorija maligniteta, fizikalni pregled, kao i karakteristike populacije mogu ukazati na povećan rizik od karcinoma jajnika. Iako vrednost RMI iznad 200 pokazuje najbolje rezultate, svaki nalaz RMI više od 150, posebno kod pacijentkinja u menopauzi treba dodatno razmotriti za dalje dijagnostičke procene.

Skorije razvijen predikcioni test ROMA ukazivao je na veliki potencijal u predikciji karcinoma jajnika (Moore i sar., 2009). Iako su brojne studije potvrdile visoku efikasnost regresionog modela ROMA (Bandiera i sar., 2011; Kim i sar., 2011; Lenhard i sar., 2011; Ruggeri i sar., 2011; Kadija i sar., 2012; Kalapotharakos i sar., 2012; Chan i sar., 2013; Li i sar., 2013; Yang i sar., 2013; Ortiz-Munoz i sar., 2014; Wang i sar., 2014; Winarto i sar., 2014), postoje i druge studije koje to nisu pokazale (Kaijser i sar., 2013a; Kaijser i sar., 2013b; Kaijser i sar., 2013c; Kaijser i sar., 2014; Van Gorp i sar., 2011; Van Gorp i sar., 2012; Kobayashi i sar., 2012;), što ukazuje da buduće studije moraju dodatno da ispituju efikasnost primene ove metode. Rezultati studije Moor i sar. (2009) su pokazali da ROMA kod postmenopauzalnih pacijentkinja ima senzitivnost 92,3 %, a specifičnost 75,0 %, dok je kod premenopauzalnih pacijentkinja senzitivnost bila 76,5%, a specifičnost 74,8%. Takođe Moor i sar. (2009) su pokazali da je ROMA mnogo efikasnija u predikciji epitelnog karcinoma jajnika u poređenju sa vrednostima oba tumor markera kada se koriste samostalno. Ortiz-Munoz i sar. (2014) su takođe pokazali da ROMA imao visoku senzitivnost (93,1%), specifičnost (90,7%), i PPV (10,01%) u ukupnoj uzorku, kao i da je efikasniji u poređenju sa CA 125 i HE4 u diferencijaciji malignih od benignih promena jajnika. Rezultati studije Wang i sar. (2014) su pokazali da ROMA index ima veću senzitivnost od HE4 i CA 125, ali da HE4 ima najveću specifičnost u diferencijalnoj dijagnozi. U istoj studiji je pokazano da su CA 125 i ROMA bolji u predikciji karcinoma jajnika kod postmenopauzalnih pacijentkinja, dok je HE4 imao bolju prediktivnu vrednost kod premenopauzalnih pacijentkinja. Naši rezultati takođe pokazuju da pacijentkinje koje su

prema vrednostima ROMA indeksa bile u grupi visokog rizika značajno češće imale maligne promene nego pacijentkinje koje su po vrednostima ovog indeksa pripadale grupi niskog rizika. Površina dobijena ispod ROC krive za pacijentkinje sa karcinomom jajnika u odnosu na pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika pokazuje da je ROMA indeks pravilno klasifikovao 84,6% pacijentkinja u celokupnom uzorku (AUC=0,846±0,057, p<0,001), 83,3% premenopauzalnih pacijentkinja (AUC=0,833±0,067, p<0,004) i 86,8% postmenopauzalnih pacijentkinja (AUC=0,868±0,070, p<0,009). Cutoff vrednost ROMA testa zavisi od laboratorijske metode određivanja tumor markera, hormonskog statusa i različita je za pre i postmenopauzalne žene (Chudecka-Glaz 2015). Koristeći graničnu vrednost ROMA od 7,4 kod premenopauzalnih žena naši rezultati pokazuju da je senzitivnost od 71,7%, specifičnost od 63,0%, PPV od 75% i NPV od 61,1%, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja korišćena granična vrednost od 25,3, pri čemu je senzitivnost ROMA od 78,1%, specifičnost 90,9%, PPV 80,0% i NPV 76,9%. Rezultati naše studije ukazuju da je na osnovu veličine površine ispod ROC krive efikasnost ROMA indeksa u poređenju sa efikasnošću CA 125 i HE4 veća u ukupnoj populaciji i kod premenopauzalnih pacijentkinja, dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja efikasnost HE4 i ROMA slična. Takođe, na osnovu naših rezultata može se zaključiti da ROMA pokazuje bolju senzitivnost kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja u poređenju sa senzitivnošću oba tumorska markera, što je u saglasnosti sa zaključcima studija drugih autora (Karlsen i sar., 2012; Wang i sar., 2014). Upoređivanjem dijagnostičkog potencijala RMI i ROMA u preoperativnom razlikovanju benignih od malignih tumora jajnika, dobijeni rezultati ukazuju da RMI ima bolju dijagnostičku tačnost od ROMA u celokupnom uzorku i kod premenopauzalnih pacijentkinja, dok kod postmenopauzalnih pacijentkinja bolju prediktivnu vrednost pokazuje ROMA. Takođe, korelacija RMI i ROMA je statistički značajna, s tim što je kod postmenopauzalnih pacijentkinja korelacija bolja u poređenju sa premenopauzalnim pacijentkinjama. Neusaglašenost rezultata različitih kliničkih studija u pogledu efikasnosti RMI, ROMA i tumorskih markera u predikciji benignih i malignih tumora jajnika, može se tumačiti velikim odstupanjima u pogledu broja pacijentkinja uključenih u studije, različitom odnosu pacijentkinja sa benignim i malignim tumorima jajnika, kao i razlikama koje postoje u pogledu prevalencije karcinoma jajnika u različitim populacijama. Tako je u studiji Van

Gorp i sar. (2012) pokazano da RMI ima značajno veću efikasnost od ROMA u razlikovanju benignih od malignih tumora jajnika, kako u ukupnom uzorku, tako i kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja. Slično našim rezultatima, Karlsen i sar. (2012) su pokazali da su senzitivnost i specifičnost RMI (93,9%/70,0%) bile veće u poređenju sa ROMA kod premenopauzalnih pacijentkinja (91,8%/40,2%), dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja senzitivnost i specifičnost RMI (91,6%/68,8%) bila manja u poređenju sa ROMA (92,6%/73,5%), ali bez statističke značajnosti. U studiji Richards i sar. (2015) pokazano je da ne postoji značajna razlika RMI i ROMA i da su oba ova testa podjednako efikasna u predikciji karcinoma jajnika. Takođe, Lennox i sar. (2015) su pokazali da su RMI i ROMA podjednako efikasni u predikciji karcinoma jajnika, sa senzitivnošću od 93% i 94% i NPV od 6% i 7%, ali u uznapredovalim stadijumima bolesti (Stadijum 3 i 4). U istoj studiji je pokazano da RMI pokazuje bolju prediktivnu vrednost od ROMA kod pacijentkinja sa 1. stadijumom karcinoma jajnika ali oba testa su pokazala nisku senzitivnost od 68% i 54% i NPV od 32% i 46%, zbog čega autori donose zaključak da treba biti oprezan prilikom upotrebe RMI i ROMA, zbog velikog broja lažno negativnih rezultata kod pacijentkinja sa 1. stadijumom bolesti (Lennox i sar., 2015). U studiji Anton i sar. (2012) je pokazano da ne postoji značajna razlika u preciznosti određivanja benignih i malignih tumora jajnika između CA125, HE4, ROMA i RMI, čije su senzitivnosti bile 70%, 80%, 74% i 63%, pri čemu je RMI imao najmanju senzitivnost, ali je bio najviše numerički tačan. Uprkos razlikama koje postoje u pogledu efikasnosti predikcionih testova, njihova primena svakako doprinosi smanjenju dilema koje postoje u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi, naročito kod manje iskusnih lekara u oblati ultrazvučne dijagnostike. Buduća izučavanja usmerena u pravcu smanjenja lažno pozitivnih i negativnih rezultata doprineće unapređenju ovih dijagnostičkih metoda.

Rezultati dobijeni i prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji pokazuju da je RMI pouzdan i koristan metod za preoperativno razlikovanje benignih od malignih adneksalnih masa. Optimalna granična vrednost RMI od 200 obezbeđuje visoku osetljivost i specifičnost, za preoperativnu trijaža pacijentkinja sa adneksalnim masama. RMI pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u poređenju sa CA 125 i HE4 kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinjama, dok RMI u poređenju sa ROMA pokazuje veću efikasnost kod premenopauzalnih pacijentkinja. Kako bi se

optimizovali načini lečenja pacijentkinja za koje se sumnja da imaju karcinom jajnika najvažnije je odrediti da li se radi o benignom ili malignom tumoru jajnika (du Bois i sar., 2009; Woo i sar., 2012). Iako je RMI jednostavn i pouzdan sistem bodovanja treba istaći da je RMI samo dijagnostička metoda, koja ne može apsolutno omogućiti razlikovanje benignih od malignih tumora jajnika. Takođe, posebno je važno napomenuti važnost individualizovanog pristupa u preoperativnoj predikciji prirode tumora jajnika, kako bi se samnjio broj lažno pozitivnih i negativnih rezultata.

6. ZAKLJUČCI

Na osnovu dobijenih i prikazanih rezultata u okviru ove doktorske disertacije, mogu se izvesti sledeći zaključci:

1. Pacijentkinje koje su imale karcinom jajnika su statistički značajno starije i češće su bile postmenopauzne u poređenju sa pacijentkinjama sa benignim tumorima jajnika.
2. Histopatološke analize uzoraka operisanih pacijentkinja ukazuju da su najčešći tipovi benignih tumora endometrioza i različiti tipovi cisti, dok su najčešći tipovi malignih tumora jajnika cistadenokarcinom seroznog i mucinoznog tipa, kao i endometrioid adenokarcinom.
3. Pacijentkinje sa malignim tumorima jajnika imale su značajno veće koncentracije CA 125 i HE4 u serumu, kao i značajno veće vrednosti RMI i ROMA u poređenju sa pacijentkinjama sa benignim tumorima jajnika.
4. RMI se pokazao kao pouzdan metod u diferencijalnoj dijagnozi benignih od malignih tumora jajnika kod pacijentkinja u premenopauzi i postmenopauzi.
5. Optimalna granična vrednost RMI od 200 obezbeđuje visoku osetljivost i specifičnost za preoperativnu trijažu pacijentkinja sa adneksalnim masama.
6. RMI pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u predikciji karcinoma jajnika kod postmenopauzalnih u poređenju sa premenopauzalnim pacijentkinjama.
7. RMI pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u predikciji karcinoma jajnika kod premenopauzalnih pacijentkinja u poređenju sa CA 125, HE4 i ROMA.
8. RMI pokazuje veću senzitivnost i specifičnost u predikciji karcinoma jajnika kod postmenopauzalnih pacijentkinjama u poređenju sa CA 125 i HE4, ali manju senzitivnost i specifičnost u poređenju sa ROMA.

9. Analiza korelacija RMI i ROMA u predikciji karcinoma jajnika je pokazala statističku značajnost, pri čemu je kod postmenopauzalnih pacijentkinja korelacija bolja u poređenju sa korelacijom kod premenopauzalnih pacijentkinja.

7. LITERATURA

1. Abdulrahman, G. O., Jr., McKnight, L. and Lutchman Singh, K. (2014) The risk of malignancy index (RMI) in women with adnexal masses in Wales. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 53(3): 376-381.
2. Akdeniz, N., Kuyumcuoglu, U., Kale, A., Erdemoglu, M., et al. (2009) Risk of malignancy index for adnexal masses. *Eur J Gynaecol Oncol.* 30(2): 178-180.
3. Al-Musalhi, K., Al-Kindi, M., Ramadhan, F., Al-Rawahi, T., et al. (2015) Validity of Cancer Antigen-125 (CA-125) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Oman Med J.* 30(6): 428-434.
4. Andersen, E. S., Knudsen, A., Rix, P. and Johansen, B. (2003) Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of patients with adnexal masses. *Gynecol Oncol.* 90(1): 109-112.
5. Anton, C., Carvalho, F. M., Oliveira, E. I., Maciel, G. A., et al. (2012) A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics.* 67(5): 437-441.
6. Antoniou, A., Pharoah, P. D., Narod, S., Risch, H. A., et al. (2003) Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies. *Am J Hum Genet.* 72(5): 1117-1130.
7. Aslam, N., Tailor, A., Lawton, F., Carr, J., et al. (2000) Prospective evaluation of three different models for the pre-operative diagnosis of ovarian cancer. *Bjog.* 107(11): 1347-1353.
8. Bailey, J., Tailor, A., Naik, R., Lopes, A., et al. (2006) Risk of malignancy index for referral of ovarian cancer cases to a tertiary center: does it identify the correct cases? *Int J Gynecol Cancer.* 1: 30-34.

9. Bandiera, E., Romani, C., Specchia, C., Zanotti, L., et al. (2011) Serum human epididymis protein 4 and risk for ovarian malignancy algorithm as new diagnostic and prognostic tools for epithelial ovarian cancer management. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 20(12): 2496-2506.
10. Bast, R. C., Jr. (2003) Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol.* 21(10 Suppl): 200s-205s.
11. Bast, R. C., Jr., Klug, T. L., St John, E., Jenison, E., et al. (1983) A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 309(15): 883-887.
12. Bast, R. C., Jr., Xu, F. J., Yu, Y. H., Barnhill, S., et al. (1998) CA 125: the past and the future. *Int J Biol Markers.* 13(4): 179-187.
13. Beral, V., Bull, D., Green, J. and Reeves, G. (2007) Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet.* 369(9574): 1703-1710.
14. Beral, V., Doll, R., Hermon, C., Peto, R., et al. (2008) Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23,257 women with ovarian cancer and 87,303 controls. *Lancet.* 371(9609): 303-314.
15. Besevic, J., Gunter, M. J., Fortner, R. T., Tsilidis, K. K., et al. (2015) Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer.* 113(11): 1622-1631.
16. Bodelon, C., Wentzensen, N., Schonfeld, S. J., Visvanathan, K., et al. (2013) Hormonal risk factors and invasive epithelial ovarian cancer risk by parity. *Br J Cancer.* 109(3): 769-776.
17. Bounin, A., Charbotel, B., Fervers, B. and Bergeret, A. (2014) [Professional risk factors associated with the cancer of the ovary. Literature review]. *Bull Cancer.* 101(12): 1089-1108.
18. Bouzari, Z., Yazdani, S., Ahmadi, M. H., Barat, S., et al. (2011) Comparison of three malignancy risk indices and CA-125 in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *BMC Res Notes.* 4(206): 1756-0500.

19. Boyd, J., Sonoda, Y., Federici, M. G., Bogomolny, F., et al. (2000) Clinicopathologic features of BRCA-linked and sporadic ovarian cancer. *JAMA*. 283(17): 2260-2265.
20. Camargo, M. C., Stayner, L. T., Straif, K., Reina, M., et al. (2011) Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect*. 119(9): 1211-1217.
21. Cannistra, S. A. (2004) Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 351(24): 2519-2529.
22. Chan, K. K., Chen, C. A., Nam, J. H., Ochiai, K., et al. (2013) The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 128(2): 239-244.
23. Chetrit, A., Hirsh-Yechezkel, G., Ben-David, Y., Lubin, F., et al. (2008) Effect of BRCA1/2 mutations on long-term survival of patients with invasive ovarian cancer: the national Israeli study of ovarian cancer. *J Clin Oncol*. 26(1): 20-25.
24. Chudecka-Glaz, A. M. (2015) ROMA, an algorithm for ovarian cancer. *Clin Chim Acta*. 440: 143-151.
25. Clarke-Pearson, D. L. (2009) Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 361(2): 170-177.
26. Crayford, T. J., Campbell, S., Bourne, T. H., Rawson, H. J., et al. (2000) Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet*. 355(9209): 1060-1063.
27. Davidson, B. A. and Moorman, P. G. (2014) Risk-benefit assessment of the combined oral contraceptive pill in women with a family history of female cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 13(10): 1375-1382.
28. Dimitrijevic, D., Vasiljevic, M., Anicic, R., Brankovic, S., et al. (2015) Recurrence rate of ovarian endometriosis in patients treated with laparoscopic surgery and postoperative suppressive therapy. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 42(3): 339-343.
29. Dodge, J. E., Covens, A. L., Lacchetti, C., Elit, L. M., et al. (2012) Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: a systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 126(1): 157-166.

30. Drapkin, R., von Horsten, H. H., Lin, Y., Mok, S. C., et al. (2005) Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 65(6): 2162-2169.
31. du Bois, A., Rochon, J., Pfisterer, J. and Hoskins, W. J. (2009) Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol.* 112(2): 422-436.
32. Duffy, M. J., Bonfrer, J. M., Kulpa, J., Rustin, G. J., et al. (2005) CA125 in ovarian cancer: European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer.* 15(5): 679-691.
33. Ekerhovd, E., Wienerroith, H., Staudach, A. and Granberg, S. (2001) Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol.* 184(2): 48-54.
34. Enakpene, C. A., Omigbodun, A. O., Goecke, T. W., Odukogbe, A. T., et al. (2009) Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res.* 35(1): 131-138.
35. Fathalla, M. F. (1971) Incessant ovulation--a factor in ovarian neoplasia? *Lancet.* 2(7716): 163.
36. Ferlay, J., Parkin, D. M. and Steliarova-Foucher, E. (2010) Estimates of cancer incidence and mortality in Europe in 2008. *Eur J Cancer.* 46(4): 765-781.
37. Ferlay, J., Shin, H. R., Bray, F., Forman, D., et al. (2010) Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 127(12): 2893-2917.
38. Ferraro, S., Braga, F., Lanzoni, M., Boracchi, P., et al. (2013) Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol.* 66(4): 273-281.
39. Galgano, M. T., Hampton, G. M. and Frierson, H. F., Jr. (2006) Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol.* 19(6): 847-853.
40. Gapstur, S. M., Patel, A. V., Diver, W. R., Hildebrand, J. S., et al. (2012) Type II diabetes mellitus and the incidence of epithelial ovarian cancer in the cancer

- prevention study-II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(11): 2000-2005.
41. Gentry-Maharaj, A. and Menon, U. (2012) Screening for ovarian cancer in the general population. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 26(2): 243-256.
 42. Gizzo, S., Berretta, R., Di Gangi, S., Guido, M., et al. (2014) Borderline ovarian tumors and diagnostic dilemma of intraoperative diagnosis: could preoperative He4 assay and ROMA score assessment increase the frozen section accuracy? A multicenter case-control study. *Biomed Res Int.* 803598(10): 5.
 43. Goff, B. A., Mandel, L., Muntz, H. G. and Melancon, C. H. (2000) Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer.* 89(10): 2068-2075.
 44. Hankinson, S. and Danforth, K. (2006). Ovarian cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention.* New York, NY, USA., Oxford University Press, Inc.
 45. Havrilesky, L. J., Gierisch, J. M., Moorman, P. G., Coeytaux, R. R., et al. (2013) Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess.* 212: 1-514.
 46. Hayes, D. F., Bast, R. C., Desch, C. E., Fritsche, H., Jr., et al. (1996) Tumor marker utility grading system: a framework to evaluate clinical utility of tumor markers. *J Natl Cancer Inst.* 88(20): 1456-1466.
 47. Hellstrom, I., Raycraft, J., Hayden-Ledbetter, M., Ledbetter, J. A., et al. (2003) The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 63(13): 3695-3700.
 48. Hemminki, K., Sundquist, J. and Brandt, A. (2011) Incidence and mortality in epithelial ovarian cancer by family history of any cancer. *Cancer.* 117(17): 3972-3980.
 49. Holcomb, K., Vucetic, Z., Miller, M. C. and Knapp, R. C. (2011) Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol.* 205(4): 14.
 50. Holschneider, C. H. and Berek, J. S. (2000) Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol.* 19(1): 3-10.

51. Hussain, S. P. and Harris, C. C. (1998) Molecular epidemiology of human cancer: contribution of mutation spectra studies of tumor suppressor genes. *Cancer Res.* 58(18): 4023-4037.
52. Jacobs, I. and Bast, R. C., Jr. (1989) The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod.* 4(1): 1-12.
53. Jacobs, I., Oram, D., Fairbanks, J., Turner, J., et al. (1990) A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol.* 97(10): 922-929.
54. Jacobs, I., Stabile, I., Bridges, J., Kemsley, P., et al. (1988) Multimodal approach to screening for ovarian cancer. *Lancet.* 1(8580): 268-271.
55. Jayson, G. C., Kohn, E. C., Kitchener, H. C. and Ledermann, J. A. (2014) Ovarian cancer. *Lancet.* 384(9951): 1376-1388.
56. Jervis, S., Song, H., Lee, A., Dicks, E., et al. (2014) Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet.* 51(2): 108-113.
57. Kadija, S., Stefanovic, A., Jeremic, K., Radojevic, M. M., et al. (2012) The utility of human epididymal protein 4, cancer antigen 125, and risk for malignancy algorithm in ovarian cancer and endometriosis. *Int J Gynecol Cancer.* 22(2): 238-244.
58. Kaijser, J., Bourne, T., Valentin, L., Sayasneh, A., et al. (2013a) Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 41(1): 9-20.
59. Kaijser, J., Van Gorp, T., Sayasneh, A., Vergote, I., et al. (2013b) Differentiating stage I epithelial ovarian cancer from benign disease in women with adnexal tumors using biomarkers or the ROMA algorithm. *Gynecol Oncol.* 130(2):398-9.
60. Kaijser, J., Van Gorp, T., Smet, M. E., Van Holsbeke, C., et al. (2014) Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 43(1): 89-97.

61. Kaijser, J., Van Gorp, T., Van Hoorde, K., Van Holsbeke, C., et al. (2013c) A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. *Gynecol Oncol.* 129(2): 377-383.
62. Kalapotharakos, G., Ascitutto, C., Henic, E., Casslen, B., et al. (2012) High preoperative blood levels of HE4 predicts poor prognosis in patients with ovarian cancer. *J Ovarian Res.* 5(1): 1757-2215.
63. Karlsen, M. A., Sandhu, N., Hogdall, C., Christensen, I. J., et al. (2012) Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 127(2): 379-383.
64. Kim, Y. M., Whang, D. H., Park, J., Kim, S. H., et al. (2011) Evaluation of the accuracy of serum human epididymis protein 4 in combination with CA125 for detecting ovarian cancer: a prospective case-control study in a Korean population. *Clin Chem Lab Med.* 49(3): 527-534.
65. Kirchhoff, C. (1998) Molecular characterization of epididymal proteins. *Rev Reprod.* 3(2): 86-95.
66. Kirchhoff, C., Habben, I., Ivell, R. and Krull, N. (1991) A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 45(2): 350-357.
67. Kobayashi, E., Ueda, Y., Matsuzaki, S., Yokoyama, T., et al. (2012) Biomarkers for screening, diagnosis, and monitoring of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 21(11): 1902-1912.
68. Kurjak, A., Zalud, I. and Alfirevic, Z. (1991) Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med.* 10(6): 295-297.
69. Lee, J. Y., Jeon, I., Kim, J. W., Song, Y. S., et al. (2013) Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer.* 23(3): 402-412.
70. Lenhard, M., Stieber, P., Hertlein, L., Kirschenhofer, A., et al. (2011) The diagnostic accuracy of two human epididymis protein 4 (HE4) testing systems in combination with CA125 in the differential diagnosis of ovarian masses. *Clin Chem Lab Med.* 49(12): 2081-2088.

71. Lennox, G. K., Eiriksson, L. R., Reade, C. J., Leung, F., et al. (2015) Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer*. 25(5): 809-814.
72. Li, D. P., Du, C., Zhang, Z. M., Li, G. X., et al. (2014) Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev*. 15(12): 4829-4837.
73. Li, J., Chen, H., Mariani, A., Chen, D., et al. (2013) HE4 (WFDC2) Promotes Tumor Growth in Endometrial Cancer Cell Lines. *Int J Mol Sci*. 14(3): 6026-6043.
74. Li, J., Dowdy, S., Tipton, T., Podratz, K., et al. (2009) HE4 as a biomarker for ovarian and endometrial cancer management. *Expert Rev Mol Diagn*. 9(6): 555-566.
75. Liu, J. H. and Zanotti, K. M. (2011) Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol*. 117(6): 1413-1428.
76. Luan, N. N., Wu, Q. J., Gong, T. T., Vogtmann, E., et al. (2013) Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr*. 98(4): 1020-1031.
77. Luketina, H., Fotopoulou, C., Luketina, R. R., Pilger, A., et al. (2012) Treatment decision-making processes in the systemic treatment of ovarian cancer: review of the scientific evidence. *Anticancer Res*. 32(9): 4085-4090.
78. Lynch, H. T., Snyder, C. and Casey, M. J. (2013) Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Ann Oncol*. 24(8).
79. Majkić-Singh, N. (2006) TUMORSKI MARKERI: BIOHEMIJA I KLASIFIKACIJA. *Jugoslov Med Biohem*. 25(2): 79-88.
80. Manjunath, A. P., Pratapkumar, Sujatha, K. and Vani, R. (2001) Comparison of three risk of malignancy indices in evaluation of pelvic masses. *Gynecol Oncol*. 81(2): 225-229.
81. Martini, F. H., Timmons, M. J. and Tallitsch, R. B. (2007). *Human Anatomy* Pearson, Inc. publishing as Pearson Benjamin Cummings.
82. Miljuš, D., Živković, S., Plavšić, S., Mickovski-Katalina, N., et al. (2013.). *Registar za rak centralne Srbije, Incidenca i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji*

2011. godine. Institut za Javno zdravlje Srbije „Dr Milan Jovanović Batut“, Beograd.
83. Moore, R. G., Brown, A. K., Miller, M. C., Skates, S., et al. (2008) The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 108(2): 402-408.
 84. Moore, R. G., MacLaughlan, S. and Bast, R. C., Jr. (2010) Current state of biomarker development for clinical application in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 116(2): 240-245.
 85. Moore, R. G., McMeekin, D. S., Brown, A. K., DiSilvestro, P., et al. (2009) A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 112(1): 40-46.
 86. Moore, R. G., Miller, M. C., Steinhoff, M. M., Skates, S. J., et al. (2012) Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol.* 206(4): 30.
 87. Nowak, M., Janas, L., Stachowiak, G., Stetkiewicz, T., et al. (2015) Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. *Prz Menopauzalny.* 14(4): 254-259.
 88. Obeidat, B. R., Amarin, Z. O., Latimer, J. A. and Crawford, R. A. (2004) Risk of malignancy index in the preoperative evaluation of pelvic masses. *Int J Gynaecol Obstet.* 85(3): 255-258.
 89. Olsen, C. M., Green, A. C., Whiteman, D. C., Sadeghi, S., et al. (2007) Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer.* 43(4): 690-709.
 90. Ortiz-Munoz, B., Aznar-Oroval, E., Garcia Garcia, A., Covisa Peris, A., et al. (2014) HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol.* 35(7): 7249-7258.
 91. Pantelic, M. (2016). Značaj tumorskih markera CA 125 i HE4, konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika. Novi Sad, Medicinski fakultet, Novi Sad. Doktorska disertacija.
 92. Park, Y., Lee, J. H., Hong, D. J., Lee, E. Y., et al. (2011) Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from

- patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 44(10-11): 884-888.
93. Radosavljević, A., Stanković, A., Petković, S., Argirović, R., et al. (1991). Palpabilni ovarijum u postmenopauzi – rizik od malignoma. XXXV ginekološko-akušerska nedelja SLD, Beograd, zbornik radova. .
 94. Rancourt, A., Matte, I., Lane, L. and Piché, A. (2012). The Role of MUC16 Mucin (CA125) in the Pathogenesis of Ovarian Cancer. *Ovarian Cancer - Basic Science Perspective.* . Farghaly, InTech: 418.
 95. Rein, B. J., Gupta, S., Dada, R., Safi, J., et al. (2011) Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *J Oncol.* 475983(10): 11.
 96. Richards, A., Herbst, U., Manalang, J., Pather, S., et al. (2015) HE4, CA125, the Risk of Malignancy Algorithm and the Risk of Malignancy Index and complex pelvic masses - a prospective comparison in the pre-operative evaluation of pelvic masses in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 55(5): 493-497.
 97. Romagnolo, C., Trivella, G., Bonacina, M., Fornale, M., et al. (2006) Preoperative diagnosis of 221 consecutive ovarian masses: scoring system and expert evaluation. *Eur J Gynaecol Oncol.* 27(5): 487-489.
 98. Ruggeri, G., Bandiera, E., Zanotti, L., Belloli, S., et al. (2011) HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta.* 412(15-16): 1447-1453.
 99. Salani, R., Santillan, A., Zahurak, M. L., Giuntoli, R. L., 2nd, et al. (2007) Secondary cytoreductive surgery for localized, recurrent epithelial ovarian cancer: analysis of prognostic factors and survival outcome. *Cancer.* 109(4): 685-691.
 100. Schonfeld, S. J., Berrington de Gonzalez, A., Visvanathan, K., Pfeiffer, R. M., et al. (2013) Declining second primary ovarian cancer after first primary breast cancer. *J Clin Oncol.* 31(6): 738-743.
 101. Shih Ie, M. and Kurman, R. J. (2004) Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol.* 164(5): 1511-1518.

102. Siegel, R., Naishadham, D. and Jemal, A. (2013) Cancer statistics, 2013. *CA Cancer J Clin.* 63(1): 11-30.
103. Skates, S. J., Mai, P., Horick, N. K., Piedmonte, M., et al. (2011) Large prospective study of ovarian cancer screening in high-risk women: CA125 cut-point defined by menopausal status. *Cancer Prev Res.* 4(9): 1401-1408.
104. Skates, S. J., Menon, U., MacDonald, N., Rosenthal, A. N., et al. (2003) Calculation of the risk of ovarian cancer from serial CA-125 values for preclinical detection in postmenopausal women. *J Clin Oncol.* 21(10 Suppl): 206s-210s.
105. Strigini, F. A., Gadducci, A., Del Bravo, B., Ferdeghini, M., et al. (1996) Differential diagnosis of adnexal masses with transvaginal sonography, color flow imaging, and serum CA 125 assay in pre- and postmenopausal women. *Gynecol Oncol.* 61(1): 68-72.
106. Terzic, M., Dotlic, J., Likic, I., Brndusic, N., et al. (2013a) Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 52(2): 253-257.
107. Terzic, M. M., Dotlic, J., Likic, I., Ladjevic, N., et al. (2013b) Current diagnostic approach to patients with adnexal masses: which tools are relevant in routine praxis? *Chin J Cancer Res.* 25(1): 55-62.
108. Terzić M, Dotlić J, Likić Ladjević I, Atanacković J, Ladjević N. (2011) Evaluation of the risk malignancy index diagnostic value in patients with adnexal masses. *Vojnosanit Pregl.* 68(7): 589–593.
109. Terzic, M., Dotlic, J., Bila, J., Pilic, I., et al. (2015) Utilization of ultrasound as a diagnostic tool in the preoperative assessment of patients with adnexal masses. *J Buon.* 20(3): 862-869.
110. Tingulstad, S., Hagen, B., Skjeldestad, F. E., Halvorsen, T., et al. (1999) The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol.* 93(3): 448-452.
111. Tingulstad, S., Hagen, B., Skjeldestad, F. E., Onsrud, M., et al. (1996) 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.* 103(8): 826-831.

112. Tsilidis, K. K., Allen, N. E., Key, T. J., Dossus, L., et al. (2011) Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 105(9): 1436-1442.
113. Urban, N., McIntosh, M. W., Andersen, M. and Karlan, B. Y. (2003) Ovarian cancer screening. *Hematol Oncol Clin North Am*. 17(4): 989-1005.
114. van den Akker, P. A., Aalders, A. L., Snijders, M. P., Kluivers, K. B., et al. (2010) Evaluation of the Risk of Malignancy Index in daily clinical management of adnexal masses. *Gynecol Oncol*. 116(3): 384-388.
115. Van Gorp, T., Cadron, I., Despierre, E., Daemen, A., et al. (2011) HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 104(5): 863-870.
116. Van Gorp, T., Veldman, J., Van Calster, B., Cadron, I., et al. (2012) 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. *Eur J Cancer*. 48(11): 1649-1656.
117. Van Holsbeke, C., Daemen, A., Yazbek, J., Holland, T. K., et al. (2009) Ultrasound methods to distinguish between malignant and benign adnexal masses in the hands of examiners with different levels of experience. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 34(4): 454-461.
118. van Trappen, P. O., Rufford, B. D., Mills, T. D., Sohaib, S. A., et al. (2007) Differential diagnosis of adnexal masses: risk of malignancy index, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and radioimmunosintigraphy. *Int J Gynecol Cancer*. 17(1): 61-67.
119. Varga, D., Deniz, M., Schwentner, L. and Wiesmuller, L. (2013) Ovarian cancer: in search of better marker systems based on DNA repair defects. *Int J Mol Sci*. 14(1): 640-673.
120. Vaughan, S., Coward, J. I., Bast, R. C., Jr., Berchuck, A., et al. (2011) Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nat Rev Cancer*. 11(10): 719-725.

121. Wang, J., Gao, J., Yao, H., Wu, Z., et al. (2014) Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumour Biol.* 35(6): 6127-6138.
122. Weiner, Z., Thaler, I., Beck, D., Rottem, S., et al. (1992) Differentiating malignant from benign ovarian tumors with transvaginal color flow imaging. *Obstet Gynecol.* 79(2): 159-162.
123. WHO. (2011). "European Detailed Mortality Database, World Health Organization Regional Office for Europe. <http://data.euro.who.int/dmdb/>."
124. Winarto, H., Laihad, B. J. and Nuranna, L. (2014) Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev.* 15(5): 1949-1953.
125. Woo, Y. L., Kyrgiou, M., Bryant, A., Everett, T., et al. (2012) Centralisation of services for gynaecological cancers - a Cochrane systematic review. *Gynecol Oncol.* 126(2): 286-290.
126. Yamamoto, Y., Yamada, R., Oguri, H., Maeda, N., et al. (2009) Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 144(2): 163-167.
127. Yang, J., Sa, M., Huang, M., Xiang, Z., et al. (2013) The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem.* 46(16-17): 1705-1708.
128. Yazbek, J., Raju, S. K., Ben-Nagi, J., Holland, T. K., et al. (2008) Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 9(2): 124-131.
129. Yenen, M. C., Alanbay, I., Akturk, E., Ercan, C. M., et al. (2012) Comparison of risk of malignancy indices; RMI 1-4 in borderline ovarian tumor. *Eur J Gynaecol Oncol.* 33(2): 168-173.
130. Zhai, Q. J., Rosen, D. G., Lu, K. and Liu, J. (2008) Loss of DNA mismatch repair protein hMSH6 in ovarian cancer is histotype-specific. *Int J Clin Exp Pathol.* 1(6): 502-509.

BIOGRAFIJA

Dr Aleksandar Ristić rođen je 02. 03. 1970. godine. Medicinski fakultet u Beogradu upisao školske 1989/90. a diplomirao 1996. godine sa prosečnom ocenom 8,23. Školske 1997/98. počeo specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva koju je završio 2002. godine. Od januara 2003. godine radi na GAK „Narodni front“. Školske 2006/07. upisao užu kliničku specijalizaciju iz oblasti „Ultrazvuk u kliničkoj medicini“ na Medicinskom fakultetu u Beogradu, a 2009. uspešno odbranio subspecijalistički rad „Mesto ultrasonografije u evaluaciji prostih cista kod žena u postmenopauzi“ i stekao zvanje subspecijaliste ultrazvuka u kliničkoj medicini. 24. juna 2010. odbranio magistarsku tezu na Medicinskom fakultetu u Beogradu pod naslovom „Ishod lečenja intraepitelnih neoplazija grlića materice primenom različitih operativnih tehnika“ i stekao akademsko zvanje magistar medicinskih nauka. U toku kliničkog rada usavršavao se na mnogim domaćim i svetskim kongresima. 2005. godine završio je nacionalnu školu za patologiju cerviksa, vagine i vulve i kolposkopiju i stekao pravo samostalnog rada u oblasti rane detekcije i prevencije bolesti donjeg genitalnog trakta. 2008. godine završio kurs ginekološke endoskopije u okviru Američkog društva za ginekološku laparoskopiju. 2011. godine učestvovao u programu *Iandonald* škole. 2014. godine završio kurs – *Advanced laparoscopy and laparoscopic hysterectomy (Maidstone – Engleska)*, a takođe iste godine u Segedinu završio 8th Good Clinical Practice Course. Više puta učesnik svetskih kongresa iz ultrazvuka u obstetriciji i ginekologiji (2009. Hamburg, 2010. Prag, 2014. Barselona) i član je Svetskog udruženja ultrazvuka u ginekologiji i obstetriciji. Trenutno radi kao lekar specijalista na odeljenju ultrazvučne dijagnostike čiji je načelnik prof. dr Milan Đukić. Aktivno se bavi laparoskopskom hirurijom.

PRILOZI

Prilog 1.

Izjava o autorstvu

Potpisani-a _____ **Aleksandar R. Ristić** _____

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

„Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi kod žena u

premenopauzi i postmenopauzi“

- rezultat sopstvenog istraživačkog rada,
- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova,
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio/la autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda

U Beogradu, _____ **31.05.2016.** _____

Alexandar Ristić

Prilog 2.

**Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije
doktorskog rada**Ime i prezime autora a Aleksandar R. Ristić

Broj upisa _____

Studijski program _____

Naslov rada „**Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi****kod žena u premenopauzi i postmenopauzi**“Mentor Prof. Dr Dejan FilimonovićPotpisani Aleksandar R. Ristić

izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao/la za objavljivanje na portalu **Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu**.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i mesto rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktorandaU Beogradu, 31.05.2016.

Prilog 3.

Izjava o korišćenju

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Indeks malignosti u diferencijalnoj dijagnozi ovarijalnih neoplazmi kod žena u premenopauzi i postmenopauzi“

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim priložima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poledini lista).

Potpis doktoranda

U Beogradu, 31.05.2016.

