

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU

RASTKO K. MAGLIĆ

**ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U
DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE
ADNEKSALNIH MASA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD 2018.

UNIVERZITET U BEOGRADU
MEDICINSKI FAKULTET U BEOGRADU

RASTKO K. MAGLIĆ

**ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U
DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE
ADNEKSALNIH MASA**

DOKTORSKA DISERTACIJA

BEOGRAD 2018.

UNIVERSITY OF BELGRADE
MEDICAL FACULTY OF BELGRADE

RASTKO K MAGLIĆ

**THE IMPORTANCE OF
ULTRASONOGRAPHY IN THE
DETECTION OF NEOAGIOGENESIS IN
ADNEXAL MASES**

DOCTORAL THESIS

BELGRADE 2018

Mentor doktorske disertacije:

Prof. dr Branka Nikolić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Snežana Rakić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
2. Prof. dr Vladimir Pažin, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
3. Doc. dr Đorđe Ilić, Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

Datum odbrane: septembar 2018.

POSVETA I IZRAZI ZAHVALNOSTI

Želeo bih da se zahvalim svojoj supruzi dr sci Dragani Maglić na njenoj dugogodišnjoj istrajnosti i upornosti koja me je naterala da ovaj rad završim i predam.

Posebnu zahvalnost bih želeo da izrazim mom mentoru Prof. dr Branki Nikolić za neverovatnu strpljivost i upornost u dugogodišnjem radu sa mnom koji je i omogućio nastanak ove teze i publikovanje rada objavljenog iz nje.

Želeo bih da se zahvalim mojoj deci Aleksandru, Luki i Nini na izgubljenim danima njihovog detinjstva koje im zauvek dugujem, a naročito mom ocu Prof. dr sci Kostu Magliću i majci Gordani Maglić, koji su me neprestano podsticali u napredovanju u struci.

ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE ADNEKSALNIH MASA

SAŽETAK

UVOD:

Predmet istraživanja je određivanje specifičnosti i senzitivnost transvaginalnog ultrasonografskog pregleda, 3D multislice pregleda i color dopplera u diferencijaciji adneksalnih tumorskih masa. Procena je obavljena na osnovu merenja indeksa otpora (Ri) u krvnim sudovima na periferiji tumora ili u tumoru ukoliko su prisutni, (solidna komponenta) indexa otpora (Ri) obe jajničke arterije i indexa otpora obostrane uterine arterije. Određena je specifičnost i senzitivnost ove tehnike uz poređenje nalaza sa operativnim i patohistološkim nalazom. Ispitane su serumske vrednosti tumor markera CA125 i HE4 da bi utvrdili njihov značaj u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnih masa. Na osnovu urađenih ultrasonografskih transvaginalnih, color doppler i 3D analiza formirana je osnova dopunjenog algoritma, na osnovi IOTA jednostavnih pravila sa kojim se na jednostavan način može napraviti diferencijacija adneksalnih tumorskih masa

CILJ RADA:

- Odrediti senzitivnost i specifičnost transvaginalne ultrasonografske detekcije neoangiogeneze u dijagnostici adneksalnog nalaza.
- Ispitati značaj uključivanja vrednosti serumskih tumor markera u određivanju prediktivne vrednosti ultrazvučnog nalaza u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnih masa.
- Formiranje algoritma za dijagnostiku adneksalnih tumora na osnovu IOTA algoritma jednostavnih pravila, transvaginalnog mapiranja angiogeneze putem 3D color dopler ultrazvuka i analize ultrazvučne slike i vrednosti serumskih tumor markera.

METODOLOGIJA:

Ispitivanje sprovedeno kao studija preseka, koja je uključila sve pacijentkinje koje ispunjavaju kriterijum za uključivanje u studiju a operisane su u klinici GAK „Narodni front“, u periodu od 1.8.2014. do 1.5.2016. godine. Istraživanje je odobreno od etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i etičkog odbora Klinike GAK “Narodni Front”. Svim pacijentkinjama je dato detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o cilju i značaju ispitivanja i planiranim dijagnostičkim postupcima i lečenju. Potvrdile su svoju saglasnost za dobrovoljno učestvovanje u istraživanju. Od analitičkih metoda korišteni su Hi kvadrat test za procenu značajnosti razlike multivariacione analize varijanse (MANOVA), neparametarska jednofazna ANOVA i Kruskal-Wallisov test.

REZULTATI:

U radu na osnovu dobijenih rezultata smo pokazali da TVUS donosi značajan pomak u dijagnostici i diferencijaciji potencijalno malignih adneksalnih tumorskih masa u odnosu na benigne. Transvaginalni ultrazvuk i korišćenje color Doppler-a u merenju R_i , lociranju i mapiranju polja neovaskularizacije, doprinosi preziznijoj diferencijaciji adneksalnih tumorskih masa (mapiranje, lociranje i kvantifikovanje prisutne neovaskularizacije). Primenom multislice tehnike mogu se odrediti karakteristike i lokalizacija tumora u odnosu na druge organe u maloj karlici. Formiranje dopunjenog algoritma za diferencijaciju adneksalnih tumorskih masa, na osnovu transvaginalne ultrazvučne slike bazirano na dokazanim vrednostima IOTA jednostavnih pravila i dopunjeno analizom neoangiogeneze (color doppler i 3D multislice analizom slike), predstavlja originalni naučni doprinos.

ZAKLJUČAK:

S obzirom na značajnu učestalost adnexalnih masa sačinjenu od različitih histoloških tipova neophodno je napraviti odgovarajući algoritam za određivanje razlike između benignih i malignih adneksalnih masa. S obzirom da u mnogim situacijama nije moguće ispuniti kriterijume IOTA algoritma (velik broj nedeterminisanih tumora adneksa) a time i postaviti preciznu dijagnozu potrebno je sačiniti algoritam koji ima jednostavne i dostupne kriterijume za postavljanje dijagnoze. Pregledom skorijih objavljenih radova uočava se da su autori uvodili 3D power Doppler angiografiju (volumensko mapiranje HOT SPOTOVA) u preoperativnu evaluaciju malignih adneksalnih masa, kako bi se poboljšao algoritam, ali se ova dopuna nije pokazala validnom u kliničkom ispitivanju. Pokazala je značajne varijacije u senzitivnosti (od 100% do 64%).

U studijama se navodi da R_i manji od 0,4 budi sumnju na neoangiogenezu kod malignih tumora. Stoga se u ovoj studiji koristi ta činjenica, a dopunjuje se novim činiocem – 3D multislice ultrazvučnom tehnikom koja omogućava da se tumefakt mapira u celini, a potom analizira kada za tim nastane potreba kao da je pacijent i dalje na samom pregledu. Ova mogućnost ultrazvučne tehnologije povećava značajno preciznost i reproducibilnost u pregledu i opisu samog adneksalnog tumora, istovremeno eliminišući potrebu da samo jedan ultrasonografičar koji je specijalno obučan, radi preglede. U literaturi do sada nisu objavljeni radovi koji su se bavili ovom tematikom.

Dodajući vrednosti indeksa rezistencije, koje smo na prethodno opisani način verifikovali, u IOTA jednostavna pravila dobili smo mogućnost da dalje redukujemo grupu nedeterminisanih pacijenata prema IOTA algoritmu. Ovakva modifikacija (dopuna) algoritma nam je omogućila da, bazirano samo na ultrazvučnom pregledu, povećamo tačnost predikcije malignih adneksalnih masa dajući ovim pacijentima aдекватniji tretman i povećavajući im šanse za kvalitetan oporavak.

Smatramo da je ideja ove studije (ovako dopunjen IOTA algoritam) osnovana i veoma klinički korisna (primenljiva) i da će dati značajan doprinos već postojećim postupcima u dijagnostici tumora adneksa.

Određivanje sumnje na malignitet je od izuzetnog značaja u ginekološkoj praksi jer od njega zavisi način i plan lečenja a samim tim i kvalitet života i preživljavanje.

Ključne reči: adneksalne mase, ultrazvuk, neoangiogeneza, IOTA jednostavna pravila

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Humana reprodukcija

THE IMPORTANCE OF ULTRASONOGRAPHY IN THE DETECTION OF NEOAGIOGENESIS IN ADNEXAL MASES

Resume:

INTRODUCTION:

The object of this research is to establish the sensitivity and specificity of the transvaginal ultrasound exam, 3D multislice analysis and color Doppler investigation in the differentiation of adnexal mases. The evaluation was done by measuring Resistance indexes (Ri) in blood vessels on the surface of the adnexal tumors or inside the solid adnexal mases if present and resistance indexes in the ovarian and uterine artery of the ipsilateral side. The specificity and sensitivity of the technique was established comparing the results with operative histology. Serum values of tumor marker CA125 and HE4 were examined in these patients to establish their correlation, or lack of it, with differential diagnosis of adnexal mases. Based upon the transvaginal ultrasound examination and 2D and 3D neovascularization analysis, a basis for an improved IOTA simple rules algorithm was formed. This provides the future researcher with an easily reproducible tool for the differentiation of adnexal tumor mases.

THE GOALS:

- To establish the sensitivity and specificity of transvaginal ultrasonography in the detection of neoangiogenesis in adnexal mases.
- To investigate the benefits of possible inclusion of serum tumor markers values (Ca 125 and HE4) in establishing the predictive value of the ultrasound examination of
- To establish an improved IOTA simple rules algorithm adding transvaginal color Doppler ultrasound 2D and 3D angiogenesis mapping and flow analysis to improve the predictive value in differentiating adnexal mases.

METHODS:

The research was conducted as a cross section study, including all patients fulfilling the study inclusion criteria, and admitted for treatment in the Gyn and Obs University Clinic „Narodni front“, between 1.8.2014. until 1.5.2016. The study was approved by the ethics board of the Medical faculty of the University of Belgrade and the ethics board of the Gyn and Obs University Clinic „Narodni front“. All patients were given a detailed written explanation of the study and answered all questions involving the details of the study, treatment, procedures and surgeries involved. All of them knowingly agreed to voluntarily take part in the study.

Statistical data was analysed using Hi square test to evaluate the significance of difference in multivariate analysis of variance (MANOVA), single phase non-parametrical analysis ANOVA and Kruskal-Wallis test.

RESULTS:

Our research results proved that transvaginal ultrasound provides means to diagnose and differentiate between benign and malignant adnexal tumor masses. The use of transvaginal ultrasound and color Doppler (Ri) measurements in locating and mapping neoangiogenesis provides better differentiation of adnexal tumor masses. The 3D multislice ultrasound mode can establish characteristics and localization of tumor masses in relation to other organs in the pelvis, and can provide post processing of the images. The addition of ultrasound neoangiogenesis analysis (color Doppler and 3D multislice image analysis) to the already established value of IOTA simple rules algorithm, in differentiating adnexal tumor masses, is an original scientific improvement.

CONCLUSION:

Taking into consideration the frequency and multitude of histologically diverse adnexal masses a need to establish a proper procedure – algorithm to differentiate benign from malignant adnexal masses is a necessity. As established before, the IOTA algorithm simple rules cannot be always applied, resulting with a residual, relatively large, indeterminate group of patients. This imposes a need to find further means to improve the algorithm and narrow down the indeterminate group. Analyzing available literature data 3D power Doppler volume mapping of Hot Spots was trialed to improve algorithm for differentiation of adnexal masses, but this addition has not been proven valid in clinical trials. Gross variations in sensitivity were present (from 100% to 64%).

Using the resistance index (Ri) with a cutoff value below 0,4, when analyzing ultrasound Doppler wave data, a verifiable diagnosis of malignancy can be made in adnexal tumor masses. This fact combined with benefits provided by 3D multislice ultrasound technology make it possible to map the adnexal mass entirely, complete with its vascularization, and analyze the data through postprocessing at the leisure of the examiner. This provides a better degree of precision and lowers the error margins, also allowing other examiners to reproduce the measurements.

Combining the resistance index data obtained in this way with IOTA simple rules, gave us an improvement in discerning the indeterminate group of patients made by the IOTA algorithm further and providing us with a better discriminating algorithm between benign and malignant adnexal masses. We were able to significantly lower the number of indeterminate patients in our study, giving them more adequate treatment and providing an outcome further approved by final postoperative histology.

This addition to IOTA simple rules algorithm has not been documented in published papers available. This leads us to the conclusion that such an improved IOTA simple rules algorithm is scientifically sound and very applicable in day to day clinical use -as was the goal of this study to prove. This is an important contribution in everyday clinical differential diagnosis of adnexal tumor masses further stressing the significance of ultrasound diagnosis.

Establishing the malignancy suspicion in adnexal tumor masses is of paramount significance in gynecology, providing these patients with a proper treatment plan, and giving them a good survival rate and decent quality of life.

Key words: adnexal masses, ultrasound resistance index, neoangiogenesis, IOTA simple rules

Scientific area: Medicine, Gynecology and Obstetrics, Humane Reproduction

Sadržaj

1.	UVOD.....	1
1.1.	TUMORI JAJNIKA:.....	2
1.1.1.	FUNKCIONALNE CISTE JAJNIKA:.....	2
1.1.2.	INFLAMATORNI TUMORI ADNEKSA.....	4
1.1.3.	ENDOMETRIOM:.....	5
1.1.4.	NEOPLAZME JAJNIKA:.....	7
1.1.5.	CISTADENOM:.....	7
1.1.6.	MUCINOZNI CISTADENOM:.....	8
1.1.7.	DERMOIDNE CISTE:.....	10
1.1.8.	FIBROM:.....	11
1.1.9.	TEKOM:.....	12
1.1.10.	BRENEROV TUMOR:.....	12
1.1.11.	GONADOBLASTOM:.....	13
1.2.	KARCINOM JAJNIKA:.....	14
1.2.1.	ETIOPATOGENEZA:.....	14
1.2.2.	FIGO klasifikacija karcinoma jajnika ⁷⁹	17
1.2.3.	KLINIČKA SLIKA:.....	18
1.2.4.	BORDERLINE TUMORI:.....	18
1.3.	TUMORI JAJOVODA.....	20
1.3.1.	HIDROSALPINKS.....	20
1.3.2.	PARAOVARIJANE CISTE.....	22
1.3.3.	KARCINOMI JAJOVODA.....	22
1.4.	DIJAGNOZA ADNEKSALNIH MASA:.....	23
1.4.1.	ULTRASONOGRAFIJA:.....	24
1.4.2.	TRANSVAGINALNA ULTRASONOGRAFIJA:.....	25
1.4.3.	COLOR DOPPLER:.....	25
1.4.4.	3D i 4D ULTRASONOGRAFIJA.....	27
1.4.5.	MAGNETNA REZONANCA:.....	29
1.4.6.	NEOANGIOGENEZA:.....	31
1.4.7.	VEGF:.....	33
1.4.8.	TUMOR MARKERI :.....	34
1.4.9.	PREDIKCIONI TESTOVI:.....	36
2.	CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	40
3.	MATERIJAL I METODE.....	41
3.1.	Tip studije.....	41

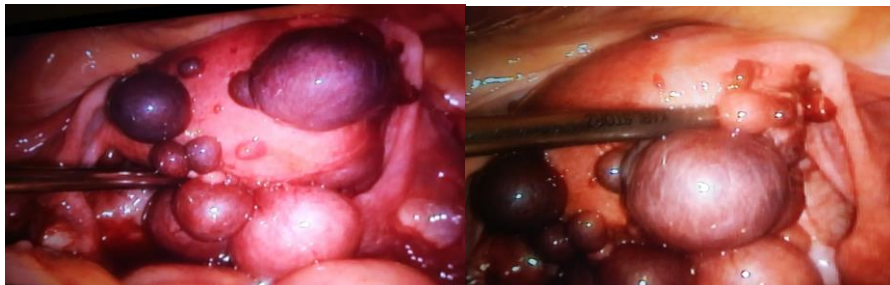
3.2.	Ulazni kriterijum za pacijente:	41
3.3.	Metodologija	41
3.4.	Statistička analiza	42
4.	REZULTATI	43
4.1.	Deskriptivna analiza.....	43
4.2.	Tumori adneksa	45
4.3.	Doppler parametri	48
4.4.	TU marker	50
4.5.	Histopatologija:	51
5.	DISKUSIJA	60
6.	ZAKLJUČCI.....	67
7.	LITERATURA.....	69

1. UVOD

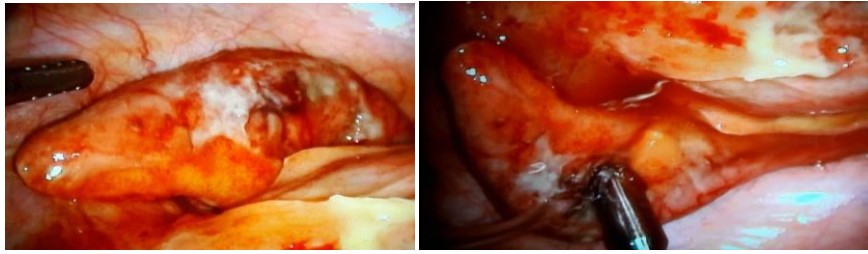
Adneksalne mase podrazumevaju tumore ginekološkog ili ne ginekološkog porekla,¹ koji mogu biti lokalizovani na jajnicima, tubama uterinama i okolnom vezivnom tkivu. Po svojoj prirodi mogu se podeliti na benigne i maligne, javljaju se kod pacijentkinja svih životnih doba i imaju heterogenu histološku i histogenetsku strukturu. Češći su kod žena u postmenopauzi. Adneksalne mase mogu izazivati tegobe zbog veličine, kompresije okolnih organa ili mogućnosti nastanka torzije.^{1,2} U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) se zbog dijagnostikovanih tumorskih adneksalnih masa godišnje operiše između 5 i 10% pacijentkinja pod sumnjom na malignitet,² a kod 13-21% od tih pacijentkinja se histopatološki i potvrdi maligni tumor jajnika.^{1,2} Tretman adneksalnih masa zavisi od vrste, stepena hitnosti (vanmaterična trudnoća, torzija adneksa) i verovatnoće maligniteta.¹

U predelu adnexa mogu postojati promene na: ^{3,4}

- jajniku
 - cistične promene: funkcionalne, neoplastične, endometrijoza, benigni tumori
 - solidne promene: neoplazme, benigni, maligni tumori
- jajovodu
 - cistične promene: tubovarijalni apsces, hidrosalpinx, paraovarijalne ciste
 - solidne promene: vanmaterična trudnoća, tuboovarijalni apsces, neoplazme
- tumori uterusa koji imponuju kao adneksalne mase
 - cistične promene: trudnoća u uterus bikornisu, adenomioza
 - solidne promene: pedunkularni ili intraligamentarni miom



- crevima
 - cistične promene: distendiran cekum ili sigmoidni kolon
 - solidne promene: divertikulitis, apendicitis, tumor



Druge promene ne ginekološkog porekla mogu biti: ciste urahusa, distendirana bešika, migratorni bubreg, hematoma ili absces prednjeg trbušnog zida

1.1. TUMORI JAJNIKA:

Tumori jajnika predstavljaju adneksalne mase koje potiču od tkiva jajnika i u zavisnosti od etiopatogeneze mogu imati različite osobine.³ Prema svojoj etiopatogenezi tumori jajnika su podeljeni na funkcionalne, inflamatorne, neoplastične i druge. U funkcionalne tumore jajnika spadaju folikularne ciste, teka luteinske ciste i ciste korpus luteuma i luteomi kod trudnica.⁴ Inflamatorni tumori jajnika javljaju se u vidu piovarijuma ili češće kao inflamatorni kompleks tube i jajnika (tubovarijalni apsces). Neoplastične promene mogu biti maligne, benigne i border line.⁵ U adneksalne mase spadaju i endometriomi, paraovarijalne ciste i uvećani jajnici kod žena sa policističnim ovarijalnim sindromom (PCO).^{3,4}

1.1.1. FUNKCIONALNE CISTE JAJNIKA:

1.1.1.1. FOLIKULARNE CISTE:

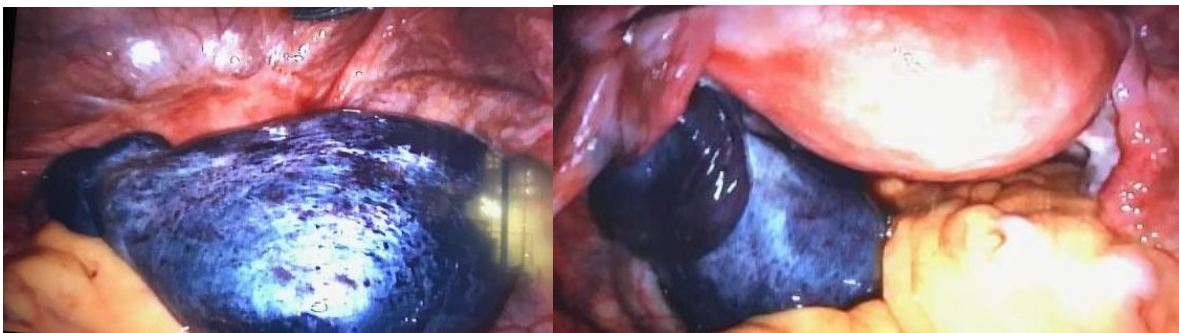
Najčešće funkcionalne ciste koje nastaju iz nerupturiranog vodećeg folikula, dimenzija preko 3 cm pa do 8 cm su folikularne ciste jajnika^{6,8}. Nastaju tokom menstrualnog ciklusa usled stimulacije gonadotropnim hormonima.⁷ Kao i normalan folikul, one se sastoje od reda granuloznih i tekalnih ćelija. Folikularne ciste imaju tanak zid a njihova unutrašnjost je ispunjena folikularnom tečnošću. Najčešće se spontano povlače nakon menstrualnog ciklusa i ne zahtevaju operativno lečenje.⁸ U velikom broju slučajeva, ovakve ciste su asimptomatske i otkrivaju se prilikom rutinskog ultrazvučnog pregleda.^{6,7} Spontana ruptura folikularne ciste može biti praćena samo bolovima koji traju 24-48 h bez ozbiljnijih komplikacija. Od ozbiljnijih komplikacija moguće je intraabdominalno krvavljenje nakon rupture ciste, subtorkvacija ili torkvacija adneksa na kojima je prisutna folikularna cista.

1.1.1.2. CISTE ŽUTOG TELA:

Nastaju tokom druge faze menstruacionog ciklusa (2-4 dana nakon ovulacije) usled krvarenja tokom vaskularne faze žutog tela jajnika (corpus luteuma),⁹ što može dovesti do prerastanja corpus luteuma u cistu žutog tela veličine 5-10 cm. Za razliku od folikularnih cisti, ciste žutog tela se ređe javljaju a njihova unutrašnjost je ispunjena krvlju.¹⁰

Ultrazvučna slika žutog tela može varirati od jednostavne unilokularne, ciste glatkog zida do kompleksne cistične lezije sa hipo ili anehogenim unutrašnjim ehom i debelom kapsulom. Na ultrazvučnu sliku ciste žutog tela utiče i prisutvo krvi unutar ciste. Tipična ultrazvučna slika hemoragične ciste je slika „paukove mreže“. Kolor doplerom prikazuje se periferni obojeni prsten tzv. „vatreni prsten“ (engl. „ring of fire“).

Klinička slika ciste žutog tela varira od potpuno asimptomatske,¹⁰ slike jednostranog bola praćenog tačkastim krvavljenjem do slike akutnog hirurškog oboljenja, sa abdominalnim kolikama a nastaje nakon rupture ciste i krvavljenja u abdomen. Ruptura može nastati spontano, kao posledica fizičkog napora, seksualnog odnosa, ginekološkog pregleda ili neko druge traume.⁹ Ruptura je najčešće praćena karakterističnim bolom, koji je intermitentan, nakon čega može doći do pogorošanja kliničke slike. Kod obilnih krvavljenja može se razviti hemoragični šok. Lečenje u gotovo 90% slučajeva je konzervativno jer se simptomi spontano povlače. Ukoliko su ciste manje od 6 cm i ne dolazi do njihove spontane regresije u terapiji se koriste kontraceptivne tablete. Veće i simptomatske ciste se hirurški zbrinjavaju laparoskopijom ili laparotomijom.⁸



1.1.1.3. TEKA LUTEINSKE CISTE:

Teka-luteinske ciste su retke funkcionalne multicistične formacije^{16,17} tankog zida¹⁶, ispunjene bistrom tečnošću, veličine i do 30 cm, najčešće obostrane. Nastaju tokom lutealne faze menstrualnog ciklusa, stimulacije klomifen citratom, indukcije ovulacije humanim horionskim

ili menopauzalnim gonadotropinom¹¹, tokom prvog trimestra trudnoće, usled preosetljivosti teka luteinskih ćelija na delovanje beta humanog horionskog gonadotropina (β HCG).¹² Retko se javljaju u jednoplodnoj fiziološkoj trudnoći. Češće su prisutne u višeploidnoj trudnoći, a mogu da prate sve oblike gestacijskih trofoblastnih bolesti od kompletne (učestalost teka-luteinske ciste 14 do 30%.) i parcijalne mole do malignih oblika gestacione trofoblastne bolesti (GTN); horiokarcinoma, placental site trofoblastnog tumora (PSTT)¹¹.

Ultrazvučno slikom dominira izražena pericistična vaskularizacija sa rezistens indeksima u referentnim vrednostima ($R_i > 0,45$).¹² Spontano regrediraju nakon nekoliko menstrualnih ciklusa i ne zahtevaju operativno lečenje izuzev u retkim slučajevima torkvacije ciste ili rupture ciste praćene intrabdominalnom hemoragijom.¹⁸ Primena oralnih kontraceptiva smanjuje incidencu njihovog nastanka. Ove ciste se razlikuju od ovarijalnog cistadenoma zbog postojanja očuvane ovarijalne strome. Ultrasonografski mogu imponovati kao ovarijalni mucinozni borderline tumori.¹⁴ Trudnoća u kojoj je dijagnostikovano prisustvo teka luteinskih cisti može se komplikovati intrauterinim zastojem rasta (IUGR), preeklampsijom (PE), fetalnom i maternalnom virilizacijom i hiperemEZom.^{14,15}

1.1.2. INFLAMATORNI TUMORI ADNEKSA

Inflamatorni tumori jajnika obuhvataju širok dijapazon inflamatornih oboljenja: ooforitis, salpingitis, ooforosalpingitis, tuboovarijalni upalni kompleks (TOK) i često su praćeni sa peritonitisom. Nastaju najčešće kao posledica polno prenosivih bolesti.¹⁹ Klinička slika može biti od blage sa nespecifičnim simptomima do fulminantne.²⁰ Brza dijagnoza i adekvatna terapija ovih oboljenja sprečava komplikacije koje mogu uticati na fertilitnost pacijentkinje. Često su polimikrobne etiologije, sa predominantnom pojavom anaeroba. Oboljenje nastaje ascendentnim širenjem infekcije iz cervikalnog kanala ka endometrijum, jajovodima i jajnicima a najčešće je uzrokovana Chlamydiom trachomatis ili Neisseriom gonorrhoeae (60-75%).²¹ Neadekvatna terapija ova dva uzročnika u 20% može izazvati i pelvični upalni proces (PID). Potencijalni rizik za razvoj inflamatornih adneksalnih masa stvaraju: vaginalno ispiranje, intrauterusni ulošci (spirale) i ginekološke intervencije, jer mogu dovesti do ascendentnog širenja bakterija ka unutrašnjim reproduktivnim organima. Infekcije unutrašnjih organa ili ginekološke intervencije su faktor rizika za nastanak upalnih adneksalnih masa kod

postmenopausalnih pacijentkinja.^{20,21} Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (SZO) iz 2008, 499 miliona seksualno izlečivih polnih bolesti javlja se svake godine kod osoba starosti između 15 i 49 godina. U zemljama u razvoju seksualno prenosive bolesti se javljaju među prvih 5 najučestalijih oboljenja.²¹

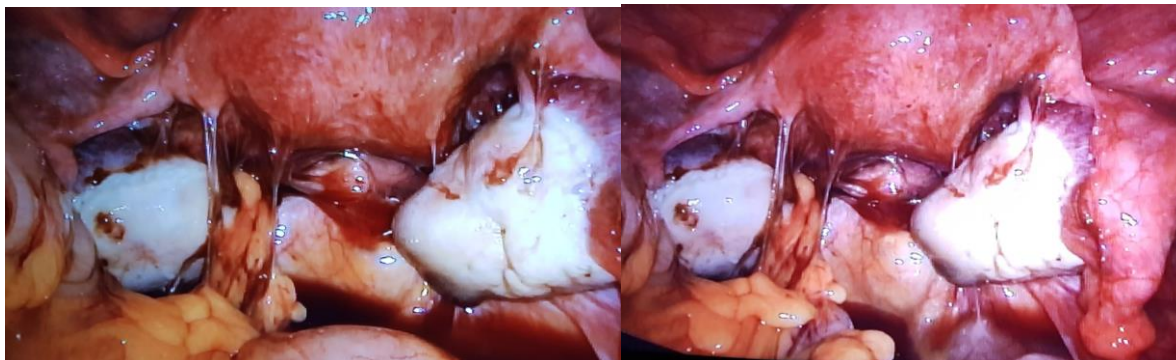
Posledica PID-a ili neke intraabdominalne infekcije okolnog tkiva (appendicits, diverticulitis) je neretko upalni proces koji uključuje i jajnik i jajovod stvarajući tuboovarijalni upalni kompleks.

U kliničkoj slici dominiraju bol u abdomenu ili maloj karlici (koji su prisutni u 80% pacijentkinja), groznica, leukocitoza, mučnina, povraćanje, prinudni položaj koji često otežava palpaciju adneksalnih masa.²² Ultrazvučno se vizualizuje kao homogena cistična tumefakcija, tankih zidova dobro ograničena u odnosu na ostale strukture, često sa prisutnim septama kao multilokularna promena¹⁹. Diferencijlno dijagnostički sličnu sliku mogu imati vanmaterična trudnoća, neoplazme, hematomi jajnika, torzija ciste, apendicits i divertikulitis.^{19,20} Terapijski protokol kod pacijentkinja podrazumeva konzervativni i hirurški tretman.^{20,22} Konzervativni podrazumeva parenteralnu primenu antibiotika u hospitalnim uslovima. Hirurški tretman podrazumeva laparoskopsku (ili putem laparotomije) evakuaciju TOK-a.^{20,23}

1.1.3. ENDOMETRIOM:

Endometrioza je hronično rekurentno oboljenje koje predstavlja značajan problem za žene reproduktivnog doba.²⁶ Definiše se prisustvom i proliferacijom funkcionalnog endometrijalnog glandularnog tkiva i strome izvan materične šupljine. Endometrioza je najčešće lokalizovana na jajnicima (kod 78 do 44 % svih pacijentkinja sa endometriozom).^{24,26} Njeno prisustvo može uzrokovati pojavu bola (dispareuniju, dismenoreju, bolove u leđima) ili infertilitet. Učestalost endometrioze kod infertilnih žena je 38%, a kod pacijentkinja sa hroničnim pelvičnim bolom i do 71-78%.²⁴ Najčešće se dijagnostikuje kod žena između 25 i 29 godine. Iako se endometrioza najčešće viđa kod žena u reproduktivnom dobu ovo oboljenje može se javiti i kod žena u postmenopauzi kao i kod adolescentkinja (naročito onih sa uterinim anomalijama).²⁵ Etiologija endometrioze je multifaktorijalna ali tačan uzrok njenog nastanka još uvek nije poznat. Postoji više teorija koje pokušavaju da objasne njen nastanak: od Sampsonove teorija retrogradnog toka menstrualne krvi do vaskularnog širenja metaplazija celomskog epitela i genetskog

hereditarnog opterećenja.²⁴ Najčešće tegobe koje prate endometriozu su: dismenoreja, dispareunija, bol u donjem delu leđa koji se pogoršava tokom menstruacije i hronični bol u maloj karlici koji nije vezan za menstruaciju.



Transvaginalni UZ je neinvazivni dijagnostički metod kojim se najčešće verifikuju ovarijalni endometriomi (83% senzitivnosti i 98% specifičnosti).^{29,31} Endometriom se uočava kao jasno ograničeni tumefakt sa glatkom pravilnom kapsulom čija se debljina može izmeriti, bez postojanja eskrecencija u lumenu ciste. Hiperehogena kapsula, fokusi i multilokularnost takođe ukazuju na endometriozu. Karakterističan je izgled unutrašnjeg sadržaja ciste "ground glass" efekat (difuzan slabiji eho - izoehogenost).^{29,31} Unutar ciste ne postoje indeksi vaskularne rezistencije, postoje pericistčni protoci koji odgovaraju protocima kod benignih tumora ($Ri > 0,45$). U odnosu na laparoskopiju transvaginalni ultrazvuk (TVUZ) je inferioran u dijagnostikovanju peritonealne endometrioze ili malih endometriotičnih lezija.^{29,31} TVUZ nam može dati slike koje ukazuju na endometriozu (povećana ehogenost oko uterusa i jajnika, malpozicija uterusa, retroverzija i fleksija (RVF), lateralne malpozicije, abnormalna zadebljanja u Douglasovom prostoru i kongestija pelvičnih krvnih sudova).²⁹ U odnosu na miome adenomioza nema protoke, a u odnosu na maligne tumore jajnika endometriom nema protoke unutar ciste.^{29,31} U literaturi se navodi da magnetna rezonanca (MR) ima osjetljivost od 68% te specifičnost od 83% u diferencijalnoj dijagnozi endometrioznih cisti od ostalih tumora jajnika.³¹ Diferencijalno dijagnostički u obzir treba uzeti i druge uzroke sekundarnog infertiliteta i hronicnog pelvicnog bola kao što su infekcije gornjeg genitalnog trakta, dermoidne ciste, adhezije. Tretman endometrioma može biti hirurški ili palijativno - medikamentozni.³⁰ Najefekasniji tretman endometrioze je hirurška eradikacija oboljenja koja može biti izvedena laparoskopski, laparotomijom ili kombinovano endoskopijom i minilaparotomijom.^{27,30,33}

Laparoskopski tretman podrazumeva eksciziju (terapija izbora) ili vaporizaciju - kombinaciju fulguracije i desikacije što se postiže upotrebom elektrokautea,³⁰ lasera ili plazme. Endometriom se može tretirati na više načina:²⁷ Punkcijom (cistotomija) - otvara se kapsula ciste a zatim drenira sadržaj ciste i kauterizuje primarno ognjište u lumenu ciste. Recidiv nakon ovakvog tretmana je čest (50% pacijentkinja) ali je smanjenje ovarijalne rezerve minimalno.^{32,33} Ablacijom- nakon drenaže sadržaja ciste njena baza se uklanja laserom ili elektrokauterom. Na ovaj način nastaje veće oštećenje plemenitog ovarijalnog tkiva.^{32,33} Ekscizijom kapsule (cistektomija) - kapsula endometrioma se odstranjuje u potpunosti. Recidivi su ređi ali su oštećenja ovarijalne rezerve nešto veća nego kog cistotomije.^{32,33}

1.1.4. NEOPLAZME JAJNIKA:

Tumori jajnika prema invazivnosti mogu biti: benigni, borderline (tumori sa niskim potencijalom maligniteta, čine oko 10% svih tumora jajnika) i maligni. Maligni tumori jajnika mogu poticati od 3 vrste ćelija.³⁵ Epitelni karcinom jajnika je najčešći, javlja se sa učestalošću oko 80% u odnosu na ostale ovarijalne karcinome a nastaje kao posledica promena u epitelnim ćelijama na površini jajnika ili invazije izmenjenog epitela jajovoda. Stromalni karcinom jajnika potiče od vezivnog tkiva jajnika smeštenog ispod površinskog epitela, javlja se sa učestalošću do 10%.³⁶ Treći tip malignih tumora jajnika potiče iz germinativnih ćelija učestalost mu je manja od 10%.³⁷

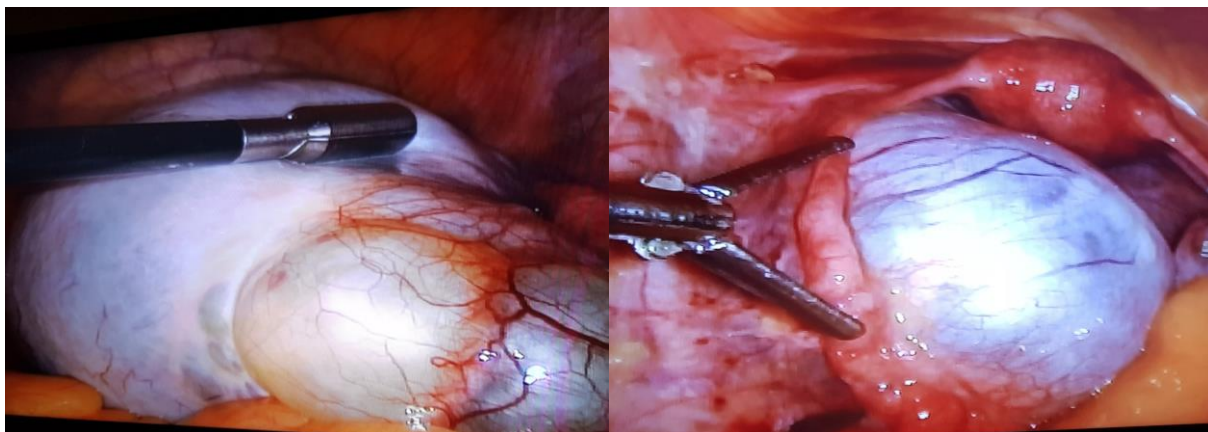
Benigni tumori jajnika su: serozni cistadenom, mucinozni cistadenom, dermoidne ciste, fibromi, tekomi i Brennerov tumor.

1.1.5. CISTADENOM:

Makroskopski se klasifikuju: cistični, papilarni i adenofibromatozni cistadenom. Šupljina benignih cistadenoma jajnika može biti ispunjena seroznom, sero-hemoragicnom ili mucinoznom tečnošću.⁵⁰

Serozni cistadenomi su najčešće unilokularne ciste, dok mucinozni cistadenomi mogu biti manje ili više septirani. Mogu biti benigni (70%), borderlajn i maligni cistadenokarcinomi (20%).³⁹ Mogu se javiti kod pacijentkinja od 20 do 60 godine, ali su najčešći kod pacijentkinja u postmenopauzi (5-15%).^{38,42} U kliničkoj slici može biti prisutno povećanje obima abdomena.

Ultrazvučna veličina seroznog cistadenoma dostiže 5-10 cm, može biti unilokularan ili ređe bilokularan. Kod 20 % pacijentkinja serozni cistadenom je bilateralan.⁴² Ultrasonografski ima izgled običnih prostih cista, ponekada su prisutne septe i papilarne ekskrescencije. Obložen je jednim slojem necilijarnih kuboidnih ćelija. Ciste su ispunjene bledo žućkastom tečnošću.



Ukoliko u sebi ima i fibrozu komponentu onda se radi o cistadeno-fibromu.⁴³ Mucinozni cistadenofibrom je benigni tumor koji se odlikuje prisustvom čvrstih fibroznih polja sa „uronjenim” manjim adenoidnim ili cističnim formacijama koje su obložene cilindričnim mukoproduktivnim epitelom. Mucinozni tumori su obloženi ili visokim cilindričnim epitelom endocervikalnog tipa ili intestinalnim epitelom sa peharastim ćelijama.

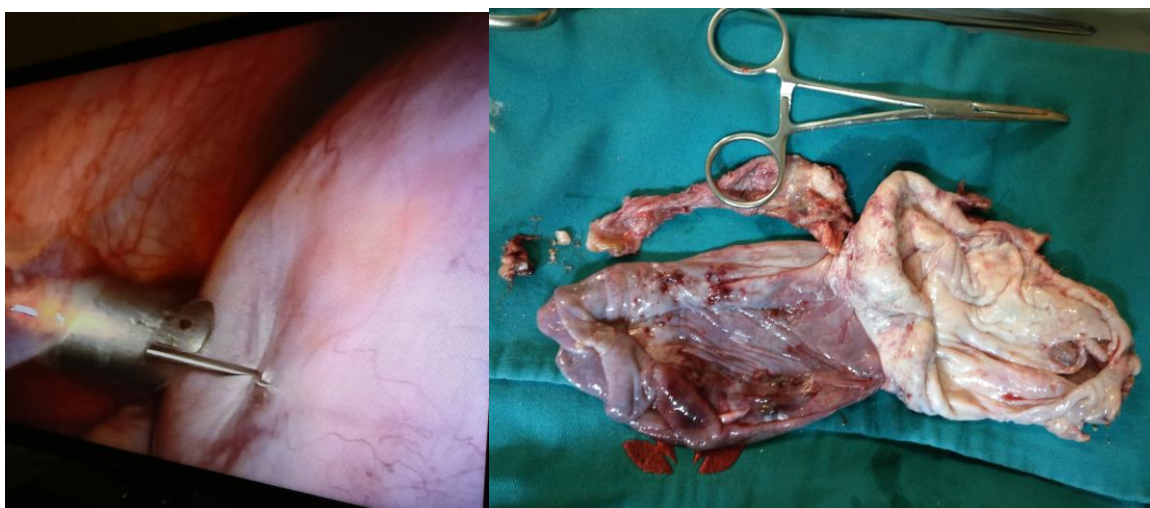
Benigni ovarijalni cistadenofibromi se najčešće javljaju u četvrtoj i petoj deceniji.³⁸ Iz seroznog cistadenoma može se razviti serozni karcinom niskog stepena maligniteta.^{40,41}

1.1.6. MUCINOZNI CISTADENOM:

To su najčešći epitelni benigni tumori jajnika. Najčešće se javljaju u periodu od 30-50 godine života.⁴⁴ Čine 20-25% svih mucinoznih tumora jajnika. Mucinozni tumori su u 80% slučajeva benigni, 10% čine borderline i oko 10% je maligno.⁴⁷ Najčešće komplikacije su torzija, krvavljenje i ruptura.^{44,45} Ovi tumori su najčešće unilateralni, a samo u 15% slučajeva su bilateralni. Njihova glavna karakteristika je veličina, mogu biti teški i do 6 kg.⁴⁸ Mucinozne tumore odlikuju multilokularne ciste različite veličine.^{48,49} Za formiranje cistadenomatoznog tumora jajnika neophodna je metaplastična transformacija epitelnih ćelija i početak sekrecije serozne ili mucinozne tečnosti.^{48,49}

Mikroskopska slika seroznih cistadenoma je tipična i karakteriše se papilarnim i žlezdanim formacijama u fibroznoj stromi. Epitel je jednoredni, spljošten, ponekad kubičan, tubarnog tipa sa bazalno postavljenim jedrima.⁵² Mikroskopski nalaz mucinoznih cistadenoma je karakterističan po tome što epitel zida ciste čini jedan sloj stubičastih ćelija ispunjenih mucinom, sa bazalno postavljeni jedrima. Peharaste ćelije su česte, dok se Panetove ćelije mogu videti relativno retko.^{51,52}

Serozni i mucinozni cistadenomi mogu da narastu do enormnih razmera bez razvijanja značajnije simptomatologije osim osećaja težine i nelagodnog unutrašnjeg pritiska pri težem fizičkom radu u pognutom položaju, bržem kretanju ili pri ležanju na leđima.⁵³ Cistadenomi jajnika se mogu komplikovati u nekoliko pravaca. Najčešće komplikacije cističnih tumora jajnika su: torkvacija peteljke tumora ili čitavog adneksalnog kompleksa, što je praćeno razvijanjem akutnog abdomena, ruptura kapsule cističnog tumora praćena krvarenjem i izlivanjem sadržaja u trbušnu duplju. U zavisnosti od vrste komplikacija i veličine tumora mogu razviti teži oblik kliničke slike i dovesti do urgentnih stanja sa neodložnom hirurškom intervencijom.^{48,53}



U slučaju izlivanja mucinog sadržaja vremenom se razvija pseudo-miksom peritoneuma. Inficiranje sadržaja cističnog tumora može dovesti do nastanka abscesa.^{48,53}

Maligni serozni tumori jajnika čine oko 40-50% svih malignih tumora jajnika i u 65% slučajeva su bilateralni.⁵¹ Maligna alteracija tumora, odnosno razvijanje seroznog ili mucinoznog cistadeno-karcinoma dovodi do razvijanja priraslica i vaskularnih anastomoza sa okolnim

organima (najčešće sa omentumom i crevima) zbog hipotrofičnih procesa na kapsuli tumora, pritiska na creva i razvijanje subileusnih kriza ili ileusa.⁴⁶

1.1.7. DERMOIDNE CISTE:

Histološki potiču od 3 različita klicina lista: ektoderma, mezoderma i endoderma. Dele se na dermoidne ciste, monodermalni teratom, strumu ovaria i nezreli teratom. Najčešće su dermoidne ciste i zreli cistični teratom.⁵⁴ Dermoidne ciste su građene od najmanje 2 klicina lista. Uvek sadrže zrela ektodermalna tkiva (koža, kosti, zubi, dlake) a u preko 80% slučajeva i endodermalna tkiva (mišići, masti, hrskavice). Ređe mogu sadržavati i mezodermalna tkiva (gastrintestinalni, bronhijalni epitel).⁵⁶

Na površini ciste je najčešće hijalinizirana stroma. Zid ciste je od skvamoznog epitela i u njemu se mogu naći folikuli dlake, znojne žlezde, mišići i druga tkiva.⁵⁷ Unutar ciste se mogu naći mast i lojne izlučevine, a u 30% slučajeva zubi i kosti. Dermoidne ciste su različite veličine, od 1cm pa do 30-40 cm. U momentu otkrivanja su obično manji, veličine do 10 cm.⁵⁷

Najčešće su bez simptoma i imaju sporu stopu rasta oko 1,8 mm/ godišnje. Javljaju se kod pacijentkinja između 20 i 30 godina starosti.⁵⁴ Predstavljaju 18-20% svih benignih tumora jajnika. Ciste mogu biti unilateralne a u 10-15% su bilateralne. 1-3% je rizik od maligne alteracije.⁵⁵ Komplikacije su torzija i ruptura. Biološko ponašanje teratoma često je nepredvidivo.⁵⁸

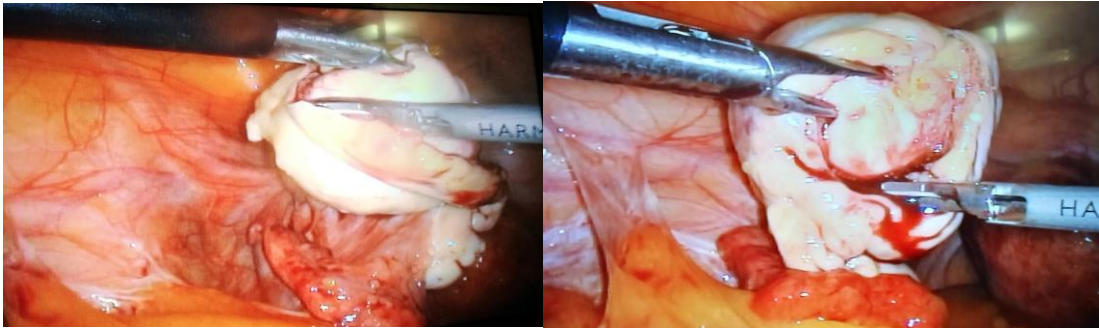
Benigni teratomi se u zavisnosti od procenta nediferentovanih ćelija dele na zrele, gde je udeo nediferentovanih ćelija manji od 10%, i na nezrele, kod kojih su nediferentovane ćelije zastupljene preko 10%. Nezreli teratomi imaju češće tendenciju maligne transformacije (u 6,8% do 25,8% slučajeva, a ovaj procenat se povećava sa životnim dobom) imaju i agresivniji klinički tok nego ostali teratomi.⁵⁸ Zbog predominacije ektodermalnih elemenata u dermoidnoj cisti, najčešća je maligna alteracija u planocelularni karcinom, mada se mogu naći i različite vrste adenokarcinoma i sarkoma. Ultrazvučno se prikazuju kao nehomogene senke centralnog sadržaja koju stvaraju zubi, dlake, loj i ostalo.⁵⁷



Teratom se klinički manifestuje tek kad slobodno pokretni tumor počne da potiskuje i deformiše susedne organe.⁵⁹ On je relativno lak i retko kad adherentan, lebdi slobodno u abdomenu što omogućava razvijanje relativno dugačke peteljke. U slučaju torzije naglo se javlja vrlo jak bol, trajnog karaktera. Ruptura dermoidne ciste izazvana traumom ili za vreme trudnoće, ima za posledicu peritonitis usled hemijskog dejstva sadržaja ciste.⁶⁰ Ako je tumor veći može uzrokovati opstipaciju ili učestano mokrenje. Kod tumora koji sadrže zube i koštano tkivo na rentgenskim snimcima zapažaju se kalcifikacije. Teratome treba diferencirati od subseroznih mioma na peteljci.^{57,60}

1.1.8. FIBROM:

To je solidni benigni tumor jajnika. Retko može sadržati cistične promene u sebi kao posledicu degeneracije. Čini 5% benignih tumora jajnika i 20% svih solidnih tumora jajnika.⁶¹ Najčešće se viđa kod žena srednje životne dobi. Za njega je karakteristična čvrstina te se može pomešati sa miomom.⁶² Fibrom je obično unilateralan, tvrde konzistencije, benigne prirode. Pošto je sagrađen uglavnom od fibroznog vezivnog tkiva on nije hormonski aktivan. Tumor je okruglog oblika, režnjevit, relativno mali, mada su objavljeni slučajevi da je fibrom bio težak čak 2,25 kg. Fibromi su glavni uzrok Demons-Meigsovog sindroma. Smatra se da fibrom ovarijuma stvara transudat sličan ascitu koji ispunjava peritonealnu duplju i na do sada nepoznati način stiže čak u torakalnu duplju. Kod takvih pacijentkinja trbuh je uvećan i one se žale na otežano disanje, tahikardiju i pritisak u grudima.⁶³ Torzija fibroma je česta i manifestuje se izrazito jakim bolom u donjem kvadrantu abdomena, nauzejom i povraćanjem. Veći fibromi izazivaju osećaj težine u pelvisu. Tumor se obično lako palpira pri vaginalnom pregledu.



Demons-Meigs sindrom treba diferencirati od primarnih plućnih i abdominalnih bolesti koje mogu dovesti do hidrotoraksa i ascita.^{63,64} Terapija fibroma ovarijuma je hirurška.⁶⁵ Hidrotoraks i ascit povlače se ubrzo po otklanjanju tumora.⁶⁴ Prognoza je dobra.

1.1.9. TEKOM:

Tekom je solidan fibromatozni tumor za koji je karakterističan različit stepen prebojenosti od žute do narandžaste. Postoji luteinizirajući tekom i tekom Leydeig ćelija.⁶⁸ Najčešće je jednostran. Makroskopski je malen, žućkaste boje, histološki je građen od grupe ćelija blede, vakuolizovane citoplazme, ispunjene lipidima, slične teka-ćelijama jajnika.⁶⁶ Ovi tumori su hormonski aktivni, luče estrogene ili ukoliko imaju steroidne ćelije luče androgene.⁶⁷ Obično se javljaju kod žena u postmenopauzi. Prvi znak je krvavljenje u postmenopauzi kao posledica dejstva estrogena koga luči tekom. Veličina varira od 2 do 20 cm. Njegova incidenca je oko 2%. Ultrasonografske karakteristike tekoma podrazumevaju hipoehogenu promenu sa jasnom granicom, prisustvom akustične senke i sniženim dopler protocima.⁶⁷ Tretman je hirurški.⁶⁷ Luteinizirajući tekom nastaje ukoliko postoje ćelije koje luče steroidne hormone što dovodi do edema i povećane mitotske aktivnosti, može biti udružen sa sklerozirajućim peritonitisom i ascitom.^{66,67}

1.1.10. BRENEROV TUMOR:

Brenerov tumor je unilateralan, solidan, bez kapsule, hormonski nefunkcionalan. Iako je hormonski neaktivan može dovesti do virilizacije i endometrijalne hiperplazije.⁶⁹ Sastavljen je od jezgara epitelioidnih ćelija okruženih čvrstim vezivnim tkivom. Dijagnoza se teško postavlja ultrasonografijom i kompjuterizovanom tomografijom (CT) zbog njegove velike sličnosti sa ostalim solidnim tumorima (fibrom). Najčešće je jednostran, u 5-7% je bilateralan. Ovaj tumor

čini 1% svih tumora ovarijuma. Smatra se da se razvija iz zaostalog Valthardovog embrionalnog tkiva.⁶⁹ Često se može naći u zidovima pseudomucinoznih cistadenoma.

Najčešće je tumor promera 2—3 cm, ali je opisano i da je tumor narastao do 30 cm u promeru. Najčešće se sreće kod žena starijih od 40 godina i ponekad je udružen sa Demons-Meigs sindromom. Benigne je prirode. Retko su maligni (manje od 5%).⁶⁹

Simptomatologija Brennerovog tumora je povezana sa njegovom veličinom i lokalizacijom. Najčešće je asimptomatski mada nekada izaziva osećaj težine i ispunjenosti u donjem delu trbuha.⁷⁰ U slučaju torzije tumora javlja se vrlo jak bol, nauzeja i povraćanje. Lečenje je hirurško i sastoji se u ovariektomiji.⁷⁰

1.1.11. GONADOBLASTOM:

Gonadoblastom je redak benigni tumor jajnika koji ima potencijal za malignu transformaciju, a nastaje iz gonade sa disgenezijom Y hromozoma.⁷¹ Sadrži germinativne i sex cord stromalne ćelije. Prisutan je kod pacijenata sa disgenezijom gonada i kariotipom sa različitim oblicima mozaicima (45X0/46XY). Retko se javlja kod pacijentkinja sa urednim ženskim kariotipom.⁷² Opisan je kod pacijentkinja mladih od 30 godina života sa primarnom amenorejom i virilizacijom. Gonadoblastomi imaju karakterističan histološki izgled, koje je prvi put opisao Sculli 1953. Građeni su od ćelija koje se intimno mešaju sa derivatima seksualnih hordi koji podsećaju na nezrele Sertolijeve i granulozne ćelije.⁷³ U 50% - 60% slučajeva gonadoblastomi su povezani sa malignim tumorima germinativnih ćelija (disgerminom, češće nezreli teratom, embrionalni karcinom, horiokarcinom ili yolk sac tumor). Ovi tumori često proizvode serumske markere βHCG, laktat dehidrogenaza (LDH) i alfafetoprotein (AFP). Povišen nivo βHCG je prisutan kod 3% svih disgerminoma. Granuloza ćelije proizvode peptidne hormone inhibin i anti Mulerian hormon (AMH), koji mogu biti povišeni kod gonadoblastoma. Tretman zavisi od prisustva maligne komponente germinativnih ćelija.⁷⁴ Ukoliko se radi o izolovanom gonadoblastomu ili ukoliko je udružen sa disgerminomom prognoza je dobra. Ukoliko je udružen sa yolk sac tumorom prognoza je loša. Kod pacijentkinja sa disgenezijom gonada preporučuje se ooforektomija ili histerektomija. Nekada je nakon operativnog lečenja potrebna i hemioterapija. Kod pacijentkinja sa gonadoblastomom i urednim kariotipom potrebno je

uraditi biopsiju drugog jajnika da bi se donela odluka o eventualnoj obostranoj ooforektomiji ili manje invazivnoj hirurškoj terapiji (klinasta resekcija jajnika).

1.2. KARCINOM JAJNIKA:

1.2.1. ETIOPATOGENEZA:

Karcinomi jajnika čine 23% svih malignih tumora ženskog genitalnog sistema i osmi su najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena u svetu.^{75,76} Zbog malog broja simptoma najčešće se kasno dijagnostikuju.⁷⁵ 5% svih malignih tumora pripada karcinomima jajnika ali njegova incidenca i mortalitet su u stalnom porastu.⁷⁵ Godišnje se u svetu otkrije oko 239.000 novih slučajeva.⁷⁶ Najveća incidenca oboljevanja od karcinoma jajnika je (11.4 na 100.000 i 6.0 na 100.000) u istočnoj i centralnoj Evropi. Ženski životni rizik od razvoja karcinoma jajnika iznosi 1 na 75, a šansa da žena umre od ove bolesti je 1 na 1004.^{76,77} Najčešća pojava karcinoma jajnika je kod žena između 56 do 60 godina starosti.⁷⁶ Epitelni karcinomi jajnika čine 90% svih malignih tumora jajnika. Vodeći su uzrok smrtnosti među malignim tumorima ženskog genitalnog sistema (preko 47 %).

S obzirom da se bolest se obično otkriva u kasnoj fazi (III i IV stadijumu bolesti) stopa petogodišnjeg preživljavanja je niska (29%)^{76,78} Oko 15% karcinoma jajnika se dijagnostikuje u prvom stadijumu, kada je petogodišnja stopa preživljavanja 92%.^{77,78}

Teorije o nastanku karcinoma se razlikuju.⁸⁰ Smatra se da postoji uticaj endokrinih, genetskih i faktora spoljašnje sredine, ali pravi uzrok nastanka nije poznat.⁸⁰ Postoje oprečna mišljenja o uticaju ovulacije na nastanak karcinoma jajnika.

Prema ranijim teorijama (Fathalla) konstantno prskanje i ponovno obnavljanje površinskog epitela jajnika za vreme ovulacije, tokom reproduktivnog perioda žene, može uzrokovati nastanak karcinoma jajnika.⁸¹ 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, korišćenje oralne hormonske kontracepcije i dojenje.^{82,83} 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.⁸² Rizik od nastanka karcinoma jajnika se smanjuje za 24% kod žena koje su dojile u odnosu na one koje nisu. Rizik

je dodatno umanjen sa dužim trajanjem dojenja.^{90,91} Žene koje su imale najmanje jednu kompletno iznetu trudnoću imale su znatno manji rizik od nulipara za 30-60 %.⁹²

Prema savremenim teorijama etiopatogeneza karcinoma jajnika je zasnovana na genskim osnovama i sklonošću ka nastanku ove bolesti. Smatra se da 10-15% slučajeva⁸⁶ nastaje usled postojanja mutacije u genima. Mutacija BRAF, KRAS i PTEN gena uzrokuje nastanak low-grade seroznog, endometrioidnog, svetloćelijskog, mucinoznog i prelaznog (Brenner) karcinoma. Usled mutacije u genima p53, BRCA1 i BRCA 2 (breast cancer type 1 and type 2) nastaju high-grade serozni karcinom, karcinosarkom, high-grade endometrioidni i nediferentovani karcinom.^{84,85} Studije koje su komparirale primenu oralne kontracepcije kod pacijentkinja sa BRCA 1 i 2 mutacijom uočile su da je rizik za nastanak karcinoma niži za polovinu kod žena koje su koristile oralne kontraceptive u poređenju sa ženama koje ih nisu koristile a takođe su nosioci istih mutacija.^{87,88} Karcinomi jajnika koji su povezani mutacijama BRCA gena imaju bolji odgovor na hemioterapiju.⁸⁹

Žene koje u porodičnoj anamezi imaju bliskog srodnika obolelog od karcinoma jajnika imaju do 3,5 puta povećan rizik za nastanak ovog karcinoma.⁹³ Sklonost za nastanak karcinoma jajnika je povećan kod žena koje u porodici imaju obolelog od karcinoma želuca, jetre ili dojke.⁹³ Rizik za nastanak karcinoma jajnika imaju žene obolele od karcinoma dojke ili creva⁹⁴, dijabetesa (povećava rizik za za 20-55%, naročito ukoliko su na insulinskoj terapiji).^{96,97} Pušenje povećava rizik za nastanak karcinoma jajnika.¹⁷⁶

Maligni tumori jajnika mogu biti poreklom od nespecifičnih struktura jajnika i metastatski tumori jajnika (učestalost im je 1%). Histološka podela deli karcinome jajnika na one poreklom:

- od epitelnih ćelija (najučestaliji su i javljaju se u u 80-93% slučajeva),
- od vezivnog stromalnog tkiva (tumori polne vrpce, ređi su i učestalost im je do 6-10%)
- od germinativnih ćelija (čine se u 3-10% svih karcinoma jajnika u odnosu na histološku podelu).⁸⁵

Prema dominantnom tipu diferencijacije tumori površnog epitelijalno stromalnog porekla su prema SZO podeljeni na:^{98,99}

- serozne,
- mucinozne,
- endometrioidni,

- tranziciocelularne tumore,
- skvamozne tumore,
- mešovite epitelne tumore,
- nediferentovane i neklasifikovane tumore

Prema histološkom nalazu najčeši su adenokarcinomi (čine 75% svih karcinoma jajnika), zatim mucinozni (20%), endometrioidni (2%), karcinomi svijetlih ćelija, Brennerov karcinom i nediferentovan karcinom koji zajedno čine manje od 1% svih tumora jajnika.⁹⁹ Neidentifikovani karcinomi: maligni tumori epitelnih struktura koji su slabo diferentovani da bi bili uvršteni u drugu grupu. Mešani epitelni tumori: ovi tumori se sastoje od dva ili više od pet ćelijskih tipova. Ekstaovarijalni peritonealni karcinomi: jajnici nisu primarno mesto nastanka karcinoma, već intraperitonealni karcinomi slučajno zahvata jajnike. Serozni karcinom se dijagnostikuje u uznapredovalom stadijumu za razliku od mucinoznog koji se najčešće otkiva u ranoj fazi (71%) kao i clear cell i endometrioidni karcinom.

Prema novijim istraživanjima napravljena je nova podela epitelijalnog karcinoma prema kojoj se on deli na 5 podtipova:

- high-grade serozni karcinom, smatra se da potiče od distalnog epitela jajovoda i čini 71% svih karcinoma jajnika
- mucinozni karcinom, ima učestalost 3,2%
- low-grade serozni karcinom, ima učestalost 4,15%
- endometrioidni se javlja sa učestalošću 8,3%
- svetloćelijski karcinom (clear cell) ima učestalost 9,5%

Većina karcinoma niskog gradusa (low grade) ima abnormalnosti na mutaciju KRAS i BRAF, i smatra se da je serozni borderline tumor njegov prekursor. Kod polovine pacijentkinja sa high grade karcinomom postoji mutacija na genu BRCA1 i BRCA2 ali se ne smatra da su borderline tumori njihovi prekursori.



Najčešće korišćeni sistem za klasifikaciju stadijuma karcinoma jajnika je FIGO (engl. International Federation of Obstetrics and Gynecology) sistem, koji se zasniva na intraoperativnim nalazima.⁷⁹

1.2.2. FIGO klasifikacija karcinoma jajnika⁷⁹

Stadijum I	Tumorski rast ograničen na jajnike
IA	Rast ograničen na jedan jajnik; kapsula tumora intaktna
IB	Tumor uočen na oba jajnika; bez ascitesa; kapsula tumora intaktna
IC	Stadijum IA ili IB s tumorom na površini na jednom ili oba jajnika; ili rupturirana kapsula; ili prisutan ascites s pozitivnim malignim ćelijama; ili pozitivan peritonealni ispirak
Stadijum II	Tumorski rast zahvaća jedan ili oba jajnika sa širenjem u malu karlicu
IIA	Širenje tumora i/ili metastaze u matericu i/ili u jajovod
IIB	Tumor proširen na druga tkiva u maloj karlici
IIC	Tumor stadijuma IIA ili IIB ali s tumorom na površini na jednom ili oba jajnika; ili rupturirana kapsula; ili prisutan ascites sa pozitivnim malignim ćelijama; ili pozitivan peritonealni ispirak
Stadijum III	Tumor zahvata jedan ili oba jajnika, s peritonealnim implantatima van male karlice i/ili s pozitivnim retroperitonealnim ili ingvinalnim limfnim čvorovima. Površinske metastaze jetre odgovaraju stadijumu III. Tumor je ograničen na malu karlicu, ali su histološki dokazane maligne ćelije na crevu ili omentumu.

IIIA	Tumor ograničen na malu karlicu sa negativnim limfnim čvorovima, ali sa histološki dokazanim malignim ćelijama na abdominalnom peritoneumu.
IIIB	Tumor na jednom ili oba jajnika, sa histološki dokazanim implantatima na abdominalnom peritoneumu, ne većim od 2 cm u prečniku. Limfni čvorovi negativni.
IIIC	Abdominalni implantati veći od 2 cm u prečniku ili pozitivni retroperitonealni ili ingvinalni limfni čvorovi.
Stadijum IV	Tumor zahvata jedan ili oba jajnika s udaljenim metastazama (van abdomena). Ako je uočen pleuralni izliv, mora biti citološki pozitivan. Metastaze parenhima jetre odgovaraju stadijumu IV.

1.2.3. KLINIČKA SLIKA:

Karcinomi jajnika u početku nemaju specifičnih simptoma.¹⁰⁷ Vrlo retko se, u ranom stadijumu bolesti mogu javiti učestalo mokrenje ili opstipacija kao posledica pritiska na okolne organe - mokraćnu bešiku ili rektum.¹⁰⁸ Povremno se mogu javiti osećaj nelagodnosti i pritisak u donjem delu trbuha i dispneja. Najčešće se karcinomi jajnika manifestuju u kasnom stadijumu bolesti sa uvećanjem abdomena (zbog ascita), bolom u abdomenu, otežanim disanjem (pritisak tumora i ascitesa na dijafragmu) malaksalosti i gubitkom telesne težine.¹⁰⁹

Karcinomi jajnika najčešće se šire implantacijom pojedinih fragmenata tumora po trbušnoj šupljini. To je tzv. transcelomsko širenje bolesti. Implantati se tipično pojavljuju po serozi donjeg dela trbušne duplje i male karlice, u subseroznom vezivu i u masnom tkivu omentuma te po serozi dijafragme i Glissonove čaure jetre. Limfogene metastaze mogu da se nađu u karličnim i/ili paraaortalnim limfnim čvorovima.¹¹⁰ U napredovalom IV stadijumu bolesti limfatičnim transdijafragmalnim putem metastaze ulaze i u pleuralnu duplju i izazivaju karcinomu pleure i hidrotoraks. To je tzv. lažni Meigsov sindrom (Sy. pseudo Meigs)¹¹¹. Hematogenim putem karcinom jajnika se širi predominantno u jetru i pluća.

1.2.4. BORDERLINE TUMORI:

Ovi tumori čine posebnu grupu tumora jajnika granične malignosti - borderline ovarijalni tumori (BOT). Oko 15% do 20% BOT tumora jajnika su od površnog epitela. Atipični epitelni

proliferativni tumori („borderline“) imaju karakteristike benignih i malignih tumora.¹⁰⁰ Još uvijek nije jasno da li su BOT tumori jajnika međustepenica u procesu karcinogeneze ili su poseban patohistološki entitet. Broj BOT je u stalnom kao posledica bolje diferencijacije i histološke analize. BOT tumori jajnika imaju jaču sposobnost proliferacije nego benigni tumori, ali ne pokazuju nekrozu, destruktivnu invaziju strome, niti sposobnost metastaziranja.¹⁰¹ Neki od „borderline“ tumora mogu biti praćeni peritonealnim implantatima, koji se smatraju neinvazivnim implantima.¹⁰²



Ovi tumori imaju bolju prognozu od invazivnih karcinoma, ali i oni ponekada mogu metastazirati. Histološki serozni borderline tumori se odlikuju prisustvom edematoznih papila koje su fokalno prekrivene višeslojnim epitelom sa povremenom nuklearnom atipijom, mitozama i odsustvom destruktivne stromalne invazije.¹⁰³ Najčešće su unilateralni (70%). Serozni borderline tumori imaju mikropapile i blagu nuklearnu atipiju sa izraženom proliferacijom epitelnih ćelija. Mikropapilarni borderline tumori su najčešće bilateralni. Mikroinvazija se definiše kada prisutna stromalna invazija nije veća od 10 mm.¹⁰⁴ Mucinozni borderline tumori čine 30-50% svih borderline tumora i najčešće su unilateralni. Postoje dva histološka podtipa: intestinalni tip (85% do 90%) i endocervikalni tip (10% do 15%).¹⁰⁵ Intestinalni tip se javlja u starijim godinama, često je jednostran, ultrasonografski ima izgled velike multilokularne ciste. Može biti povezan sa pseudomiksomom peritoneuma a prognoza mu je dobra. Endocervikalni tip se javlja kod mlađih žena i češće je bilateralan (20% do 30%). Ultrasonografski ima izgled unilokularnog cističnog tumora. Rast mu je agresivniji i češće je udružen sa implantatima ili metastazama u limfnim čvorovima. Njegova smrtnost može biti do 50% u zavisnosti od stepena.^{105,106}

Stopa 5 godišnjeg preživljavanja kod pacijentkinja sa borderline tumorima je oko 95% do 97%. BRCA mutacija se retko viđa kod borderline tumora (javlja se kod samo 4,3% pacijenata sa ranim stadijumom borderline, u odnosu na 24,2% pacijenata sa početnim stadijumom karcinomom jajnika).¹⁰⁶



1.3. TUMORI JAJOVODA

1.3.1. HIDROSALPINKS

Hematosalpinks predstavlja distendiran jajovod ispunjen krvlju.

Pyosalpinks nastaje kada je jajovod ispunjen gnojnim sadržajem.

Hydrosalpinks¹ predstavlja jajovod ispunjen transudatom koji nastaje usled okluzije fimbrija i ne mogućnosti oticanja transudata kroz jajovod u trbušnu duplju usled čega nastaje njegova dilatacija.

Hidrosalpinks najčešće nastaje kao:²

- posledica hronične infekcije, usled seksualno prenosivih bolesti kao što su infekcije chlamidiom trachomatis ilil gonorrhoeom.
- kod inflamacije apendiksa
- kod endometrioze
- kod peritonitisa

Usled infekcije dolazi do pojačane vaskularizacije, edema zida jajovoda, povećane transudacije što vremenom dovodi do gubitka mišićnog sloja i dilatacije jajovoda.

Okluzija jajovoda može biti:³

- proksimalna okluzija: nastaje usled obliterativne fibroze, tubalnog polipa, kornualnih fibroida.
- okluzija srednjeg segmenta: nastaje usled salpingektomije učenjene radi sterilizacije ili vanmaterične trudnoće.
- distalna tubarna okluzija: može nastati usled aglutinacije fimbrija, srednje perifimbrijalne fimoze ili postdistalne salpingektomije zbog sterilizacije.

Hidrosalpinks se može dijagnostikovati ultrazvučno (sadržaj tečnosti i veličina mogu se razlikovati u zavisnosti od faze ciklusa), histerosalpingografijom ili hromopertubacijom tokom laparoskopije. Ultrasonografski hidrosalpinks se vizualizuje kao proširena senka u obliku slova C i ili slova S, sa isprekidanim septama koje izgledaju kao perle žici, ispunjena tečnim sadržajem, tanjih ili debljih zidova. Strandell⁴ je 2000. godine klasifikovao hidrosalpinks kao

- hidrosalpinks simpleks- zid jajovoda je značajno istanjen, lumen proširen a tubarni nabori istanjeni i razmaknuti,
- folikularni hidrosalpinks-nema centralnog priširenja, usled adhezija tubularnih nabora jajovod ima ima izgled višestrukih cisti.

Američko udruženje reproduktivne medicine hidrosalpinks deli na osnovu laparoskopskog nalaza u odnosu na kriterijume:⁵

- tubarna dilatacija: veća od 3cm, od 3-5cm, preko 5 cm
- debljine zida tube: normalan, delimično istanjen, tanak, rigidan
- stanje mukoznih -tubarnih nabora: manje od 75% očuvanih, 35-75% očuvanih, 35% slepljenih mukoznih nabora
- prisustvo i tip adhezija.

Deli se na:

Stadijum I: dilatacija je manja od 3cm, normalna debljina zida, i 75% očuvanih tubarnih mukoznih nabora, bez prisutnih adhezija

Stadijum II- tuba je distendirana do 5 cm, sa umerenim oštećenjem zida, i 50-75% očuvanih mukoznih nabora, sa ili bez adhezija.

Stadijum III- tuba dilatirana više od 5 cm, sa istanjenim zidom i manje od 35% očuvanih mukoznih nabora i prisutnim adhezijama.

Istraživanja su pokazala da žene s hidrosalpinsom imaju manju šansu da zatrudne putem IVF, imaju niže stope implantacije .

1.3.2. PARAOVARIJANE CISTE

Paraovarijalne ciste su cistični tumori koji se razvijaju iz embionalnih ostataka Volfovih kanala mezosalpinksu.¹ Čine 10% svih adneksalnih masa.

Ove ciste su uvek intraligamentarne, nalaze se na tanjoj ili debljoj peteljci lokalizovane uz jajnik. Najčešće su jednostrane, tegobe se javljaju kod cista većih dimenzija usled kompresije na okolne organe.² Histološki razlikuju se tri sloja: unutrašnji-epooforon, spoljašnji-peritoneum mezosalpinksa, i sloj između njih koji čini vezivno tkivo mezosalpinksa. Sadržaj unutar paraovarijalnih cisti nastaje usled lučenja epoofrona.³ U odnosu na poreklo razlikuju se paramezonefrične, mezonerfične, i mezotelijalne.

Obično su jednostrane i javljaju se kod pluripara oko 40 godine života. Najmanja cista je Morganijeva cista koja se nalazi ispod distalnog dela jajovoda u blizini fimbrija. Dijagnoza se postavlja ultrasonografskim pregledom.⁴ Ciste imaju tanak jasno ograničen zid, obično su unilokularne. Retko mogu maligno alterisati 4-6% i torkvirati se.⁵ Diferencijalno dijagnostička dilema postoji u odnosu na ciste jajnika. Tretman je hirurški.⁶

1.3.3. KARCINOMI JAJOVODA

Karcinom jajovoda je najređi maligni tumor genitalnog trakta, sa učestalošću od 0,2-0,5% primarnih malignih tumora genitalnog sistema. Retko se dijagnostikuje preoperativno. Najčešće se dijagnostikuje u odmaklom stadijumu bolesti, te je i stopa petogodišnjeg preživljavanja izuzetno niska (30-40%). (13, 14, 15). Izuzetak su karcinomi koji su ograničeni na sluznicu jajovoda, kada je petogodišnje preživljavanje i do 90%.

Karcinom jajovoda se retko javlja kao primaran kada potiče sa epitela samog jajovoda (karcinom) ili je mezenhimnog porekla (sarkom). Najčešći histološki tip je adenokarcinom jajovoda koji nastaje iz tubularnog epitela (14). Metastatski karcinom jajovoda može poticati sa jajnika (50%), uterusu ili peritoneuma. Najčešće se javlja u postmenopauzi, nakon 55 godine

života kod nulipara. Klinički znaci su bol, palpabilna adneksalna masa i vaginalni sekret (Latzekov trijas), u uznapredovalim stadijuma javlja se i iregularno krvavljenje i opšta slabost. Karcinom jajovoda se brzo širi limfogenim putem u paraortalne i karlične limfne čvorove, koji su intraoperativno pozitivni u 35-59% pacijentkinja sa potvrđenim karcinomom jajovoda. Širenje može biti i hematogeno i kontinuirano na okolne organe. U analizama PapaNicolau test (PAP test) može biti pozitivan u (20-60%), kao i tumor marker - karcinom antigen 125 (CA125) (78% kod uznapredovalih stadijuma). Ultrasonografski tumor jajvoda imponuje kao proširena kobasičasta struktura, ispunjena hipoehogenim sadržajem, eventualno prisutnim papilarnim formacijama, izraženom vaskularizacijom i prisutnom manjom količinom slobodne tečnosti u maloj karlici. Diferencijalno dijagnostički može biti hidrosalpinks, piosalpinks ili vanmaterična trudnoća. Prognoza zavisi od stadijuma bolesti i zrelosti tumora. Za klasifikaciju tumora jajovoda koristi se aktuelna FIGO klasifikacija. Sarkom jajovoda je izuzetno redak, u literaturi je opisano do sada 40 slučajeva. Prognoza je izuzetno loša.

1.4. DIJAGNOZA ADNEKSALNIH MASA:

Adneksalne mase su jedan od najčešćih uzroka hospitalizacije ginekoloških oboljenja.^{90,112} Utvrđivanje razlike između benignih i malignih, adneksalnih tumora je često komplikovano. Simptomi tumora jajnika su često nejasni i nespecifični i odnose se upravo na prisustvo adneksalnih masa.⁸⁵

Adneksalne mase mogu dati simptome koje su posledica kompresije na okolne organe što izaziva: dispareuniju, poremećaj pri defekaciji, nadutost, učestalo mokrenje, bol u predelu male karlice.^{109,111} Benigne proste ciste jajnika imaju mogućnost torzije što često može biti i prvi znak postojanja promene. Pacijentkinje se žale na jak bol u predelu male karlice, mučninu, gađenje, nagon za povraćanje i povraćanje, kolaps.¹¹² Ukoliko se radi o tubovarijalnom apscesu osim bolova u predelu male karlice, javlja se i povišena temperatura.¹¹²

Pacijentkinje sa ektopičnim graviditetom navode neregularno krvavljenje nakon sekundarne amenoreje, bolove, slabost malaksalost.¹¹² Ginekološkim pregledom može se utvrditi veličina, lokacija, pokretljivost tumefakta. U laboratorijskim analizama ukoliko se radi o prostim cistama ne registruju se promene. U slučaju tuboovarijalnog apscesa registruju se parametri infekcije: povišen c-reaktivni protein (CRP) i leukociti sa skretanjem leukocitarne formule u levo, povišeni trombociti i sedimentacija.¹¹³

Glavni cilj dijagnostičkih procedura 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.¹¹³

Preoperativna evaluacija adneksalnih masa se određuje primenom neinvazivnih dijagnostičkih metoda : sonografija, tumor markeri, menopauzalni status i predikcioni testovi.¹¹⁴

1.4.1. ULTRASONOGRAFIJA:

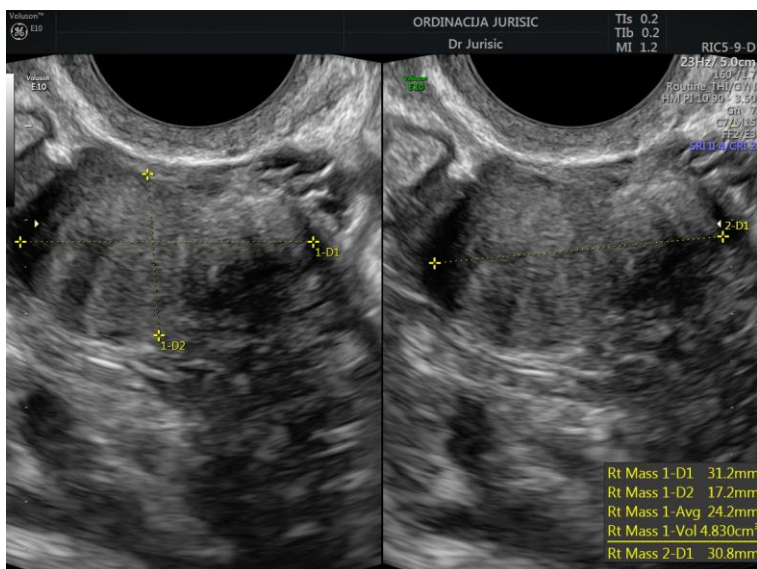
Ultrasonografija kao dijagnostička metoda uvedena je 1956 godine od strane Ian Donalda. Kratochwil i saradnici su endovaginalnom tehnikom (1967) u A modu pokazali srčanu akciju ploda gestacijske starosti 46 dana amenoreje. U dijagnostici adneksalnih masa koriste se: transabdominalna (koristi frekvenciju ultrazvuka 3 – 3,5 MHz) i transvaginalna ultrasonografija, Collor Dopler ultrazvučni pregledi, kompjuterizovana tomografija, magnetna rezonanca i pozitron emission tomography (PET tomografija). Ultrasonografija je postala rutinska procedura u evaluaciji adneksalnih masa. Neinvazivna je, lako dostupna, ali nedovoljno senzitivna i specifična u diferencijaciji malignih i benignih promena¹¹⁵ i zavisna je od veštine i iskustva sonografiste.^{115,116} Ultrazvukom se mogu dijagnostikovati tri velike grupe tumora ovarijuma: cistične, solidne i mešovite sa predominacijom jedne ili druge komponente tkiva. Najčešće UZ slike koje odgovaraju većini benignih cista ovarijuma su: okrugli oblik, jasna ograničenost, anehogen sadržaj zbog odsutnosti solidnih elemenata i fenomen posteriorne akustične senke zbog neometanog prodiranja ultrazvučnih talasa kroz tečnost. Ovakvu UZ sliku može imati i 2% pacijentkinja sa karcinomom jajnika.^{117,118} Ultrasonografske odlike malignih tumora su: komplikovani tumori sa vidljivim solidnim delom, multicističnim komponentama unutar solidnog dela, prisutnim većim brojem pregrada unutar ciste, papilarnim ekscrescijama većim od 3 mm, i nepravilnom kapsulom.¹¹⁸

U studiji Granberga učestalost karcinoma kod ultrasonografski unilokularnih cisti je 0,3% dok je kod multilokularnih cisti učestalost do 73%.¹¹⁸ Ultrasonografski se ne mogu međusobno diferencirati pojedine vrste tečnosti unutar ciste. Pahuljasti odjeci najčešće ukazuju na gust sadržaj unutar ciste (krv, gnoj, mucin, loj).¹¹⁹ Kod apscesa i endometrioze mogu biti prisutni nivoi između sadržaja različite gustine (nastaju kada se gušći deo tečnosti odvoji od ređeg). U jednostavnoj cisti nema pregrada, a ukoliko su i prisutne one su nežne i tanke.¹²⁰ Ultrasonografski prisutna tumorska masa veća od 5 cm sa neregularnom solidnom

komponentom i prisutnom slobodnom tečnošću u značajnoj količini (preko 20 ml) često je indikacija za primenu hirurškog zahvata.^{119,121} Mase koje su cistične i manje od 5 cm mogu da se sonografski prate nekoliko meseci kako bi se uočile promene u veličini ciste.

1.4.2. TRANSVAGINALNA ULTRASONOGRAFIJA:

Značajno bolji kvalitet prikaza karlične anatomije u odnosu na transabdominalnu ultrasonografiju daje prednost transvaginalnoj ultrasonografiji.¹²³ Bolja mogućnost sagledavanja anatomije kod gojaznih pacijentkinja kao i odsustvo punjenja bešike je prednost ove metode. Bolja rezolucija dobijene slike je moguća upravo zbog primene znatno viših frekvencija ultrazvuka, koje se kreću u opsegu 5 i 10 MHz.¹²⁴ S obzirom da su bitne anatomske strukture udaljene od vaginalnog forniksa do 9 cm, upotreba visokofrekventnih sonda 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 uticaj osobe koja vrši pregled na rezultat pregleda.¹²⁵

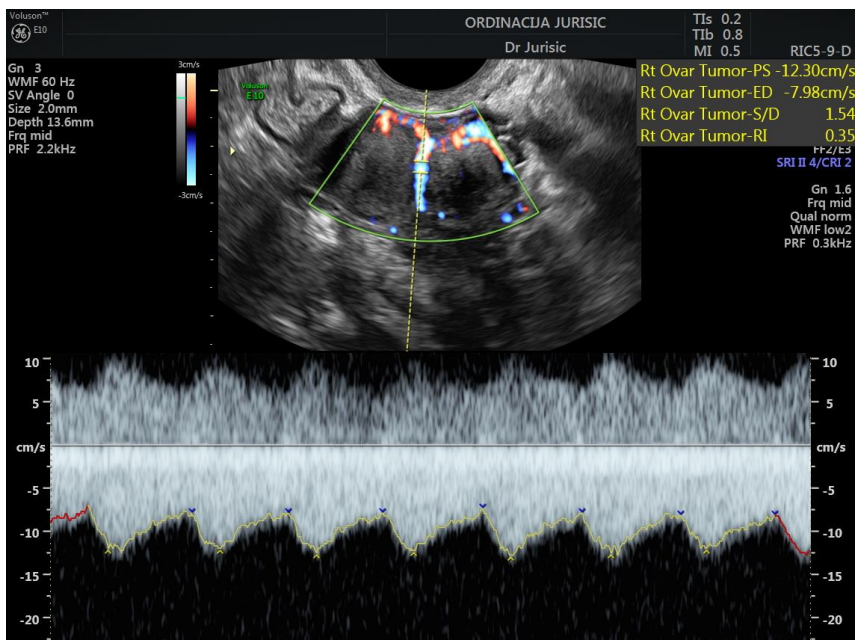


1.4.3. COLOR DOPPLER:

Kolor doppler (CD) je dopuna ultrazvučnog pregleda u diferencijaciji malignih od benignih lezija. Kolor doppler analiza nam razgraničava ciste sa ehogenim hipovaskularnim poljima od solidinih hipervaskularnih cisti (dermoidne i hemoragične ciste zbog svoje ehogenosti mogu simulirati izgled maligne ciste).

Dijagnoza ovarijalnih tumora uz pomoć pulsno CD je bazirana na detekciji niskog otpora i visokog krvnog protoka koji su karakteristični za neovaskularizaciju. Fiziološki arteriole imaju unutrašnji mišićni sloj ali u tumorskim krvnim sudovima, kao posledica neoangiogeneze, ovaj mišićni sloj nedostaje. Povećan protok u dijastoli u odnosu na sistolu nastaje usled smanjenog otpora protoku krvi. Prilikom CD pregleda potrebno je opisati lokalizaciju krvnih sudova, relativni otpor, brzinu, prisustvo useka (notch) pulsno talasa tokom dijastole. Notch je znak povišenog trenutnog otpora i uvek govori o tome da krvni sud ima mišićni sloj. Kod malignih tumora notch je retko prisutan. Lokalizacija protoka uvek mora biti opisana da li je periferna, centralna ili unutar septe ili ekscrescencije. Analiza pulsno talasa podrazumeva određivanje R_i - indexa otpora i P_i - pulsatilnog indexa. R_i se definiše kao maksimalna brzina protoka u sistoli umanjena za brzinu end dijastolnog protoka i podeljena sa maksimalnom brzinom u sistoli. P_i se definiše kao maksimalna brzina protoka u sistoli umanjena za end dijastolnu brzinu i podeljena sa srednjom brzinom. Pulsatilni indeks, rezistens index i maksimalni protok u sistoli su predloženi parametri za diferencijaciju benignih i malignih tumora jajnika.¹²² Oba indexa se smatraju adekvatnim. Indikator za malignitet je $P_i > 1,0$ i $R_i < 0,4$.

Tumorska vaskularizacija predstavlja broj krvnih sudova po jedinici volumena. Tumorski protok krvi predstavlja broj pokretnih elemenata krvi u određenom vremenskom periodu u odabranoj oblasti. Frekvencija bazirana na Kolor doppler tehnici daje informacije o protoku krvi na osnovu promena kolor doplera koja su proporcionalna brzini promene protoka. Maligni tumori imaju pojačanu vaskularizaciju u odnosu na benigne promene, zbog čega je brzina protoka veća a otpor manji.¹²² Kod malignih cisti povećan protok se viđa u izraštajima unutar ciste sa mapom krvnih sudova koja je nepravilna zbog neoangiogeneze i pojave novih krvnih sudova (neovaskularizacije). Benigni tumori imaju perifernu vaskularizaciju. Životinjski modeli su pokazali da se angiogeneza malignog tumora može detektovati i kada je njegova težina svega 25 mg. Impulsna kolor doppler sonografija može detektovati karcinom jajnika u ranoj fazi. Uzimajući u obzir rezultate 12 studija o primeni doplera u dijagnostici tumora jajnika Medeiros i sar. su došli se do rezultata da je osetljivost metode 87% a specifičnosti 92%.¹⁷⁷



1.4.4. 3D i 4D ULTRASONOGRAFIJA

3D ultrasonografija je jednostavna i neinvazivna dijagnostička metoda u diferencijaciji benignih i malignih promena. 3D ultrasonografija i 4D (real time) su posledica nove kompjuterske evolucije koja se primenjuje kao nadogradnja za konvencionalni UZ radi boljeg razumevanja prostornih odnosa i morfologije krvnih sudova.¹²⁵ Sondama sa 3D UZ može se odrediti morfologija i zapremina jajnika. U trodimenzionom prikazu i multiplanarnim presecima se poboljšava prostorna orijentacija što omogućava sagledavanje struktura koje nisu pristupačne 2D ultrazvukom. 3D ultrazvukom se može sagledati neovaskularizacija kod malignih tumora.¹²⁶ On daje uvid o anatomskim strukturama i patološkim stanjima i omogućava određivanje prostornih odnosa.

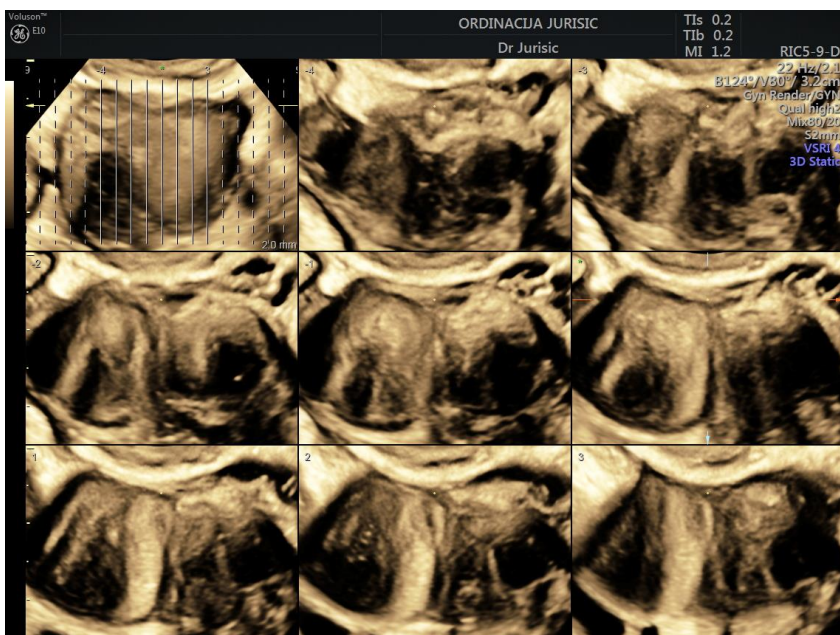
Dužina (jedna dimenzija), površina (druga dimenzija) i volumen (treće dimenzija) jajnika mogu se lako izračunati uz pomoć rotacije perpendikularne ravni jajnika upotrebom 3D ultrazvuka. SonoAVC (Automatic Volume Calculation) je softver koji može kvantifikovati i identifikovati hipoeogene regione na jajniku upotrebom 3D podataka i odrediti apsolutne dimenzije i srednji prečnik i obim dela jajnika koji je ispunjen tečnošću. Svaki različiti volumen ciste ili folikula se boji različito.¹²⁷

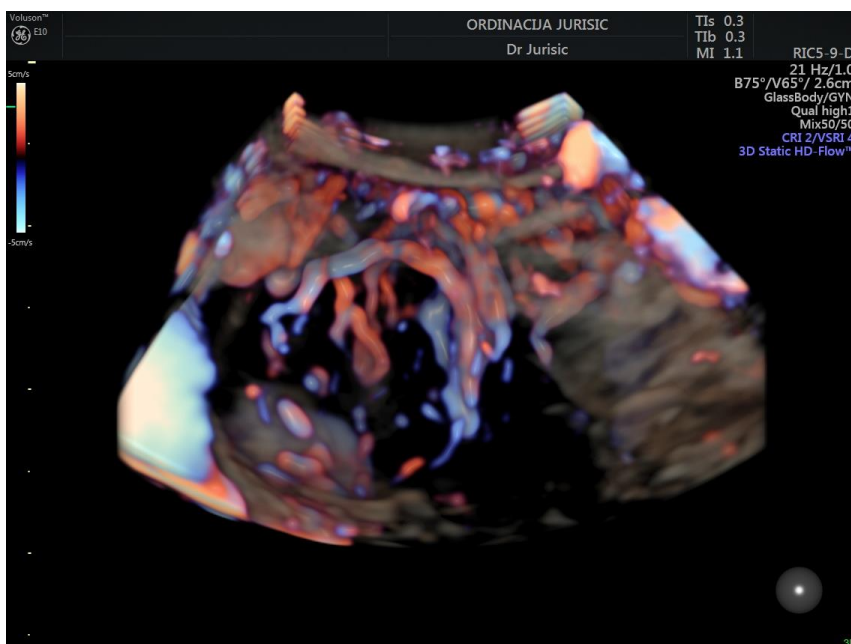
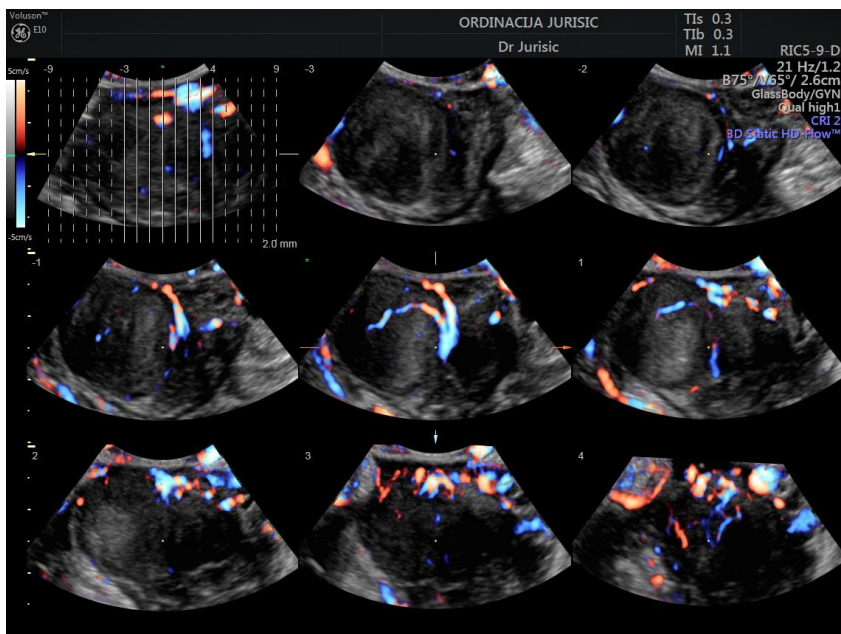
3D multislice ultrazvučnom tehnika omogućava da se tumefakt mapira u celini, a potom analizira kada za tim nastane potreba kao da je pacijent i dalje na samom pregledu. Ova mogućnost ultrazvučne tehnologije povećava značajno preciznost u pregledu i opisu samog

adneksalnog tumora istovremeno eliminišući potrebu da samo jedan ultrasonografičar koji je specijalno obučen, radi preglede.

Značaj kolor doppler UZ je u tome da se dobijaju informacije o kretanju pokretnih krvnih ćelija po zapremini čime se prikazuje prava vaskularizacija ovarijuma. Predloženo je nekoliko indexa za 3D power doppler angiografiju upotrebom VOCAL sistema: MG (mean gray value), VI (indeks vaskularizacije, procena gustine krvnog suda koja se određuje po formuli $(\text{color voxels} / (\text{total voxels} - \text{background voxels}))$, FI -flow index, prosečnu vrednost protoka, određuje se formulom: $\text{weighted color voxels} / (\text{color voxels} - \text{border voxels})$ i VFI (vascularization flow index, both flow and vessel intensity, determined by the formula: $\text{weighted color voxels} / (\text{total voxels} - \text{background voxels})$). Ovaj sistem omogućava ispitivanje i kvantitativno određivanje protoka krvi i vaskularizacije jajnika.¹²⁸ Novi 4D metod za procenu vaskularizacije jajnika tokom srčanog ciklusa se ostvaruje upotrebom prostorno –vremenske osovine.

U meta-analizi 6 studija koje su istraživale ulogu 3D ultrasonografije u evaluaciji adneksalnog tumora nađena je osetljivost od 93,5% i specifičnost od 91% u dijagnozi karcinoma jajnika.¹⁷⁸





1.4.5. MAGNETNA REZONANCA:

Iako se sonografija rutinski primenjuje u kliničkoj praksi, nemogućnost određivanja karakteristika tkiva je limitacija u dijagnostici kompleksnih adneksalnih masa i stadijuma ovarijalnog karcinoma. MR sa vrhunskom rezolucijom i bez jonizujućeg zračenja je najadekvatnija neinvazivna dijagnostička metoda za kompleksne adneksalne mase (sa

senzitivnošću od 92% i specifičnošću od 85%). Identifikacija adneksalnih masa zavisi od karakteristika tkiva određenih na osnovu osobina MR.¹³⁰

U kliničkoj rutini, 5-25% adneksalnih lezija je neodređeno nakon sonografije. Čak i nakon primene jednostavnih pravila IOTA grupe 22% adneksalnih masa će ostati nediferentovano. Nakon operativnog lečenja utvrđeno je da se u ovim slučajevima najčešće radi o benignim promenama kao što su hemoragične ciste, zreli teratomi sa malom komponentom masti, leiomiomi uterusa i fibromi jajnika.¹³¹ Klinički značaj određivanja da li je neodređena adneksalna masa benigna ili maligna je ogromna.^{131,134}

Za adekvatnu MR sliku male karlice, mora se dobiti slika u najmanje dve ravni. T1 ponderisane slike su neophodne za opisivanje anatomije karlice i karakteristika tkiva. Korišćenje uskog polja gledanja do 20cm, upotreba matriksa visoke rezolucije (256 × 256) i tankih preseka do 4 mm, poboljšava sagledavanje sitnijih i finih struktura kao što su papilarne formacije. Primena antiperistaltičkih lekova poboljšava vizualizaciju organa i peritoneuma male karlice. Upotrebom kontrasta poboljšava se T1-weighted images čime se bolje definiše struktura kapsule i unutrašnjosti ciste i bolja detekcija peritonealnih implanta u omentumu.¹³² Nekoliko tipova tečnosti i tkiva se mogu razlikovati magnetnom rezonancom a na osnovu karakterističnog intenziteta signala.¹³³

Čvrste i cistične lezije pokazuju nizak intenzitet signala na T1-weighted images i relativno visok intenzitet signala na T2-weighted images. Smatra se da su benigne epitelne promene najčešće cistične, dok maligne epitelne neoplazme mogu sadržati solidne i cistične komponente.

Postoje razlike u intenzitetu signala između čvrstog i cističnog dela. Ciste koje sadrže proste tečnosti imaju produženo T1 i T2 vreme relaksacije i vrlo visok intenzitet signala na T2-weighted images.¹³² Čvrste lezije sadrže velike količine intracelularne i ekstracelularne tečnosti, čime se povećava T1 i T2 vreme relaksacije te oni imaju srednji intenzitet signala na T2 weighted images, što je niže od signala tečnosti. Ova razlika je izražena upotrebom relativno dugog eho vremena 90-120 msec. Mast koja se nalazi u dermoidnim cistama, krv u hemoragičnim cistama, endometriozi i mucin imaju visok intenzitet T1-weighted images.¹³³

Tumori u kojima se nalazi mast, krv i sluz imaju visok intenzitet signala u T1-weighted MR slikama. Cistični teratom je struktura u kojoj može biti prisutna mast. Tumori koji u sebi sadrže hemoragični saržaj mogu biti hemoragične ciste, endometrioza, hemoragični fokusi u

adenomiozi, ili hematosalpinx. Tumori u kojima je prisutna mast kao kod teratoma imaju različitu T1-weighted MR sliku u odnosu na hemoragičan sadržaj.

Niži intenzitet T1-weighted MR signala, a jači T2 T2-weighted signal imaju tumori sa mucinoznim sadržajem niže viskoznosti, u odnosu na promenljiv T1 i T2 signal kod tumora sa mucinoznim sadržajem viskog intenziteta. Fibrozne i glatko mišićne strukture imaju niski ili srednju jačinu T1-weighted MR signala i nisku jačinu T2-weighted signala u poređenju sa mekim tkivom.¹³³ Na osnovu MR signala ne mogu se razlikovati karakteristike signala specifične za epitelne maligne tumore. Upotreba helatata gadolinijuma omogućava bolje prikazivanje unutrašnje građe i korisna je za diferenciranje ciste od čvrstih lezija kao i malignih od benignih lezija. Preporučuje se injekcija kontrastnog agensa sa gadolinijumom radi boljeg i preciznijeg određivanja karakteristika nekih adneksalnih lezija kao što je nekroza, papilarne projekcije, čvrste komponente, septacija, peritonealni implantati i omentalne bolesti.^{132,133,134} Prisustvo papilarnih ekskrescencija je vrlo specifično za maligne epitelne tumore jajnika. Transvaginarna ultrasonografija nema specifičnosti za određivanje karakteristika adneksalnih masa jer fibrinski ostaci i ugrušak u zidu ciste mogu imponovati kao papilarne ekskrescencije. Prilikom MR pregleda dodavanje kontrastnog sredstva uz gadolinijom dovodi do povećanja papilarnih ekskrescencija dok fibrinski ostaci i ugrušci ne menjaju svoje dimenzije. U većini studija MR se pokazao efikasnijim od transvaginalnog ultrazvuka.¹³⁴

1.4.6. NEOANGIOGENEZA:

Angiogeneza podrazumeva stvaranje novih krvnih sudova iz već postojećeg vaskularnog korita. Fiziološka angiogeneza je nakon embrionalnog razvoja prisutna privremeno samo u nekim fiziološkim stanjima zarastanja rana i menstrualnog ciklusa.¹³⁵ Neoangiogeneza je prisutna i u nekim ne malignim stanjima kao što su dijabetes, psorijaza i reumatoidni artritis.

Neoangiogeneza je komplikovan proces koji se sastoji iz više koraka a uključuje humoralne i ćelijske regulatorne komponente, pre svega proliferaciju, migraciju i diferencijaciju endotelijalnih ćelija i remodeliranje mikrovaskularnog ekstracelularnog matriksa.

Prvu teoriju o ulozi angiogeneze u širenju tumora postavio je Folkman sa saradnicima.¹³⁶ Oni su pretpostavili da solidni tumori mogu da zadrže veličinu od 1-2mm³ u avaskularnom stanju. Do ove veličine tumorske ćelije kiseonik i neophodne hranljive materije za rast mogu da dobiju pasivnom difuzijom. U avaskularnim uslovima u tumoru može doći do nekroze ili čak do

apoptoze. Tumor će preći angiogenetski fenotip da bi pokrenuo proces angiogeneze i osigurao eksponencijalni rast tumora. Iznad kritičnog volumena, dostupnost hranjivih materija i kiseonika u tumoru je ograničena zbog konkurencije između aktivnih proliferišućih tumorskih ćelija i zbog visokog intersticijskog pritiska i otežane difuzije metabolita.¹³⁷ Posledica toga je angiogeni „switch“. Tumorske ćelije stvaraju novi sistem snabdevanja krvlju iz ranije postojeće vaskularne mreže. Razvoj tumorskih krvnih sudova (neoangiogeneza) dovodi do prelaska iz stanja hiperplazije u neoplaziju i nekontrolisanu proliferaciju. Neovaskularizacija stimuliše diseminaciju tumora i širenje metastaza.¹³⁸ Tumor može steći svoje krvne sudove „pupljenjem“ endotelnih ćelija; upotrebom već postojećih krvnih sudova (vaskularna koopcija); mikrovaskularnim rastom (stvaranjem transluminarnih formacija); postnatalnom vaskulogenezom (koristeći endotelne progenitorske ćelije); glomerularnom angiogenezom (tumorske vaskularne formacije podsećaju na glomerule bubrega); vaskulogenom mimikrijom (tumorske ćelije imitiraju aktivnost endotelnih ćelija i učestvuju u procesu neovaskularizacije).¹³⁹ Tumorska angiogeneza započinje proliferacijom i migracijom endotelnih ćelija, nakon čega sledi „prekrivanje“ endotelnih ćelija pericitima, i stvaranje tubula. Periciti su ćelije lokalizovane unutar bazalne membrane kapilara. To su kontraktilne ćelije koje stabilizuju zid krvnih sudova i regulišu protok krvi kroz mikrocirkulaciju. Karakteristika tumorskih krvnih sudova je tanak zid, izvijugan izgled i varijacije u promeru. Između endotelnih ćelija se nalazi dosta praznina. Zid krvnog suda je mozaičan i može se sastojati od endotelnih i tumorskih ćelija.^{139,140}

Tumorska angiogeneza je kontrolisana balansom između angiogenih faktora i inhibitora angiogeneze. Početak angiogeneze predstavlja perivaskularno odvajanje, a dilatacija krvnih sudova praćena je nicanjem i formiranjem novog krvnog suda i njegovim sazrevanjem. Tumorom indukovana angiogeneza se pokreće kroz aktivnost različitih proangiogenetskih faktora ili stimulansa koje stvaraju tumorske ćelije ili ćelije domaćina. Neoangiogeneza je indukovana ekspresijom proangiogenetskih gena uzrokovanom hipoksijom, inflamacijom i onkogenom aktivacijom RAS, SRC, MYC, RAF, c-JUN HER2, ili mutacijom tumor supresora kao što je p53.

Ključni događaj u aktiviranju angiogeneze je povećana sinteza angiogenih faktora a smanjenje ili gubitak sinteze inhibitora angiogeneze. Hipoksija je jedan od fizioloških stimulusa koji povećavaju produkciju različitih pro-angiogenih citokina, kao što je vaskularni endotelni faktor

rasta (VEGF), kroz aktivaciju hipoksija- indukovano faktora-1 α (HIF1 α), kiseonik senzitivnog transkripcionog faktora. To je takozvani angiogeni okidač (angiogenic switch) koji aktiviraju: nizak pO₂, nizak pH, hiper/hipoglikemija, hipertermija, mehanički stres, imuni/inflamatorni odgovor ili genetske mutacije.¹³⁹

Tumorska angiogeneza je posredovana lokalnom proliferacijom i migracijom endotelih ćelija zida krvnog suda. Neovaskularizacija je zajednička karakteristika tumora i neophodna je za rast i metastatsko širenje tumora. Angiogeneza tumora može započeti u različitim fazama progresije tumora u zavisnosti od tipa tumora i njegove unutrašnje građe. Laboratorijski podaci i indirektni klinički dokazi podržavaju ulogu angiogeneze u progresiji mnogih tumora kao što su tumor dojke, kolorektalni tumor, tumor pluća, prostate, jajnika i grlića materice.

Aktivnost pro- i anti-angiogenih faktora regulisana je aktivnošću gena koji su vrlo često mutirani kod malignih tumora.¹⁴¹ Na primer, u normalnim ćelijama, p53 može da stimuliše ekspresiju anti-angiogenih molekula, kao što je npr trombospondin-1, i da inhibira ekspresiju pro-angiogenih molekula, kao što je vegetativni epitelijalni faktor rasta (VEGF). Stoga, gubitak p53 u tumorskim ćelijama ne samo da utiče na ćelijski ciklus već i na angiogenezu. Transkripcija VEGFa je takođe regulisana i signalima RAS-MAP kinazne putanje i mutacijama RAS i MYC gena.¹⁴¹

1.4.7. VEGF:

Pokazano je da VEGF i autokrino i parakrino stimuliše tumorsku angiogenezu. Identifikovano je nekoliko članova VEGF familije: VEGF-A, B, C, D, E i faktor rasta placentе (placenta growth factor-PIGF). VEGF ligandi i receptori su ključni regulatori vaskulogeneze, limfangiogeneze i vaskularne permeabilnosti kod svih kičmenjaka. Najvažniji medijator tumorske angiogeneze je VEGF-A, koji je sinonim za VEGF. VEGF je glikoprotein koji može da veže heparin.¹⁴²

VEGF stimuliše proliferaciju endotelnih ćelija, migraciju, vazodilataciju i vaskulogenezu regrutovanjem hematopoetskih progenitorskih ćelija iz kostne srži.¹⁴³ VEGF deluje preko VEGF receptora 2 (VEGFR-2). Njihova ekspresija je povećana na endotelnim ćelijama uključenim u angiogenezu, kao i na progenitorskim ćelijama koje potiču iz koštane srži.¹⁴³

VEGF preko VEGFR-2 signalizira proces angiogeneze. VEGF je izražen u mnogim vrstama ljudskih tumora, a njegova povećana ekspresija je najčešće povezana s lošom prognozom. Povećana ekspresije VEGF-a može biti izazvana hipoksijom, niskim pH, inflamacijom ili

aktivacijom onkogena i inaktivacijom tumor supresorskih gena.¹⁴⁴ Studije koje su se bavile pitanjem povezanosti ekspresije VEGF-a i progresijom bolesti imaju oprečne rezultate.¹⁴⁵ Hipoksija, svojstvena solidnim tumorima indukuje stvaranje VEGFa.¹⁴² Vezivanje VEGF-a za VEGFR-2 izaziva kaskadu različitih signalnih puteva što dovodi do poremećaja regulacije gena uključenih u proliferaciju i migraciju endotelnih ćelija. VEGF receptori su lokalizovani na površini endotelnih ćelija. Mogu biti intracelularni VEGF receptori (VEGFR-2) koji indukuju preživljavanje endotelnih ćelija. Vezanje VEGF-C za VEGFR-3 stimuliše razvoj limfangiogeneze.^{146,147}

Uticaj VEGF-a na tumorski rast objašnjavao se parakrinim mehanizmom, odnosno posledicom aktiviranja angiogeneze. Smatralo se da tumorske ćelije proizvode VEGF, ali ne mogu na njega odgovoriti direktno zato što nemaju VEGF receptore na površini svojih ćelija. Endotelne ćelije uključene u angiogenezu imaju velik broj VEGF receptora, ali uglavnom ne stvaraju VEGF. Otkriveno je da ćelije mnogih tumorskih tipova mogu imati izražen VEGF receptor, tako da VEGF može nekada delovati i kao direktni autokrini faktor tumorskog rasta. Ponekad VEGF receptor može biti prisutan čak unutar tumorskih ćelija gde izaziva ćelijsko preživljavanje intrakrinim mehanizmom što je dokazano kod tumora dojke.¹⁴⁸

1.4.8. TUMOR MARKERI :

1.4.8.1. CA 125

Idealan tumorski marker za karcinom jajnika mora biti visoko senzitivnan (više od 75%) i visoko specifičan (više od 99,6%). Ni jedan do sada poznat tumor marker nije se pokazao dovoljno senzitivnim niti specifičnim. Najčešće korišten serumski marker za karcinom jajnika je karbohidratni antigen 125 (CA -125). On nije dovoljno senzitivnan kao individualni marker ranog stadijuma karcinoma jajnika epitelnog porekla, najčešće zbog lažno pozitivnih rezultata.¹⁵⁰

CA 125 je glikoprotein velike molekulske težine i nepoznate funkcije, koji se sastoji od velike vanćelijske visoko glikozilovane subjediniče, N-terminalnog domena, manje subjediniče koju čine SEA domeni, transmembranskog i citoplazmatičnog repa. CA 125 je inicijalno otkriven radioimunoesejom kod pacijenata sa uznapredovalim stadijumom karcinoma jajnika. Kod odraslih žena CA 125 se eksprimira u mezotelijalnim ćelijama pleure, perikardijuma i

peritoneuma i epitelu endometrijuma i endocerviksa. U fiziološkim uslovima CA-125 se u epitelu jajnika ne eksprimira.¹⁴⁹

Više od polovine pacijentkinja sa karcinomom jajnika u ranom stadijumu će imati normalne vrednosti CA-125 (< 35 IU/ml), dok kod pacijentkinja u premenopauzi u stanjima kao što je endometrioza, miomi, upale, ciroza, karcinom dojke - CA 125 može biti povišen.¹⁵¹ Zbog toga CA 125 se koristi u kombinaciji sa drugim metodama kao što su: ultrasonografska dijagnostika, biopsija i predikcioni testovi. Rezultati velikih randomiziranih istraživanja pokazuju da se skrining asiptomatskih žena u kom se koristi kombinacija CA-125 i transvaginalnog ultrazvuka danas ne preporučuje jer detekcijom karcinoma u ranom stadiju, se bitno ne smanjuje mortalitet. CA-125 se koristi za praćenje odgovora na terapiju i prognozu pacijentkinja oboljelih od karcinoma jajnika. Njegova koncentracija u serumu se smanjuje tokom povlačenja tumora i obrnuto koncentracija se povećava sa progresijom tumora u 74% do 95% Za diferencijaciju primarnog od metastatskog karcinoma jajnika koristi se kombinacija CA-125 s tumorskim markerom karcinoembrionalnim antigenom (CEA). CEA je marker čija vrednost je povišena kod mucinoznih tumora najčešće gastrointestinalnog trakta, jajnika, dojke, štitne žlezde i pluća.^{152,153}

1.4.8.2. HE4

Drugi važan tumor marker koji pokazuje klinički značaj u dijagnostikovanju karcinoma jajnika je HE4.¹⁵⁴ HE4 tumor marker pokazuje ekspresiju u epitelu inkluzionih cisti ograničenih metaplastičnim Milerovim epitelom kao i u tkivu dojke i bubrega. Slabiju ekspresiju ima i u respiratornim organima i jajnicima. HE4 ima sličan stepen osetljivosti kao tumor marker CA 125 ali povećanu specifičnost kod pacijentkinja sa malignim i benignim promenama na jajnicima.¹⁵⁵ Prihvaćen je kao tumorski marker u dijagnostici karcinoma jajnika. Vrednosti HE4 su povišene i kod pacijenata sa plućnim i endometrijalnim adenocarcinomom kao i kod pacijenata sa bubrežnom insuficijencijom ili plućnim efuzijama.^{156,157}

Vrednost HE4 je viša kod pacijentkinja u menopauzi kao i kod žena u folikularnoj fazi. Vrednosti HE4 su za 29% veće kod pušača duvana u odnosu na nepušače.¹⁵⁸ Vreme uzorkovanja, fizička aktivnost, dijeta i sezonski faktori ne utiču na nivo serumskog HE4. Laboratorijska referentna vrednost iznosi <150 pM. Njegova korist proizlazi iz činjenice da je pozitivan kod trećine pacijentkinja s karcinomom jajnika kod kojih je CA-125 unutar graničnih

vrednosti.¹⁵⁹ Vrednosti HE4 nisu povišene kod endometrioze, dok su povišene kod karcinoma endometrijuma i epitelnog karcinoma jajnika.^{158,159,160,161} Prema autorima na osnovu vrednosti HE4 postoji mogućnost diferencijacije benigne u odnosu na malignu promenu jajnika sa senzitivnošću od 67% i specifičnosti od 96%.¹⁶²

1.4.9. PREDIKCIONI TESTOVI:

1.4.9.1. RMI (*indeks rizika maligniteta*):

Porast incidence malignih ginekoloških oboljenja povećao je potrebu za adekvatnom preoperativnom diferencijacijom između malignih i benignih tumora. Rana dijagnoza dovodi do ranijeg tretmana, bolje prognoze i veće stope preživljavanja. Jakobs sa saradnicima je 1995, kreirao RMI koji su sačinjavali ultrasonografski status, vrednost CA 125 i menopauzalni status. Tingulstad je 1996 modifikovao RMI II, a zatim 1999 RMI III.^{163,164} Iamamoto i saradnici su 2009 predložili novi indeks kao RMI 4, koji u obzir uzima veličinu tumora kao: RMI¹⁶⁵, ultrazvučni nalazi, CA125 i menopauzalni status¹⁶⁶ RMI I čine mogući abnormalni ultrazvučni nalazi (U) što podrazumeva: multilokularnu cističnu leziju, solidnu tumefakciju, bilateralne tumorske mase, ascit i metastaze. Ukoliko je ultrasonografski nalaz uredan U smatra se nula (U = 0); ukoliko je prisutna jedna promena to je U=1; ako se vide 2 ili više navedenih promena to je U=2. Menopauzalna situacija se označava sa-M. Ukoliko se radi o postmenopauzi M je jednako 3 (više od jedne godine od poslednje menstruacije ili pacijentkinje starosti > 50 kod kojih je histerektomija rađena iz bilo kog razloga). Predmenopauza M je jednako 1.¹⁶⁶ Koncentracija seruma CA125 direktno se unosi u formulu¹⁶⁷. Za RMI I, visoku specifičnost i senzitivnost je imala je granična vrednost 200 za diferencijaciju malignih i benignih adneksalnih masa. Za RMI II, U je 1 ako postoji 0-1 abnormalni nalazi i 4 za 2 ili više abnormalnih otkrića. M biće 1 za žene pre-menopauze i 4 za žene posle postmenopauze. Ponovo, serumska koncentracija CA125 direktno se unosi u formulu.¹⁶⁴ Za RMI 3, U=1 ukoliko ne postoji ili postoji samo jedna patološka promena, U=3 je kod 2 i više prisutnih UZ promena. M=1 za premenopauzalne žene a M=3 za postmenopauzalne žene. CA 125 je direktno unesen u formulu. Za RMI IV, je korištena formula: $U \times CA125 \times M \times S$, gde je U=1 za 0-1 patološki UZ nalaz, M= 4 za 2 ili više patoloških UZ nalaza. M=1 kod premenopauzalnih žena, M= 4 kod

postmenopausalnih žena . S-1 ukoliko je najveći dijametar tumorske mase manji od 7 cm, a S=2 ukoliko je dijametar veći od 7 cm.

Retrospektivnim i prospektivnim kliničkim studijama je pokazano da svaka verzija RMI ima određene prednosti. Pacijentkinje se na osnovu RMI-a svrstavaju u grupu sa malim, srednjim i visokim rizikom od maligniteta. Kod pacijentkinja sa visokim rizikom od karcinoma jajnika dalji tretman i lečenje se vrši pod nadzorom stručnjaka ginekološke onkologije.¹⁶⁸

1.4.9.2. ROMA INDEX:

Zbog ograničenosti prisutnih algoritama postoji stalna potreba za njihovim proširivanjem radi što bolje diferencijacije benignih od malignih promena. Primena tumor markera CA125 je ograničena jer je povišen u manje od polovine žena u ranom stadijumu epitelnog karcinoma jajnika. Njegova vrednost povišena kod mnogih žena sa benignim ginekološkim promenama u premenopauzi i u postmenopauzi što smanjuje njegovu specifičnosti.¹⁶⁹ Uočeno je da se dodatkom tumor markera HE4 uz CA125 poboljšava osetljivost i specifičnost za procenu rizika maligniteta.¹⁶⁹ Moore i saradnici su 2009 godine prezentovali algoritam za procenu rizika ovarijalnog karcinoma (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm - ROMA).¹⁷⁰ Svrha ovog indexa je da razdvoji žene sa visokim i niskim rizikom za postojanja epitelijalnog karcinoma jajnika. To je matematički model, odnosno algoritam koji uzima u obzir menopausalni status i preoperativne koncentracije HE4 i CA125 u serumu. Moore i sar. su u postmenopausalnoj grupi uočili da je su senzitivnost ROMA indexa 92.3 %, a specifičnost 75.0 %. U premenopausalnoj grupi senzitivnost je bila niža (76.5%), a specifičnost se nije menjala (74,8%). HE4 može biti koristan za dijagnostikovanje epitelnog ovarijalnog karcinoma zbog visoke specifičnosti, naročito kod premenopausalnih pacijentkinja.¹⁷⁰ CA125 i Roma index su pogodni za primenu kod dijagnostičkih dilema u ovarijalnim "borderline" tumorima. (Gizzo i sar.,2013).¹⁷¹ Autori sugerišu da određivanje vrednosti serumskog HE4 i ROMA indexa bude deo rutinske preoperativne pripreme pacijentkinja sa adneksalnim masama.^{170,171}

1.4.9.3. IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)

Međunarodna grupa za tumore adneksa IOTA formirana je 1999. godine, sa ciljem da se proverii validnost RMI indeksa u multicentričnoj studiji.¹¹⁹ Studija međunarodne analize jajnika (IOTA) je najveća studija dijagnostičke tačnosti ove vrste. Obuhvata 47 centara iz 17 zemalja koji u različitim fazama uključuju preko 10.000 pacijentkinja sa različitim adneksalnim masama.

Bazirana je na razvijanju optimalnog algoritma zasnovanog na dokazima za klasifikaciju i postupanje kod svih vrsta adneksalnih masa. Ovaj algoritam bi trebao da bude od pomoći kliničaru da trijažira pacijente sa sumnjom na karcinom jajnika ka ginekološkim onkolozima, a da istovremeno pacijenti sa benignim promenama budu usmerni na ultrazvučno i ginekološko redovno praćenje ili podvrgnuti minimalno invazivnim operacijama gde je to indikovano.²⁹ Ova grupa je nakon analize 1022 netrudne žene sa adneksalnim tumorskim masama predložila dva nova modela bazirana na logističkoj regresiji LR1 i LR2.¹⁷² U prvom predloženom modelu bilo je 12 varijabli (LR1), u drugom 6 (LR2) bez gubitka kvaliteta predikcije.¹⁷³ Konačno je IOTA predložila takozvana „jednostavna pravila“ (simple rules), bazirana na ultrazvučnom pregledu i primeni modela LR2, što rezultira odličnom predikcijom, značajno nadmašujući RMI (senzitivnost 92% i specifičnost 92%).¹⁷³

Jednostavna pravila za preoperativni sistem klasifikacije tumora jajnika, sastoje se od pet osobina tipičnih za benigne tumore (B-osobine) i pet karakteristika tipičnih za maligne tumore (M-karakteristike). Na osnovu B i M osobina koje se primenjuju, tumori su klasifikovani kao benigni, maligni ili neopredeljeni. Karakteristikama benignih tumora (B) odgovaraju: unilokularne ciste, prisustvo solidne komponente manje od 7 mm unutar unilokularne ciste, prisustvo akustične senke, prisustvo multilokularnog tumora sa glatkom kapsulom i dijametrom manjim od 100mm, odsustvo krvnih pericističnih protoka (protok tip 1).

Malignim tumorima (M) odgovaraju: iregularni solidni tumor, prisustvo ascita, prisustvo najmanje 4 papilarne strukture, iregularni multilokularni solidni tumori sa dijametrom većim od 100mm i naglašenim protokom unutar ciste (protok tip 4).

Ukoliko je jedna ili više M osobina prisutna u odsustvu B osobina masa se karakteriše kao maligna. Ukoliko je jedna ili više B osobina prisutna u odsustvu M osobina masa se karakteriše kao benigna. Ukoliko su prisutne i B i M osobine masa se smatra neodređenom i ne može da se karakteriše.

Na osnovu istraživanja IOTA grupe date su i preporuke za kliničku primenu koje su korištene kao osnova za ispitivanje i diskriminaciju adneksalnih masa u ovom istraživanju¹⁷².

Uključivanje serumskih vrednosti Ca 125 u modele logističke regresije, nije pokazao povećanje prediktivne vrednosti ni za jednu starosnu grupu žena.¹⁷² Konstatovano je da vrednost Ca 125 može da načini pouzdanu diskriminaciju između karcinoma jajnika III i IVstadijuma u odnosu na benigne tumore (koji nisu apscesi ili endometriomi).¹⁷⁴ Za ostale adneksalne mase postojalo

je značajno preklapanje dijapazona vrednosti Ca 125. Pokušaj povećanja prediktabilnosti biomarkerima načinjen je uvođenjem ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Index) indeksa, ali bez značajnog povećanja detekcije karcinoma kod adneksalnih tumora (fiksna specifičnost 75%).¹⁷⁵

Prema IOTA bazi podataka, ROMA indeks se u praksi pokazao inferiornim u odnosu na pregled iskusnog ultrasonografičara¹⁷⁴.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA

- Odrediti senzitivnost i specifičnost transvaginalne ultrasonografske detekcije neoangiogeneze u dijagnostici adneksalnog nalaza.
- Ispitati značaj uključivanja vrednosti serumskih tumor markera u određivanju prediktivne vrednosti ultrazvučnog nalaza u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnih masa.
- Formiranje algoritma za dijagnostiku adneksalnih tumora na osnovu IOTA LR2 algoritma, jednostavnih pravila, transvaginalnog mapiranja angiogeneze putem 3D color dopler ultrazvuka i analize ultrazvučne slike i vrednosti serumskih tumor markera.

3. MATERIJAL I METODE

3.1. Tip studije

Ispitivanje je planirano kao studija preseka, koja će uključiti sve pacijente koje ispunjavaju kriterijum za uključivanje u studiju a operisane su na klinici GAK „Narodni front“, u periodu od 1.8.2014. do 1.5.2016. godine. Istraživanje je odobreno od strane etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i etičkog odbora Klinike GAK Narodni Front. Svim pacijentima dato je detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o cilju i značaju ispitivanja i planiranim dijagnostičkim postupcima i lečenju. Potvrdile su svoju saglasnost za dobrovoljno učestvovanje u istraživanju.

3.2. Ulazni kriterijum za pacijente:

postojanje nalaza u predelu adneksa koji zahteva diferencijaciju u pogledu odluke o (operativnom) lečenju.

Iz studije će biti isključene pacijentkinje:

- mlađe od 18 godine (juvenilna populacija)
- kod kojih je tumor ne ginekološke etiologije
- sa jasnom inflamatornom etiologijom adneksalnog nalaza
- sa adneksalnim nalaz koji je posledica ektopične trudnoće

3.3. Metodologija

Pacijentima su po prijemu uzeti demografski podatci (godine života, paritet, pušački status), lična i porodična anamneza, podatci o uzimanju HRT-a tokom života, urađen je ginekološki pregled i laboratorijske analize (KKS, SE, CRP, biohemijske analize). Pacijentima je tokom hospitalizacije uzeta krv za određivanje koncentracije tumor markera CA125. Svim pacijentima je urađena transvaginalna ultrasonografija a opisane su: veličina i lokalizacija adneksalne mase, oblik promene, debljina kapsule/pseudokapsule, opis tumefakta (solidan, cističan, mešovit) sadržaja tumefakta (izoehogen, hipoehogen, hiperehogen, mešovit) kao i odsustvo ili prisustvo (veličina, broj) ekscenciji, na tumoru ili unutar tumora. Podaci su uneti prema IOTA LR2 algoritmu i na njih primenjena „jednostavna pravila“.

U našem istraživanju ultrazvučna (3D power Doppler) angiografija je korištena zajedno sa indeksom vaskularnog otpora (Ri) u cilju određivanja neovaskularizacije kod adneksalnih

tumora (neovaskularizacija bi bila potvrđena postoperativno histopatološkim nalazom kod operisanih pacijentkinja).

Postupak upotrebe ultrazvuka u našem istraživanju je bio: transvaginalnim kolor doplerom i serijskim presecima 3D ultrazvukom (multislice 3D) je bilo određeno prisustvo zona pojačane vaskularizacije unutar adneksalne mase, potom se mapirao raspored krvnih sudova (pericističan, unutar pregrade-kod cističnih tumora, odnosno na periferiji i unutar solidinih tumora, određivao indeks vaskularnog otpora (R_i) kod mapiranih protoka pojačanog intenziteta –suspektne zone neoangiogeneze, kao i indeks vaskularnog otpora R_i u krvnim sudovima ovarijuma i arterijama uterinama.

Podaci su unošeni u IOTA jednostavna pravila i dopunjeni rezultatima transvaginalnog i 3D color doplera nakon čega su adneksalne mase diferencirane kao benigne, maligne ili neklasifikovane.

Postoperativno je učinjena komparacija rezultata IOTA jednostavnih pravila dopunjenih doplerskim klasifikacije sa HPP nalazom radi procene senzitivnosti i specifičnosti dopunjenog testa.

3.4. Statistička analiza

Poredili smo histopatološki nalaz odstranjene adneksalne mase sa nalazom transvaginalne ultrasonografije i transvaginalnog kolor doplera i IOTA jednostavnih pravila klasifikaciji. Na osnovu dobijenih nalaza izračunali smo senzitivnost, specifičnost, pozitivnu prediktivnu vrednost i negativna prediktivna vrednost transvaginalnog ultrazvuka u detekciji angiogeneze kod postojanja adneksalne mase.

Analiza prikupljenih podataka je rađena uz pomoć različitih mera i metoda deskriptivne i analitičke statistike. Od deskriptivnih metoda su korištene mere centralne tendencije (aritmetička sredina i medijana), a od mera varijabiliteta (standardna devijacija i interkvartilni opseg). Korišteni su i relativni brojevi, grupisanje i tabeliranje.

Od analitičkih metoda su korišteni: Hi kvadrat test, jednofaktorska analiza varijanse (ANOVA) i Kruskal-Wallisov test. Rezultati aktivnosti markera će biti prikazivani kao +/- standardne greške a njihova saglasnost sa nalazima ultrazvuka i prediktivnost u odnosu na završnu dijagnozu univarijantnim i multivarijantnim regresionim modelima.

4. REZULTATI

4.1. Deskriptivna analiza

Tabela 1. Godine života pacijenta

	benigni	maligni	p
starost	37.67±10.88	42.50±13.60	0,248

Ne postoji statistička značajnost ($p>0,05$). Prosečna starost žena sa malignim tumorom je bila veća od prosečne starosti žena sa benignim tumorom ali ta razlika nije statistički značajna ($t=1.17$; $p=0.248$)

Tabela 2. Porođaj u anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu imale porođaj	20	46 %
Imale su porođaj	23	53%

Ne postoji statistička značajnost ($p>0,05$). Nije prisutna značajna razlika u broju pacijentkinja sa i bez porođaja u anamnezi.

Tabela 3. Pobačaj u anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu imale pobačaj	33	77%
Imale su pobačaj	10	23%

Postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$). Najveći broj pacijentkinja (77%) nije imao pobačaj u anamnezi.

Tabela 4. HRT u anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu imale HRT	36	84%
Imale su HRT	7	16%

Postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$). Ispitivane pacijentkinje sa adneksalnim masama u 84% su dale podatak da nisu uzimale HRT tokom života.

Tabela 5. Pušač prema anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu pušači	26	60%
Pušači	17	40%

Ne postoji statistička značajnost ($p>0,05$). Više od polovine pacijenata (60%) nisu bile pušači.

Tabela 6: Prethodne operacije u anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu imale operacije	17	40%
Imale su operacije	26	60%

Ne postoji statistička značajnost ($p>0,05$). U grupi ispitanica veći broj njih je imao prethodne operacije. Razlika nije signifikantna.

Tabela 7: Istorija karcinoma u anamnezi

	Broj žena	procentualno
Nisu imale karcinome	42	98%
Imale su karcinome	1	2%

Postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$). U ispitivanoj grupi samo jedna pacijentkinja je imala u ličnoj anamnezi podatak o prethodno lečenom karcinomu ne ginekološkog porekla. Ista ispitanica je i u studiji imala malignu adneksalnu masu.

Tabela 8: Porodična istorija karcinoma

	Broj žena	procentualno
Nisu imale Ca u porodici	37	86%
Imale su Ca u porodici	6	14%

Postoji statistički značajna razlika ($p<0,05$). Broj pacijentkinja sa porodičnom istorijom karcinoma je signifikantno manji od onih bez ovog oboljenja u porodici (86%).

4.2. Tumori adneksa

Tabela 9: Lokacija adneksalnih tumora

	Broj žena	procentualno
Jednostrano	37	86%
Obostrano	6	14%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Adneksalne mase u studiji su u 86 % unilateralne.

Tabela 10: Lokacija tumora

	Broj žena	procentualno
Leva strana	30	70%
Desna strana	13	30%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). U studiji su adneksalne mase predominantno na levoj strani male karlice. Nema logičnog objašnjenja za ovaj fenomen.

Tabela 11: Debljina kapsule tumora

	benigni	maligni	p
Debljina kapsule	2.03±0.94	2.17±0.60	0,671

Ne postoji statistička značajnost ($p > 0,05$). Ne postoji statistički značajna razlika debljine kapsule između benignih i malignih tumora ($t = 0,43$; $p = 0,671$).

Tabela 12: Pravilnost kapsule tumora

	Broj žena	procentualno
Pravilna kapsula	38	88%
Neppravilna kapsula	5	11%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Najveći broj pacijentkinja ima pravilnu kapsulu tumora (88%), što je u korelaciji sa malim brojem karcinoma u ispitivanoj grupi.

Tabela 13: Prisustvo ekrescenci u tumoru

	Broj žena	procentualno
Nisu viđene ekrescence	35	81%
Viđene su ekrescence	8	19%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). U ispitivanoj grupi kod 81% pacijentkinja nisu viđene ekrescence, što je posledica malog broja malignih tumora u studiji.

Tabela 14: Prisustvo solidne komponente u tumoru adneksa

	Broj žena	procentualno
Nije prisutna	32	74%
Viđena je solidna komponenta	11	26%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). U najvećem broju adneksalnih masa nije prisutna solidna komponenta, što je posledica veće učestanosti benignih tumora u studiji, kod 3 pacijentkinje solidna komponenta je bila veća od 10 cm.

Tabela 15: Prisustvo ekrescenci u tumoru adneksa

	Broj žena	procentualno
Nije viđeno	40	93%
Viđeno je	3	7%

Postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$). Ovaj IOTA parametar je veoma signifikantan kod malignih adneksalnih masa, ali je redak u našoj studiji zbog malog broja malignih tumora (7%)

Tabela 16: Multilokularnost tumora adneksa

	Broj žena	procentualno
Unilokularan	27	63%
Multilokularan	16	37%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Veći broj adneksalnih masa u studiji su bile unilokularne 63%, iako ne postoji statistička značajnost ovog parametra očekivana je s obzirom na predominantnost benignih adneksalnih masa u studiji.

Tabela 17: Prisustvo akustične senke iza tumora adneksa

	Broj žena	procentualno
Nije viđena akustična senka	24	56%
Viđena je akustična senka	19	44%

Ne postoji statistička značajnost ($p > 0,05$). Parametar nije pokazao statističku značajnost u studiji. Relativno visoka učestalost prisustva akustične senke (44%) je posledica velikog broja dermoidnih cisti i endometrioma.

Tabela 18: Prisustvo ascita

	Broj žena	procentualno
Nije prisutan ascit	37	86%
Prisutan ascit	6	14%

Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Ova karakteristika adneksalnih masa ima statističku značajnost u našoj studiji.

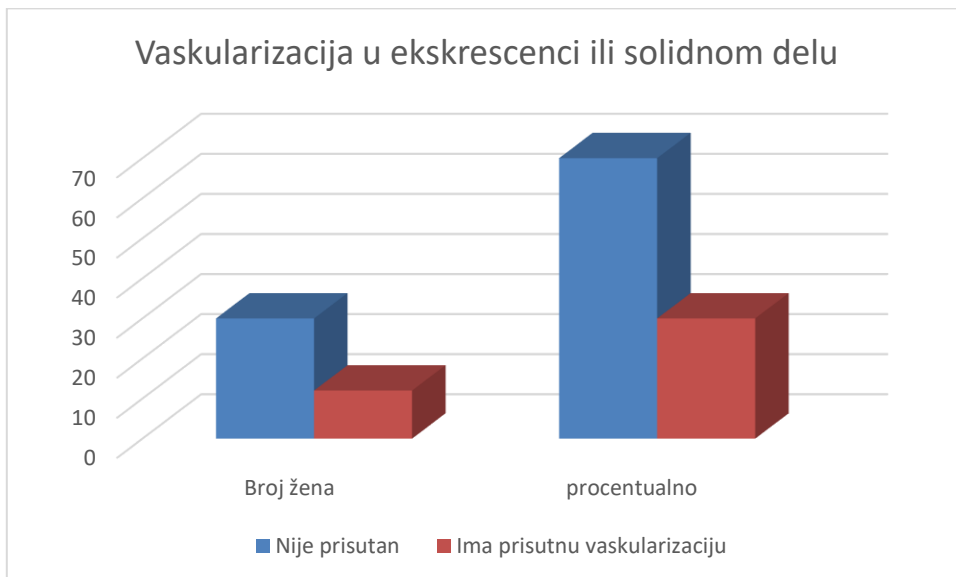
Tabela 19: Ultrazvučni izgled sadržaja ciste

	Broj žena	procentualno
Izoehogen	18	42%
Tranسونičan	12	28%
Mešovit	13	30%

Ne postoji statistička značajnost ($p > 0,05$). Ultrazvučni izgled ciste je gotovo ravnomerno raspoređen u našoj studiji i nema značajnost u determinaciji tipa tumora.

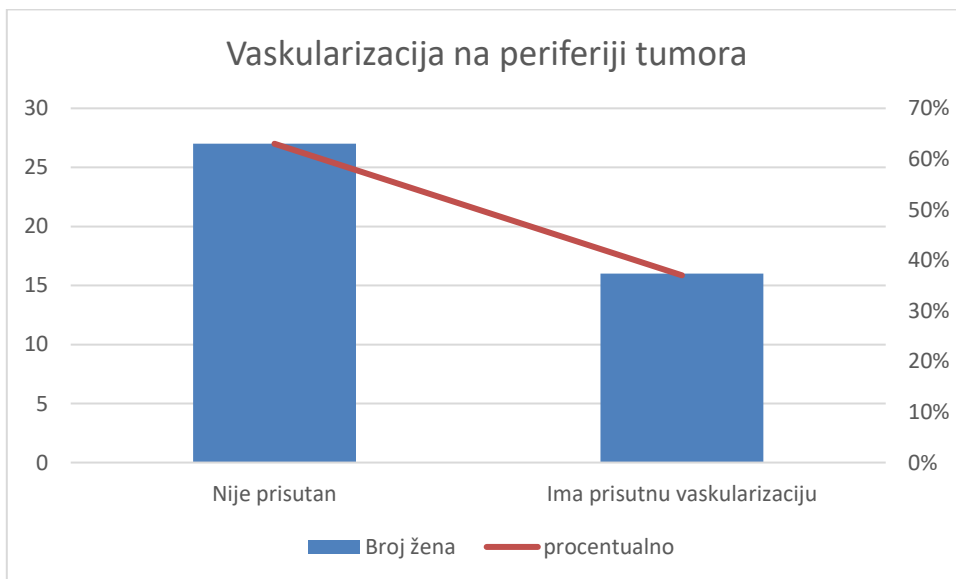
4.3. Doppler parametri

Grafikon 1: Prisutna vaskularizacija u ekscrescenci ili solidnom delu adneksalnog tumora (2D i 3D merenja)



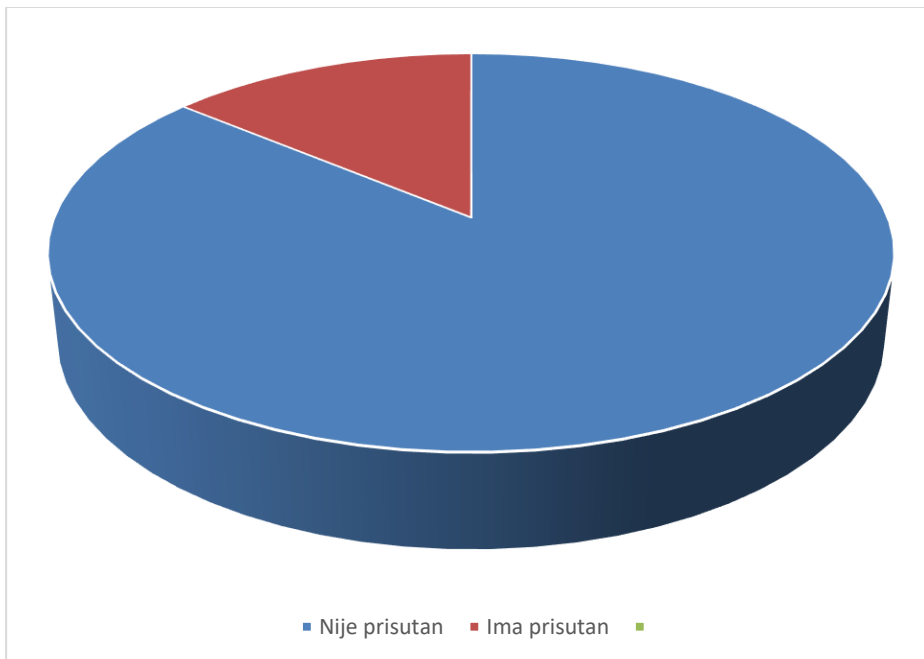
Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Veći broj pacijentkinja nema protoke u ekscrescenci ili solidnom delu tumora. Značajno je da se ovaj parametar javlja i kod pacijentkinja sa benignim adneksalnim masama, mada sa manjom učestalosti.

Grafikon 2: Prisutan protok na periferiji tumora adneksa (2D i 3D merenja)



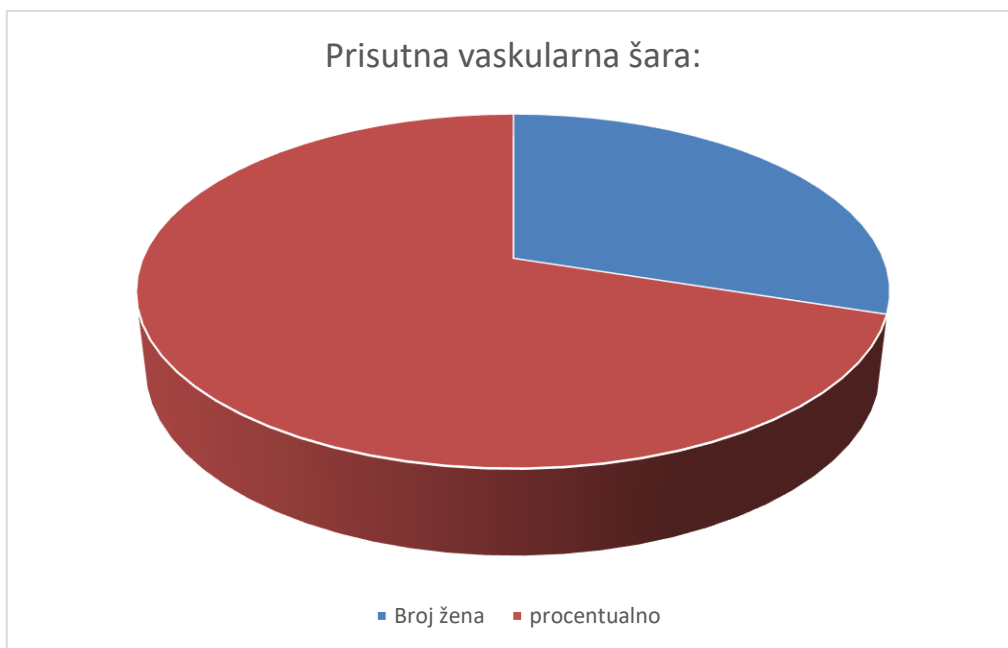
Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Ovaj parametar je indikativan za neovaskularizaciju, s obzirom na veću učestalost benignih tumora u studiji očekivan je i niži procent neovaskularizacije (37%). Neovaskularizacija je prisutna i kod nekih benignih adneksalnih masa (funkcionalne ciste jajnika, upalni procesi)

Grafikon 3: Prisustvo Hot-Spot-a



Postoji visoko statistički značajna razlika ($p < 0,01$). Ova karakteristika je visoko indikativna i uočljiva je samo kod malignih i ne determinisanih sa malignim karakteristikama adneksalnih masa. Ova osobina je visoko specifična za malignitete, zato u našoj studiji nije prisutna u 91%.

Grafikon 4: Prisutna naglašena vaskularna šara (2D i 3D mapiranje)



Postoji statistički značajna razlika ($p < 0,05$). Kao i HOT SPOT ovi i ova osobina je visoko specifična za malignitete, zato je u našoj studiji prisutna samo kod 37% pacijenata, zbog velikog broja pacijentkinja sa benignim tumorima uključenim u studiju.

4.4. TU marker

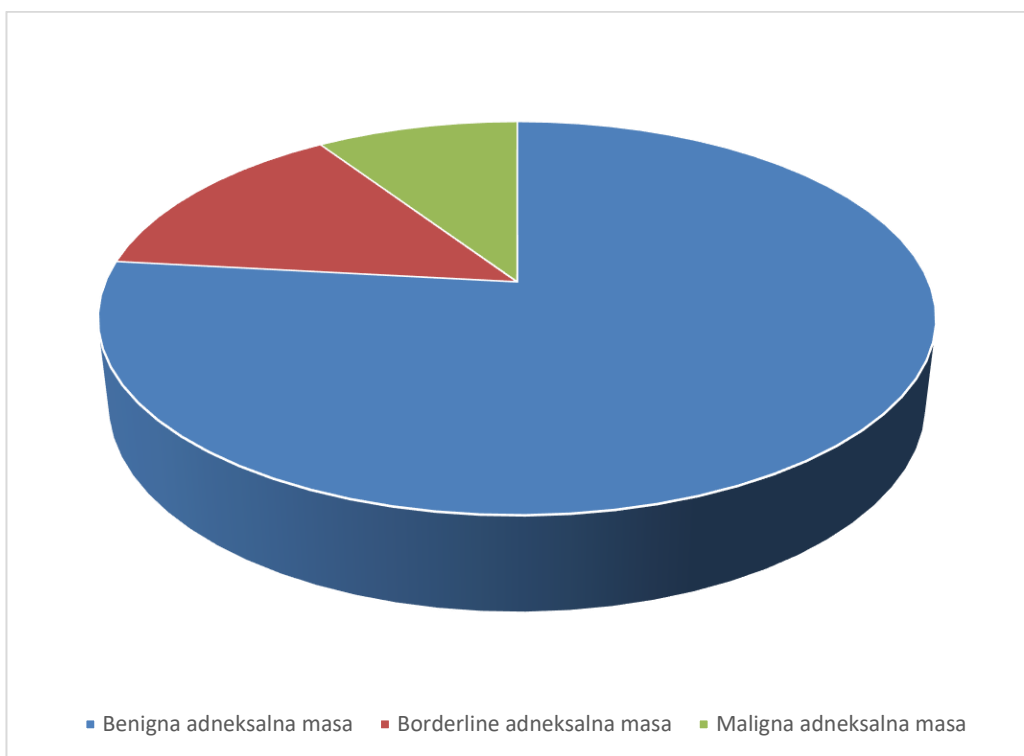
Rađen Ca 125 marker

	Broj žena	procentualno
Nije rađen	26	60
Rađen je	17	40

Ne postoji statistička značajnost ($p > 0,05$). Ovaj parametar je izuzetno dobro dokumentovan u brojnim objavljenim radovima. Ima visoku senzitivnost i gotovo nikakvu specifičnost.

4.5. Histopatologija:

Grafikon 5: Histopatološki nalaz



Histopatologija kao konačan ishod predstavlja zlatni standard, u našoj studiji visoka je zastupljenost benignih tumora 77%.

Tabela 21: Komparacija opštih demografskih karakteristika između dve grupe ispitanica

	benigni	maligni	ukupno	p
Porodaj u anamnezi	18 (54,5%)	5 (50,0)	23	0,801
Pobačaj u anamnezi	7 (21,2%)	3 (30,0%)	10	0,564
Pušač	15 (45,5%)	2 (20,0%)	17	0,149

Ne postoji statistička značajnost ($p > 0,05$). Ove opšte demografske karakteristike nemaju statističku značajnost u studiji.

Tabela 22: Komparacija anamnestičkih podataka između dve grupe ispitanica

	benigni	maligni	ukupno	p
Koristila HRT	4 (12,1%)	3 (30,0%)	7	0,180
Imala prethodne op.	17 (51,5%)	9 (90%)	26	0,029
Imala prethodne Ca	1 (3,0%)	0 (0,0%)	1	0,578
Porodična istorija Ca	3 (9,1%)	3 (30%)	6	0,095

Od anamnestičkih podataka statističku značajnost za adneksalne mase ima jedino podatak o prethodnim operacijama ($p < 0,05$), koje su bile češće kod pacijentkinja sa benignim tumorima.

Tabela 23: Komparacija ultrasonografskih karakteristika kod pacijentkinja sa benignim i malignim tumorima

	benigni	maligni	ukupno	p
Obostrana lokacija Tu	4 (12,1%)	2 (20%)	6	0,529
Prisutna nepravilna kapsula	0 (0,0%)	4 (44,4%)	4	0,000
Nepravilna solidna Tu	5 (15,2%)	5 (50,0%)	10	0,022
Prisutne ekrescence u Tu	5 (15,2%)	3 (30%)	8	0,290
Prisutno manje od 4 ekrescence u Tu	1 (3,0%)	2 (20,0%)	3	0,065
Prisustvo solidne komponente u Tu	6 (18,2%)	5 (50%)	11	0,043
Veličina solidne komponente manja od 7 mm	4 (12,1%)	1 (10,0%)	5	0,855

Veličina solidne komponente preko 10cm	1 (3,0%)	2 (20,0%)	3	0,065
Multilokularna cistična Tu	9 (27,3%)	7 (70,0%)	16	0,014
Prisustvo akustične senke iza Tu	12 (36,4%)	7 (70,0%)	19	0,061
Prisustvo ascita	5 (15,2%)	1 (10%)	6	0,680
Transoničan cistični Tu	10 (30,0%)	2 (20,0%)	12	0,299

Među ultrasonografskim osobinama adneksalnih masa statistički značajno češće kod malignih tumora je prisutna: nepravilna kapsula (visoko statistički značajna $p < 0,01$), solidna građa tumefakta ($p < 0,05$), prisustvo solidne komponente tumora ($p < 0,05$) i multilokularnost cističnih tumefakcija ($p < 0,05$). Neke od drugih IOTA značajnih parametara u studiji nisu pokazali statističku značajnost ($p > 0,05$), što bi se moglo objasniti malim brojem pacijenata i pretežno benignom patologijom u ispitivanoj grupi.

Tabela 24: Komparacija ultrasonografskih vaskularnih karakteristika

	benigni	maligni	ukupno	p
Prisutan vaskularni protok u Tu/ ekscenciji/ solidnom delu	7 (21,2%)	6 (60,0%)	13	0,019
Prisutan periferni vaskularni protok cističnog Tu	11 (33,3%)	5 (50,0%)	16	0,339
Vidjen Hot-Spot	3 (9,1%)	3 (30,0%)	6	0,095
Prisutna vaskularna šara u Tu	2 (6,1%)	2 (20,0%)	4	0,184

Statistički značajna je prisutnost vaskularnog protoka u tumefaktu, ekscenciji ili solidnom delu kod malignih tumora ($p < 0,05$). Ova značajnost je očekivana zbog prisustva neoangiogeneze u malignim tumorima i predstavlja deo dopune IOTA algoritma koji u ovoj studiji pokušavamo da definišemo.

Tabela 25: Komparacija vrednosti tumor markera CA 125 i CRP-a

	benigni	maligni	ukupno	p
Povišena vrednost Ca 125	11 (33,3%)	6 (60,0%)	17	0,131
Povišena vrednost CRP	4 (12,1%)	4 (40,0%)	8	0,047

Kao što je već diskutovano, tumor marker nema statističku značajnost u razlikovanju benignih od malignih adneksalnih masa. Za razliku od njega CRP iako ne pokazuje značajnost ($p > 0,05$), veoma je blizu statističke značajnosti, što je posledica malog broja slučajeva u vremenskom intervealu koji je zadat za studiju.

Tabela 26: Komparacija IOTA karakteristika tumora u u odnosu na Zlatni standard (HP nalaz)

		Interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
Senzitivnost	0,625	0,290	0,960
Specifičnost	0,933	0,844	1,023
Pozitivna prediktivna vrednost	0,714		
Negativna prediktivna vrednost	0,903		

Prevalenca u studijskoj grupi je 0,211. IOTA (simple rules) parametri pokazuju visoku specifičnost u našoj studiji. Senzitivnost je niža od objavljane u drugim radovima, što je takođe posledica malog broja pacijenata u ispitivanoj grupi. Ističe se negativna prediktivna vrednost IOTA testa.

Tabela 27: Senzitivnost i specifičnost ultrasonografske vaskularizacije u odnosu na Zlatni standard (HP nalaz)

		Interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
Senzitivnost	0,800	0,552	1,048
Specifičnost	0,515	0,345	0,686
Pozitivna prediktivna vrednost	0,333		
Negativna prediktivna vrednost	0,895		

Prevalenca u studijskoj grupi je 0,233. Uključenje ovog parametra u test značajno povećava senzitivnost i vrednost negativne predikcije.

Tabela 28: Senzitivnost i specifičnost ultrasonografske vaskularizacije u solidnom delu tumora u odnosu na Zlatni standard (HP nalaz)

		Interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
Senzitivnost	0,600	0,296	0,904
Specifičnost	0,788	0,648	0,927
Pozitivna prediktivna vrednost	0,462		
Negativna prediktivna vrednost	0,867		

Prisustvo vaskularizacije u solidnom delu ima dobru specifičnost, kao i negativnu prediktivnu vrednost, ali zbog malog broja malignih adneksalnih masa senzitivnost i pozitivna prediktivna su niže od očekivanih.

Prevalenca u studijskoj grupi je 0,233

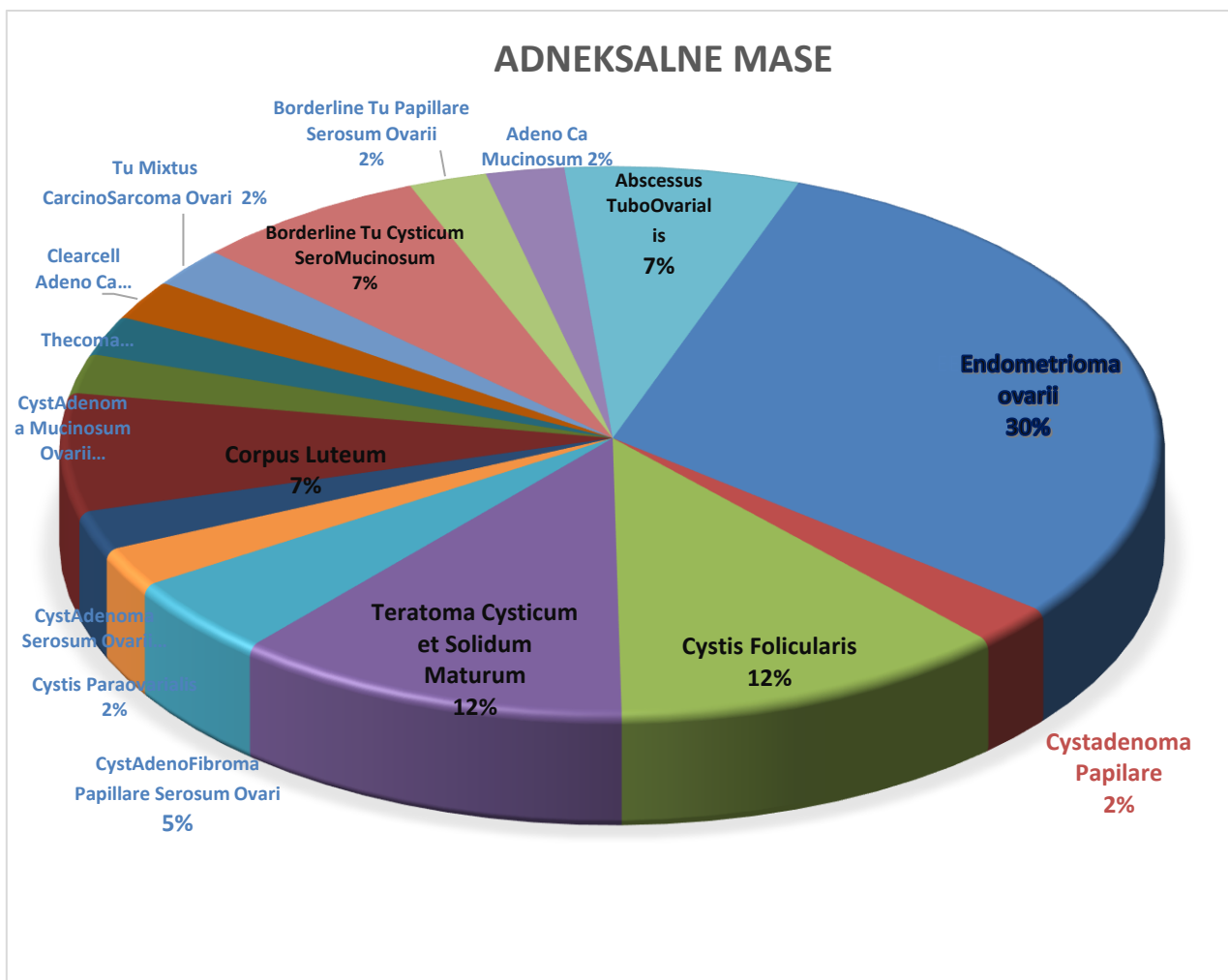
Tabela 29: Komparacija IOTA nedeterminisanih tumora sa dopunjenom ultrasonografskom vaskularizacijom u odnosu na Zlatni standard (HP nalaz)

		Interval poverenja	
		Donja granica	Gornja granica
Senzitivnost	0,700	0,416	0,984
Specifičnost	0,848	0,726	0,971
Pozitivna prediktivna vrednost	0,583		
Negativna prediktivna vrednost	0,903		

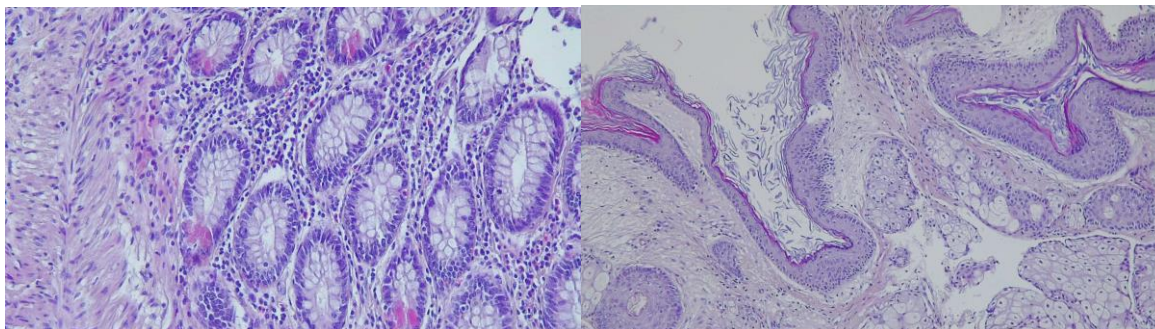
Prevalenca u studijskoj grupi je 0,233

Rezultat ovog testa je veoma značajan i predstavlja osnovu potvrde hipoteze za dopunu algoritma sa parametrima vaskularizacije. Slabost IOTA testa je u broju nedeterminisanih pacijenata. Upotrebom ovog parametra se podiže specifičnost i negativna prediktivna vrednost testa kod upravo ove grupe pacijenta u njihovom opredeljenju između benignih i malignih. Ovim testom se značajno smanjuje grupa neopredeljivih pacijenata.

Grafikon 6: Distribucija adneksalnih masa u odnosu na HP nalaz

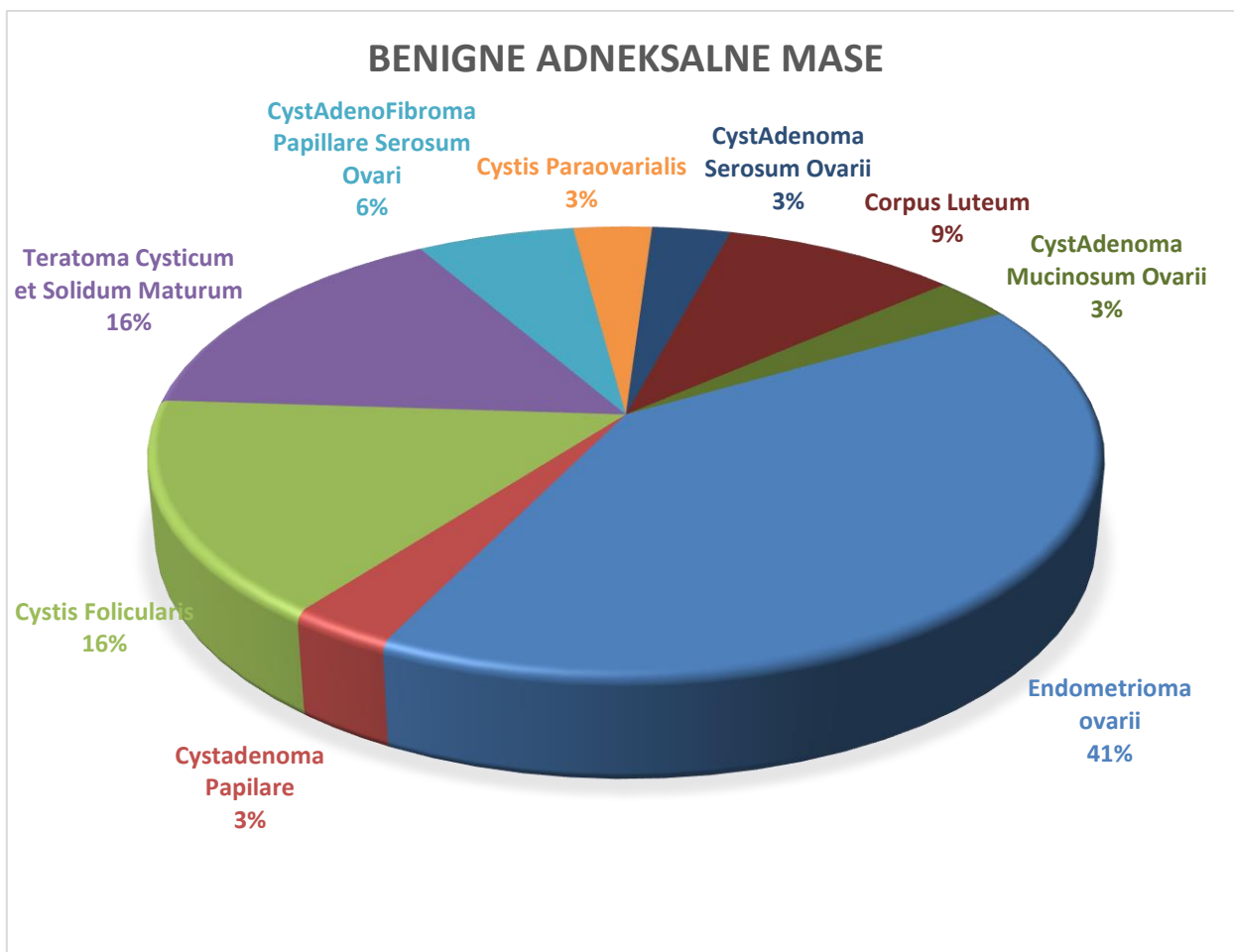


U našoj studiji histopatološkom analizom potvrđen je značajno veći broj benignih tumora u odnosu na maligne.

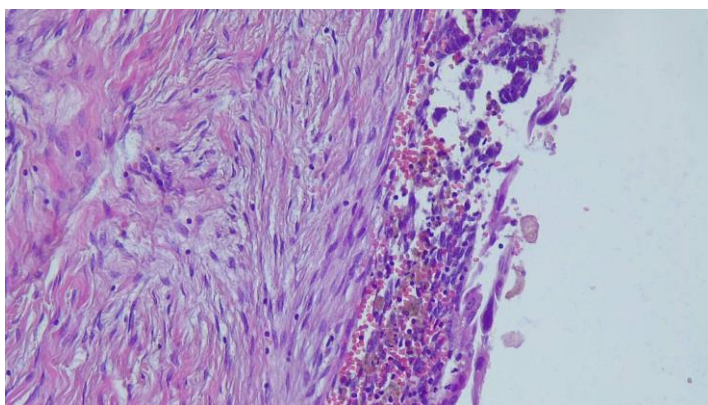


Zreli teratomi jajnika

Grafikon 7: Distribucija benignih adneksalnih masa

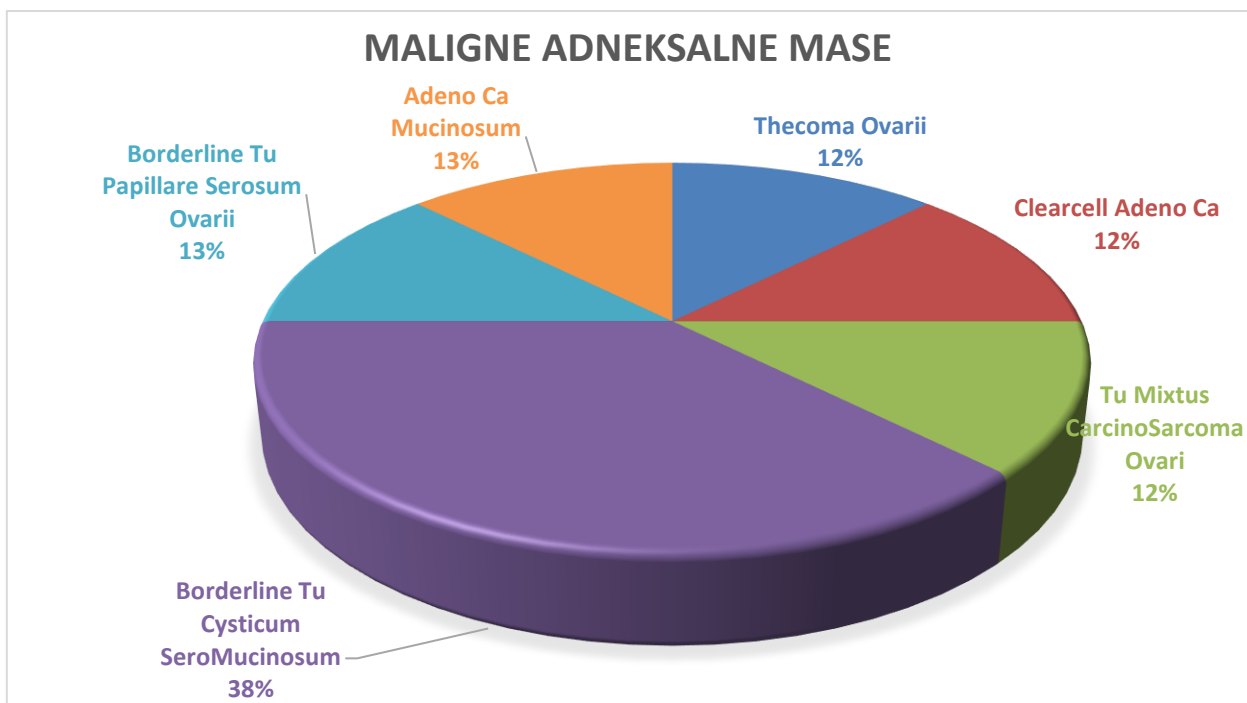


U našoj studiji, HP najčešći benigni tumor jajnika je ovarijalni endometriom (41%), što je najverovatnije posledica veće obuhvaćenosti studijom pacijentkinja reproduktivne dobi.

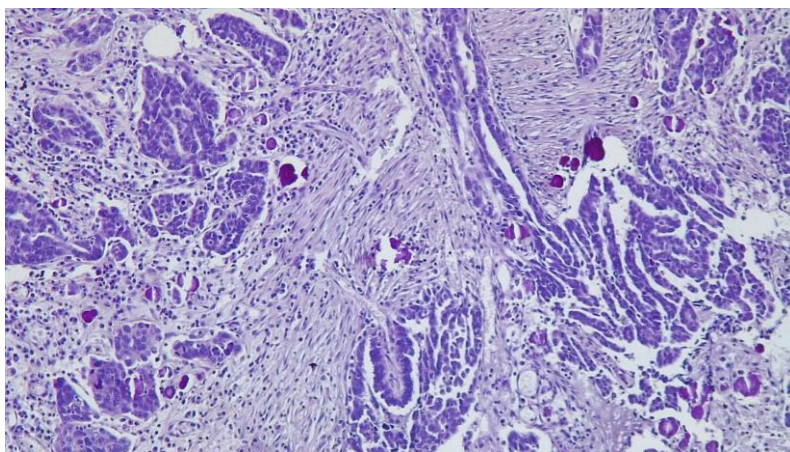


Endometriom jajnika

Grafikon 8: Distribucija malignih adneksalnih tumora u studiji



Najveći broj pacijentkinja ima borderline tumore u 51%, ostali maligni tumori jajnika su ređi i dosta su ravnomerno raspoređeni sa učestalošću do 12%.



Serozni papilarni adenokarcinom jajnika

5. DISKUSIJA

Adekvatno lečenje pacijentkinja sa adneksalnim tumorskim masama zahteva da se načini što preciznija klinička trijaža o tipu adneksalne mase sa težištem na razdvajanju benignih od malignih tumora. Brza i sveobuhvatna preoperativna diferencijalna dijagnostika pacijentkinjama sa karcinomom jajnika omogućava bolje šanse za izlečenje i preživljavanje (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 ROMA i IOTA index.

Karcinom jajnika je 5. uzročnik smrtnosti i najsmrtonosniji je od svih ginekoloških karcinoma. Može se javiti u svim životnim dobima, sa najvećom učestalošću ovog oboljenja između 55 i 64 god. Prosečna starost pacijentkinja u vreme postavljanja ove dijagnoze je 63 godine, što znači da je polovina dijagnostikovanih žena mlađe od 63 a pola starije, u vreme postavljanja dijagnoze. Prosečna starosna dob smrtnosti kod ovarijalnog karcinoma je 70 godina. Pacijentkinje sa opterećenom porodičnom anamnezom ili genetskim opterećenjem imaju tendenciju za raniju pojavu karcinoma i pre 54. godine. Prema rezultatima studije Bristow, R. E., Powell, M. A i autora manje od 15 % karcinoma se dijagnostikuje pre 45 godine. U studiji Cannistra prosečno vreme pojavljivanja karcinoma jajnika je kod pacijentkinja starosti 60 godina. Wasim iznosi da je prosečna starost pacijentkinja sa karcinomom jajnika bila 49.07 a za benigne 36,95±8.2. (p=0.0001). Prema podacima Engleskog Kraljevskog Koledža kod žena u premenopauzi najveći broj ovarijalnih cista su benigne etiologije. Učestalost malignih cisti je 1:1000 kod premenopauzalnih žena i 3:1000 kod žena u postmenopauzi.

Prosečna starost žena sa malignim tumorom u našoj studiji (42.50±13.60) je bila veća od prosečne starosti žena sa benignim tumorom (37.67±10.88) ali ta razlika nije bila statistički značajna (t=1.17; p=0.248). Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da je karcinom ovarijuma dijagnostikovano kod većeg broja ispitanica mlađih od 50 godine (42.50±13.60).

Dokazano je da svaka superovulacija povećava rizik za nastanak karcinoma jajnika za 6%. Ovaj nalaz je posebno relevantan u starosnoj dobi pacijentkinja između 20 do 29 godina, u kojoj je rizik najviši i ide do 20%.⁶ Trudnoća suprimira sekreciju gonadotropnih hormona i na taj način smanjuje rizik od karcinoma jajnika. Više studija je pokazalo da žene koje su rađale imaju niži rizik za nastanak karcinoma jajnika. Veći broj porođaja takođe smanjuje rizik za nastanak

karcinoma jajnika.^{7,8,9} U prospektivnoj studiji koja je ispitivala nekoliko hormonskih faktora kod 121.700 zdravih medicinskih sestara između 35 i 55 godine primećena je statistički značajna inverzna asocijacija između pariteta i rizika za karcinom jajnika (relativni rizik [RR] = 0,84; interval pouzdanosti od 95% [CI] = 0,77-0,91 po trudnoći).¹⁰

Spontani pobačaj ne utiče na rizik od pojave epitelijalnog karcinoma jajnika.¹¹

U našoj studiji podjednako su bile zastupljene nulipare (46%) i žene sa porođajem u anamnezi (53%). Rezultati nisu potvrdili postojanje statistički značajne razlike u pojavi malignih u odnosu na benigne ovarijalne mase (p=0,801) između nuligravida i žena koje su rađale.

Ne postoji statistički značajana razlika u grupi benignih u odnosu na maligne ovarijalne mase (p=0,564) u odnosu na istoriju prethodnih pobačaja, što možemo objasniti sa većom zastupljenošću mlađih pacijentkinja u našoj ispitivanoj grupi (77%).

Predmet mnogih studija je istraživanje uticaja hormonske terapije u tretmanu infertiliteta na povećanje rizika za nastanak karcinoma jajnika.

Na osnovu podataka iz literature poznato je da je rizik od nastanka karcinoma jajnika smanjen kod žena koje su primenjivale oralnu hormonsku kontracepciju za 25-28% u poređenju sa ženama koje nisu koristile hormonske kontraceptive.^{12,13} Primena hormonske kontracepcije preko 10 i više godina mogla bi prepoloviti rizik za nastanak karcinoma jajnika. Nakon obustave terapije rizik ostaje smanjen i tokom narednih 30 godina.^{14,15}

S obzirom na mali broj pacijentkinja u našoj studiji koje su koristile oralnu kontracepciju nije bilo moguće odrediti povezanost upotrebe HRT-a i rizika za nastanak karcinoma.

U literaturi još uvek ne postoje jasni podaci o distribuciji lokalizacije ovarijalnih masa. Ciste su najčešće unilateralne, izuzev u nekim slučajevima kao što su teka luteinske ciste kada mogu biti bilateralne.¹⁶ Za razliku od mucinoznih cistadenoma koji su najčešće jednostrani, serozni cistadenomi mogu biti obostrani.²⁰

U našoj studiji ciste su bile pretežno unilateralne (86%) sa češćom lokalizacijom na levoj strani (70%). Slični rezultate objavili su i drugi autori, na primer u studiji Hassan-a 18,9% cisti su bile bilateralne, sa češćom lokalizacijom na desnoj strani (63,1%).¹⁷

Transvaginalna ultrasonografija je najdostupnija neinvazivna dijagnostička metoda za diferencijaciju benignih od malignih adeksalnih masa. Nekoliko studija je pokazalo da je rizik od maligniteta vrlo nizak kod unilokularnih cisti jajnika.^{22,23} Prisustvo morfoloških osobina, kao što su papilarne i solidne strukture, povezana je sa povećanim rizikom od maligniteta.²²

Ultrazvučno, funkcionalne ciste su sa tankom pravilnom kapsulom (<3 mm), unilokularne, vidljivu posteriornu akustičnu senku.¹⁸ Ciste jajnika sa tankim zidom i uniformnim unutrašnjim ehoom bez vaskularizacije unutar lezije najčešće predstavljaju hemoragične funkcionalne ciste ili endometriom.¹⁹

Prisustvo debelog nepravilnog zida (> 3 mm), septi (> 3 mm) i papilarnih ekscencija su ultrazvučni parametri karakteristični za maligne tumore.²² U cilju što bolje diferencijacije benignih od malignih promena pokušalo se sa pravljenjem prediktivnih modela pomoću sistema bodovanja, logističke regresione analize, neuronskih mreža i vektora za podršku. Testirani prospektivno ovi modeli nisu dali očekivane rezultate.^{24,25,26} Kao relevantni ultrasonografski parametri na osnovu kojih se razlikuju benigni od malignih tumora navode se pravilan kružni ili ovalni oblik, odsustvo solidne komponente, anehogenost, tanak pravilan zid, odsustvo protoka unutar ciste, odsustvo separacije kao i akustičnog odjeka.²⁷ Ultrazvučne karakteristike suspektnih malignih promena podrazumevaju prisustvo anehogenih solidnih regija naročito ako su vaskularizovane, tankih septi debljine do 3mm sa vaskularizacijom, prisustvo ekscencija unutar ciste, ascit ili prisustvo drugih pelvičnih ili suspektnih masa na omentumu.²⁸

Zlatni standard u preoperativnoj dijagnostici karcinoma jajnika čini kombinacija morfoloških i vaskularnih nalaza dobijenih pri ultrazvučnom pregledu. Nedostatak ove metode je veliki broj lažno pozitivnih i negativnih rezultata kao i stepen iskustva i subjektivnost ultrasonografičara koji vrši pregled (Terzic i sar., 2013), (Yazbek i sar., 2008).

Naši rezultati, kao i rezultati drugih autora ukazuju da su pacijentkinje sa malignim promenama imale sve komponente UZ skora statistički značajno češće u poređenju sa pacijentkinjama kod kojih su detektovane benigne promene

U našoj studiji smo dokazali statistički značajno prisustvo nepravilne kapsule ($p=0,000$), solidne građe tumefakta $p=0,022$ prisustvo solidne komponente tumora ($p=0,043$) i multilokularnost cističnih tumefakcija ($p=0,014$) kod malignih u odnosu na benigne tumore. Prisustvo ekscencija u tumoru, ascita i akustičke senke u našoj studiji se nisu pokazali statistički značajni u diferencijaciji benignih i malignih adneksalnih masa. Neki od drugih IOTA značajnih parametara u studiji nisu pokazali statističku značajnost, što bi se moglo objasniti malim brojem pacijenata i pretežno benignom patologijom u ispitivanoj grupi.

Studija međunarodne analize jajnika (IOTA) je najveća studija dijagnostičke tačnosti ove vrste. Obuhvata 47 centara iz 17 zemalja koji u različitim fazama uključuju preko 10.000 pacijentkinja

sa različitim adneksalnim masama. Bazirana je na razvijanju optimalnog algoritma zasnovanog na dokazima za klasifikaciju i postupanje kod svih vrsta adneksalnih masa. Ovaj algoritam bi trebao da bude od pomoći kliničaru da trijažira pacijente sa sumnjom na karcinom jajnika ka ginekološkim onkolozima, a da istovremeno pacijenti sa benignim promenama budu usmerni na ultrazvučno i ginekološko redovno praćenje ili podvrgnute minimalno invazivnim operacijama gde je to indikovano.²⁹

U našoj studiji analiziran je pojedinačni značaj IOTA parametara. Neki od njih nisu pokazali statističku značajnost, što bi se moglo objasniti malim brojem pacijenata i pretežno benignom patologijom u ispitivanoj grupi. S obzirom na neoangiogenezu koja je prisutna kod malignih tumora radi pokušaja dopune jednostavnih IOTA pravila ultrasonografski smo pratili vaskularizaciju adneksalnih tumorskih masa (2D i 3D analiza). Od analiziranih indeksa uočili smo statistički značajnu prisutnost vaskularnog protoka u tumefaktu, ekscenciji ili solidnom delu tumora ($p=0,019$).

IOTA - jednostavna ultrazvučna pravila su veoma osetljiva i specifična u preoperativnoj proceni mogućeg maligniteta jajnika i jednostavna su za obuku i upotrebu.³³ Podaci u literaturi ukazuju na veliku senzitivnost i specifičnost IOTA jednostavnih pravila.

Hartman CA i saradnici su prijavili senzitivnost i specifičnost od 91% i 87% respektivno.³⁴ Garg S i saradnici su objavili rezultate visoke senzitivnosti i specifičnosti ove studije 91,66 % i 84,84%. U studiji Timmermana i saradnika na 1938 ispitanih žena senzitivnost je bila 95% a specifičnost 91%.²³ Nižu senzitivnost (87%) u svojoj studiji je objavio Sayasneh uz visoku specifičnost 98%.³⁴

Prevalenca u našoj studijskoj grupi je 0,211 i IOTA (simple rules) parametri pokazuju visoku specifičnost 93,3%. Senzitivnost je niža (62,5%) od rezultata objavljenih u drugim radovima, što je verovatno posledica malog broja pacijenata u ispitivanoj grupi. U rezultatima se ističe negativna prediktivna (0,903) vrednost IOTA testa.

U cilju preciznije diferencijalne dijagnostike između benignih i malignih tumora jajnika traže se moguće dopune postojećih algoritama. Najčešće se pokušava sa dopunom dijagnostike upotrebom tumorskih markera. Najznačajniji i najviše korišćen biohemijski tumor marker u ranom otkrivanju karcinoma jajnika je CA 125.^{30,31} Tumor marker CA 125 ima veliku senzitivnost u uznapredovalim stadijumima epitelijalnog karcinoma ovarijuma (do 90%).³¹ Nasuprot tome ovaj tumor marker ima izuzetno nisku prediktivnu vrednost za otkrivanje

karcinoma jajnika u ranoj fazi (manje od 50%) što limitira njegovu primenu. Specifičnost ovog tumor markera je smanjena jer on može biti povišen i kod malignih neginekoloških tumora kao i u različitim fiziološkim stanjima.

U našoj studiji vrednosti tumor marker CA 125, očekivano, nije pokazao statističku značajnost ($p= 0,131$) u razlikovanju benignih od malignih adneksalnih masa, što možemo objasniti manjim brojem pacijentkinja sa malignim tumorima u ranom stadijumu i većom grupom pacijentkinja sa endometriomima, što se slaže sa podacima velikih kliničkih studija. Za razliku od njega CRP, iako ne pokazuje značajnost, veoma je blizu statističke značajnosti ($p=0,047$), što je posledica male ispitivane grupe.

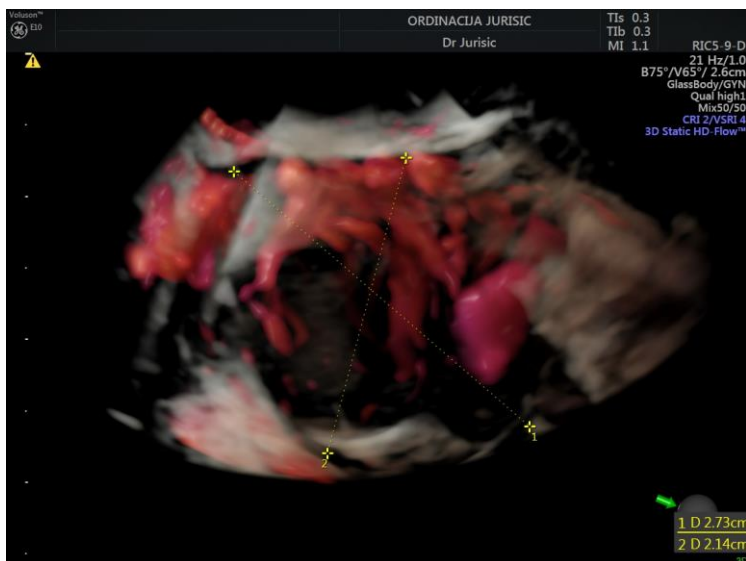
Podaci iz literature ukazuju da senzitivnost i specifičnost tumor markera CA 125 mogu imati velika odstupanja zbog velikog broja faktora koji mogu uticati na koncentraciju CA 125 u serumu.^{30,31,32}

Angiogeneza je proces karakterističan za maligne tumore. Maligni tumori imaju veću vaskularnu gustinu i abnormalnu vaskularnu mrežu. Zbog toga je otpor u tumorskim krvnim sudovima manji a brzina protoka veća. S obzirom na ove činjenice doplersko merenje brzine protoka i otpora unutar krvnih sudova u kapsuli, solidnom delu tumora kao i ekscrescencama mogao bi biti od značaja u diferencijalnoj dijagnostici benigne od malignih adneksalnih masa.

U ranim studijama je konstatovano da krvni sudovi u malignim tumorima imaju niži otpor i veću brzinu u poređenju sa benignim tumorima.³⁶ Međutim, studije sprovedene nakon toga našle su na preklapanja u doplerskim analizama benignih i malignih tumorskih promena.³⁷ Ovo je uzrokovalo da se njegova upotreba ne preporučuje u konačnoj diferencijaciji adneksalnih masa.³⁸

Da bi smo upotpunili IOTA algoritam u studiju smo uključili praćenje vaskularizacije unutar tumora, sa posebnim težištem na vaskularizaciju u njegovom solidnom delu. 2D i 3D ultrazvuk daju opciju uključivanja mapiranja volumena tumora i vaskularizacije u okviru istog. Stoga i u ovom radu se koristi ta činjenica, a dopunjuje se novim činiocem – 3D multislice ultrazvučnom tehnikom koja omogućava da se tumefakt mapira u celini, a potom analizira kada za tim nastane potreba kao da je pacijent i dalje na samom pregledu. Ova mogućnost ultrazvučne tehnologije povećava značajno preciznost i reproducibilnost u pregledu i opisu samog adneksalnog tumora, istovremeno eliminišući potrebu da samo jedan ultrasonografičar koji je specijalno obučen, radi preglede. Tip tumora i njegov stepen malignosti utiču na postojanje vaskularizacije, a kako je

većina tumora u ispitivanoj grupi benigna, ovo ispitivanje nam nije dalo validnu statistiku niti očekivani rezultat. Rezultate smo komparirali sa HP nalazom. Prevalenca u studijskoj grupi je bila 0,233. Uključenje ovog parametra u test značajno povećava senzitivnost (0,800) i vrednost negativne predikcije (0,895).



Merenje vaskularnog protoka u solidnom delu tumora nije dalo očekivane rezultate. Senzitivnost je bila niža od očekivane (0,600), za razliku od dobre specifičnosti (0,788) i negativne prediktivne vrednosti (0,867) ove metode. Prevalenca u studijskoj grupi bila je 0,233. Ni upotreba 3D multislice doplera nije poboljšala naše rezultate. Smatramo da je zbog malog broja pacijentkinja sa malignim adneksalnim masama u ispitivanoj grupi i senzitivnost ove metode niža od očekivane.

Prema rezultatima studija broj nedeterminisanih slučajeva zavisi od iskustva ispitivača, jer se smatra da neiskusni ispitivač ne može adekvatno proceniti protok krvi u tumoru i prisustvo akustičnih senki. IOTA jednostavna pravila nisu tu mogla biti primenjena jer tumor ili nije imao karakteristike za maligni ili benigni tumor, ili je istovremeno imao karakteristike oba. U studiji Knafel-a nedeterminisani tumori su većinom bili maligni solidni tumori ili maligni multilokularni tumori sa prečnikom manjim od 100mm.

U studiji Kaijsera i saradnika svi tumori koji su klasifikovani u nedeterminisane prema IOTA jednostavnim pravilima, su nakon operativnog lečenja i HP nalaza klasifikovani u malignu grupu. Nivo senzitivnosti i specifičnosti ove studije je bio sličan ranije objavljenim studijama. Hartman je u svojoj studiji našao da su germinativni tumori, serozni i mucinozni borderline

tumori najteži za klasifikaciju. U studiji Balcita analizirano je 17 nediferentovanih slučajeva, kod kojih analizom postoperativnih histopatoloških nalaza utvrđeno da se u 2 slučaja radi o malignim tumorima. Oba tumora su bila veličine 70-80 mm sa tankom i nepravilnom kapsulom. Upečatljiva razlika između borderline i malignog tumora nije postojala.

Slabost IOTA testa je u broju nedeterminisanih pacijenata. S obzirom na velik broj adneksalnih tumora koji su u našoj studiji primenom IOTA simple rules ostali nedeterminisani, pokušali smo da praćenjem i definisanjem vaskularizacije (2D i 3D Dopler analizom) smanjimo taj broj i učinimo bolju diferencijaciju tumora. Prevalenca u studijskoj grupi je bila 0,233. Rezultat ovog testa je veoma značajan i predstavlja osnovu potvrde hipoteze za dopunu algoritma sa parametrima vaskularizacije (R_i i P_i). Upotrebom ovog parametra se podiže specifičnost i negativna prediktivna vrednost testa kod upravo ove grupe pacijenta u klasifikaciji između benignih i malignih. Ovim testom se značajno smanjuje grupa IOTA nedeterminisanih pacijenata.

6. ZAKLJUČCI

1. Brojnost i varijabilnost histoloških tipova adneksalnih masa, osnovna potreba diferencijacije između benignih i malignih a zatim i među histološkim podtipovima malignih adneksalnih tumora čini ovu oblast otvorenom za dalja istraživanja.
2. Uvođenjem daljih algoritama, koji su primenljivi i ne zahtevaju posebnu obuku ili skupe laboratorijske testove, povećaju se margine senzitivnosti i specifičnosti, u cilju povećanja kvaliteta skrininga, dijagnostike, lečenja i smanjenja morbiditeta i mortaliteta kod ove grupe oboljenja.
3. Kolor doppler i 3D multislice ultrasonografijom moguće je mapirati polja neoangiogeneze, (određivanje vrednosti rezistens indeksa, brzine protoka) u malignim adneksalnim masama, što u najvećem broju slučajeva korelira sa postoperativnim histopatološkim nalazom.
4. Dopuna IOTA algoritma ultrasonografskom kolor doppler i 3D multislice detekcijom neoangiogeneze, kod pacijenata sa adneksalnim masama mogla bi doprineti bržoj i preciznijoj diferencijalnoj dijagnostici a samim tim i adekvatnom tretmanu ovih pacijenata. U do sadašnjoj literaturi nema publikovanih podataka o rezultatima ovakvim ispitivanjima.
5. Tumor marker Ca 125 ima dokazanu visoku senzitivnost za epitelijalne karcinome jajnika, ali se ne uzima kao pouzdan tumor marker za sve ostale adneksalne mase.
6. Visoke vrednosti Ca 125 uz ovako modifikovan IOTA algoritam, dopunjen ultrasonografskom detekcijom neoangiogeneze, mogao bi doprineti bržem donošenju odluke za operativno lečenje.
7. Ultrazvuk se uz magnetnu rezonancu pokazao kao najpouzdanija dijagnostička metoda kada se radi o adneksalnim masama i tumorima male karlice uopšte, pa ultrazvučno mapiranje polja neoangiogeneze (Ri, Pi, Hot Spots, 3D multislice) doprinosi validnosti IOTA algoritma.
8. Primena ovakvog algoritma je jeftinija i pristupačnija u odnosu na upotrebu CT i MRI i nema ograničenja u odnosu na godine i opšte stanje pacijentkinje. U ovom radu smo pokazali da formiranje algoritma za diferencijaciju adneksalnih tumorskih masa, upotrebom transvaginalnih ultrazvučnih parametara (IOTA jednostavna pravila), dopunjenih analizom neoangiogeneze (color dopler i 3D multislice Ri), značajno smanjuje

grupu nedeterminisanih pacijenata, što predstavlja originalni naučni doprinos u terapiji adneksalnih masa.

9. Nedostatak studije je raspored tipova adneksalnih masa (mali broj malignih adneksalnih masa) kao posledica kratkog vremenskog intervala u kome je studija sprovedena.
10. Formiranje algoritma za diferencijaciju adneksalnih tumorskih masa, na osnovu transvaginalne ultrazvučne slike bazirano na IOTA pravilima (LR2 i jednostavnim pravilima) i dopunjeno analizom neoangiogeneze (Color Doppler i 3D multislice, Ri), uz upotrebu tumor markera kao ulaznih indikatora za dijagnozu (CA125 i HE4), predstavljalo bi, kao što smo u ovom radu pokazali, originalni naučni doprinos u dijagnostici i odluci o terapijskom pristupu kod adneksalnih masa, a posebno ranoj dijagnostici malignih adneksalnih masa.
11. Na osnovu dobijenih rezultata očekujemo da bi TVUS mogla doneti značajan pomak u dijagnostici i diferencijaciji potencijalno malignih adneksalnih tumorskih masa u odnosu na benigne.
12. Primenom 3D multislice tehnike bi se olakšalo i određivanje karakteristika i lokalizacije tumora u odnosu na druge organe u maloj karlici.
13. S obzirom na učestalost pojave adneksalnih masa, kod pacijentkinja generativne dobi, formiranje dopunjenog dijagnostičkog IOTA algoritma, ubrzalo bi pravovremenu dijagnostiku i adekvatan operativni pristup kojim bi se sačuvale reproduktivna sposobnost (fertilnost) pacijentkinje. Primena ovakvog protokola u najugroženijoj grupi - kod pacijentkinja u menopauzi, doprinela bi u ranom otkrivanju malignih promena, skraćanju dijagnostičkog procesa i donošenju odluke o adekvatnom načinu lečenja, što bi dalo bolju prognozu, veću stopu preživljavanja i bolji kvalitet života.
14. Primena IOTA algoritma dopunjenog ultrasonografskom detekcijom i mapiranjem neoangiogeneze jeftina je i pristupačna i nema ograničenja u odnosu na godine i opšte stanje pacijentkinje.

7. LITERATURA

1. American Cancer Society Cancer Facts & Figures. Vol. 1. Atlanta: American Cancer Society; 2010. Cancer Facts and Figures 2010; pp. 1–62.
2. Levine D, Brown DL, Andreotti RF, Benacerraf B, Benson CB, Brewster WR, et al. Management of Asymptomatic Ovarian and Other Adnexal Cysts Imaged at Ultrasound (Society of Radiologists in Ultrasound Consensus Conference Statement) *Ultrasound Quarterly*.2010;26:121-31.
3. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC.2003
4. Shahrzad Ehdaivand. Ovary tumor general WHO classification of ovarian neoplasms. *Pathology Outlines*. 2003-2016
5. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women; Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (2016)
6. Horlen C. Ovarian cysts: a review. *US Pharmacist*. 2010;35(7):1-4
7. Graham L. ACOG releases guidelines on management of adnexal masses. *Am Fam Physician*. 2008 1;77(9):1320-3.
8. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin. Management of adnexal masses. *Obstet Gynecol* 2007;110(1):201–214.
9. Swire MN, Castro-Aragon I, Levine D. Various sonographic appearances of the hemorrhagic corpus luteum cyst. *Ultrasound Q*. 2004; 20(2):45-58.
10. Snežana Vidaković. Ruptured Corpus Luteum Cyst in Early Pregnancy: A Case Report *Srp Arh Celok Lek*. 2013;141(9-10):689-69
11. Upadhyaya G, Goswami A, Babu S. Bilateral theca lutein cysts: a rare cause of acute abdomen in pregnancy.*Emerg Med Australas*. 2004;16(5-6):476-7.

12. Bidus Michael A, Ries A, Magann EF, Martin JN.et al. Markedly Elevated β -hCG Levels in a Normal Singleton Gestation with Hyperreactio Luteinalis. *Obstetrics & Gynecology*.2002;99(5 Pt 2):958–61
13. Cho Ah-Ra, et al. Vaginal delivery in a spontaneously conceived singleton pregnancy complicated with hyperreactio luteinalis: A case report. *Journal of Womens Medicine*. 2011;4(2):53–56.
14. Simsek Y, Celen S, Ustun Y, Danisman N, Bayramoglu H.et al. Severe preeclampsia and fetal virilization in a spontaneous singleton pregnancy complicated by hyperreactio luteinalis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16(1):118–121
15. Masuyama Hisashi, et al. Hyperreactio luteinalis with both markedly elevated human chorionic gonadotropin levels and an imbalance of angiogenic factors subsequently developed severe early-onset preeclampsia. *Fertility and sterility*. 2009;92(1):393–393.
16. Grgic O, Radakovic B, Barisic D. Hyperreactio luteinalis could be a risk factor for development of HELLP syndrome: case report. *Fertility and sterility*. 2008;90(5):13–16.
17. Sargin MA, Tug N, Tosun OA, Yassa M, Bostanci E. Theca lutein cysts and early onset severe preeclampsia. *The Pan African Medical Journal*. 2016;24:141.
18. Bouquier J, Fauconnier A, Fraser W, Dumont A, Huchon C. Diagnosis of pelvic inflammatory disease. Which clinical and paraclinical criteria? Role of imaging and laparoscopy? *J Gynecol Obstet Biol Reprod*. 2012; 41(8):835-49.
19. Crossman SH. The challenge of pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician*. 2006;73(5):859-64
20. Haggerty CL, Ness RB. Epidemiology, pathogenesis and treatment of pelvic inflammatory disease. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2006;4(2):235-47.
21. Ibarrola Vidaurre M, Benito J, Azcona B, Zubeldia N. Infectious pathology: vulvovaginitis, sexually transmitted diseases, pelvic inflammatory disease, tubo-ovarian abscesses. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(1): 29-38.
22. Haggerty CL, Ness RB. Newest approaches to treatment of pelvic inflammatory disease: a review of recent randomized clinical trials. *Clin Infect Dis*.2007;44(7):953-60

23. Cakmak H, Fragouli YG, Goumenou AG, Mahutte NG, Arici A. Epidemiological characteristics in women with and without endometriosis in the Yale series. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277(5):389-93
24. Matalliotakis IM Arici A, Cakmak H, Goumenou AG, Koumantakis G, Mahutte NG. The familiar risk of breast cancer in women with endometriosis from Yale series. *Gynecol Obstet.* 2008; 277(5):389-93.
25. Parveen Parasar. Zcan, Terry KL. Endometriosis: Epidemiology, Diagnosis and Clinical Management. 2017;6(1):34–41
26. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;91:32–9
27. Vercellini P, Eskenazi B, Consonni D, Somigliana E, Parazzini F, Abbiati A. Oral contraceptives and risk of endometriosis: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2011;17(2):159–70.
28. Bazot M, Lafont C, Rouzier R, Roseau G, Thomassin-Naggara I, Daraï E. Diagnostic accuracy of physical examination, transvaginal sonography, rectal endoscopic sonography, and magnetic resonance imaging to diagnose deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril.* 2009;92:1825–33
29. Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B et al. European Society of Human Reproduction and Embryology ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod.* 2014;29(3):400–12.
30. Tamer H Said, Amal Z, Azzan. Prediction of endometriosis by transvaginal ultrasound in reproductive age women with normal ovarian size. *Mid. East Fertil. Soc. Jour.* 2014;19(3):197-207
31. Alborzi S, Ravanbakhsh R, Parsanezhad ME, Alborzi M, Alborzi S, Dehbashi S. A comparison of follicular response of ovaries to ovulation induction after laparoscopic ovarian cystectomy or fenestration and coagulation versus normal ovaries in patients with endometrioma. *Fertil Steril.* 2007;88:507–9.
32. Hart R, Hickey M, Maouris P, Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;16:2.

33. Pierce N, Narayanan P, Sahdev A, Reznick R, Rockall A. Ovarian lesions pose diagnostic dilemmas. *Diagnostic Imaging Europe*. 2008;24(3):14–18.
34. Dao F, Schluppe BA, Tseng J, et al. Characteristics of 10-year survivors of high-grade serous ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2016;141(2):260.
35. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. FIGO Guidelines. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet*. 2014;124(1):1-5
36. Bidus MA, Elkas JC, Rose GS. Germ cell, stromal, and other ovarian tumors. *Clinical gynecologic oncology*. 2012;8:329–356.
37. Oyelese Y, Kueck AS, Barter JF, Zalud I. Asymptomatic postmenopausal simple ovarian cyst. *Obstet Gynecol Surv*. 2002;57:803–809.
38. Gilks CB, Ionescu DN, Kalloger SE, et al. Tumor cell type can be reproducibly diagnosed and is of independent prognostic significance in patients with maximally debulked ovarian carcinoma. *Hum Pathol*. 2008;39:1239–1251
39. Vang R, Shih I-M, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: Pathogenesis, Clinicopathologic and Molecular Biologic Features, and Diagnostic Problems. *Adv Anat Pathol*. 2009;16(5):267-282.
40. Singer G, Kurman RJ, Chang H-W, Cho SKR, Shih I-M. Diverse tumorigenic pathways in ovarian serous carcinoma. *Am J Pathol*. 2002;160:1223–1228.
41. Vellanki VS, Sunkavalli ChB. Giant ovarian serous cystadenoma in a postmenopausal woman: a case report. *Cases Journal*. 2009;2:7875.
42. Longacre TA et al. Surface epithelial stromal tumors of the ovary. *Gyneco. Patho*. 2009;1:395.
43. Mehmet SB. Collision Tumor: Dermoid Cysts and Mucinous Cystadenoma in the Same Ovary and a Review of the Literature. *Obstet Gynecol cases Rev* 2015, 2:2 .
44. Kim MJ NY Kim, DY Lee, BK Yoon, DS Choi. Clinical characteristics of ovarian teratoma: age-focused retrospective analysis of 580 cases. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 205: 32.

45. Mittal S, Nupur G, Aparna K, Sh, Vatsla D et al. Laparoscopic management of a large recurrent benign mucinous cystadenoma of the ovary. *Arch Gynecol Obstet.* 2008;277:379-380.
46. Mondal SK, Banyopadhyay R, Nag Dipanwita R, Roychowdhury S, Mondal PK, Sinha SK Histologic pattern, bilaterality and clinical evaluation of 957 ovarian neoplasms: a 10-year study in a tertiary hospital in eastern India. *J Cancer Res Ther.* 2011;4:433-7
47. Brown J, Frumovitz M et al. Mucinous Tumors of the Ovary: Current Thoughts on Diagnosis and Management. *Current oncology reports.* 2014;16(6):389.
48. Lee, Kenneth R, Young, Robert H. The distinction between primary and metastatic mucinous carcinomas of the ovary: gross and histologic findings in 50 cases. *Am J Surg Pathol.* 2003;27:281-92.
49. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I; Haiba M, Boice CR, Kurman RJ, Ronnett BM. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol.* 2004;23:41-4.
50. Boger-Megiddo I, Weiss NS. Histologic subtypes and laterality of primary epithelial ovarian tumors. *Gynecol Oncol.* 2005;97:80-3
51. Shimada M, Kigawa J, Ohishi Y, et al. Clinicopathological characteristics of mucinous adenocarcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol.* 2009;113:331-4.
52. Chao A, Yen YS, Huang CH. Abdominal compartment syndrome secondary to ovarian mucinous cystadenoma. *Obstet Gynecol.* 2004;104:1180-2
53. Sinha A, Ewies AAA. Ovarian Mature Cystic Teratoma: Challenges of Surgical Management. *Obstetrics and Gynecology International.* 2016;2390178.
54. Canis M, Botchorishvili R, Manhes H, Wattiez, Mage G, Pouly JL et al. Management of adnexal masses: role and risk of laparoscopy. *Seminars in Surgical Oncology.* 2000;19(1):28-35
55. Weiss JR, Burgess JR, Kaplan KJ. Fetiform teratoma (homunculus) *Arch Pathol Lab Med.* 2006;130:1552-1556

56. Saba L, Guerriero S, Sulcis R, Virgilio B, Melis G, Mallarini G. Mature and immature ovarian teratomas: CT, US and MR imaging characteristics. *Eur J Radiol.*2009;72:454–463.
57. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer Suppl.*2003;97:2631–2642.
58. Park CH, Jung MH, Ji YI. Risk factors for malignant transformation of mature cystic teratoma. *Obstet Gynecol Sci.*2015;58(6): 475-480
59. Stany MP, Hamilton CA. Benign disorders of the ovary. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2008;35(2):271-84
60. Nalbanski A, et al. Diagnostic problems in a case of fibroma ovarii. *Akush Ginekol (Sofiiia).*2007;46(7):32-4.
61. Son CE, Choi JS, Bae JW et al. Laparoscopic surgical management and clinical characteristics of ovarian fibromas. *JLS.* 2011;15(1):16–20.
62. Riker D, Goba D. Ovarian mass, pleural effusion, and ascites: revisiting meigs syndrome. *J Bronchology Interv Pulmonol.*2013;20(1):48-51.
63. Cisse CT, Ngom PM, Sangare M, Ndong M, Moreau JC. Ovarian fibroma associated with Demons-Meigs syndrome and elevated CA 125. *J Gynecol Obstet Biol Reprod.* 2004;33(3):251-4
64. Najmi Z , Mehdizadehkashi A, Chaichian S. Laparoscopic Approach to a Large Ovarian Fibroma: A Case Report. *Journal of Reproduction & Infertility.* 2014;15(1):57-60.
65. Burandt E. Young RH. Thecoma of the ovary: a report of 70 cases emphasizing aspects of its histopathology different from those often portrayed and its differential diagnosis. *Am J Surg Pathol.* 2014;38(8):1023-32.
66. Chen H, Liu Y, Fang G. Ovarian thecoma-fibroma groups: clinical and sonographic features with pathological comparison *Ovarian Res.* 2016;9(1):81.
67. Numanoglu C, Kuru O, Sakinci M, Akbayir O, Ulker V. Ovarian fibroma/fibrothecoma: retrospective cohort study shows limited value of risk of malignancy index score. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2013;53(3):287–292.

68. Soljančić-Vraneš H, Klarić P, Bolf-Benković L, Pirkić A .Brenner tumor of the ovary. *Acta Clin Croat.*2005;44:271-273
69. Cuatrecasas M, Catusus L, Palacios J, Prat J. Transitional cell tumors of the ovary: a comparative clinicopathologic, immunohistochemical, and molecular genetic analysis of Brenner tumors and transitional cell carcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* 2009;33:556–567.
70. Esin S, Baser E, Kucukozkan T, Magden HA. Ovarian gonadoblastoma with dysgerminomina 15-year-old girl with 46, XX karyotype: case report and review of the literature. *Arch Gynecol Obstet.* 2012;285:447-51.
71. Syrjanen KJ, Erzen M. Ovarian gonadoblastoma and related tumours: classification, histopathology and cellular sources of hormone production. *CME Journal gyneconcol.* 2004;9:13–25.
72. Gorosito M, Pancera B, Sarancone S, Nocito AL. Gonadoblastoma: an unusual ovarian tumour. *Ann Diagn Pathol.*2010;14(4):247–50.
73. Kanagal DV, Prasad K, Rajesh A, Kumar R, Cherian S, Shetty H, Shetty PK.Ovarian Gonadoblastoma with Dysgerminoma in a Young Girl with 46, XX Karyotype: A Case Report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR.* 2013;7(9):2021-2022.
74. Chen WQ, Zheng RS, Baade PD, Zhang SW, Zeng HM, Bray F, et al. Cancer statistics in China, 2015. *CA Cancer J Clin.* 2016;66:115–32.
75. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015.* Atlanta: American Cancer Society, 2015.
76. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biology & Medicine.* 2017;14(1):9-32.
77. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, et al. *SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008,* National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2008/, based on November 2010 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2011
78. Sanaz Javadi, Ganeshan DM, Qayyum A, Iyer RB, Bhosale P.Ovarian Cancer, the Revised FIGO Staging System, and the Role of Imaging. 2016;206(6): 1351-1360

79. Koushik A, Grundy A, Abrahamowicz M, Arseneau J, Gilbert L, Gotlieb WH et al. Hormonal and reproductive factors and the risk of ovarian cancer. *Cancer Causes & Control*. 2016;28(5):393.
80. Fathalla, M.F. Incessant ovulation-a factor in ovarian neoplasia ?. *The Lancet*. 1971;298:163.
81. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, Dossus L, Lukanova A, Bakken K, Lund E et al. Oral contraceptive use and reproductive factors and risk of ovarian cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer*. 2011;105(9):1436-42
82. Besevic J, Gunter MJ, Fortner RT, Tsilidis KK, Weiderpass E, Onland-Moret NC, Dossus L, et al. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer survival in the EPIC cohort study. *Br J Cancer*. 2015; 113(11): 1622–1631.
83. Vaughan S, Coward JI, Bast RC Jr, Berchuck A, Berek JS, Brenton JD, Coukos G, et al. Rethinking Ovarian Cancer: Recommendations for Improving Outcomes. *Nature Reviews Cancer*. 2011;11(10):719-725.
84. Jayson GC, Kohn EC, Kitchener HC, Ledermann JA. Ovarian cancer. *The Lancet*. 2014;384(9551):376–1388
85. Vargas HA, Miccò M, Hong SI, Goldman DA, Dao F, Weigelt B, Soslow RA. Association between morphologic CT imaging traits and prognostically relevant gene signatures in women with high-grade serous ovarian cancer: a hypothesis-generating study. *Radiology*. 2015;274(3):742-51.
86. Havrilesky LJ, Moorman PG, Lowery WJ, Gierisch JM, Coeytaux RR, Urrutia RP, Oral contraceptive pills as primary prevention for ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2013;122(1):139-47.
87. Davidson BA, Moorman PG. Risk-benefit assessment of the combined oral contraceptive pill in women with a family history of female cancer. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(10):1375-82.

88. Chetrit A, Hirsh-Yechezkel G, Ben-David Y, Lubin F, Friedman E, Sadetzki S. 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.* 2008;26(1):20-5.
89. Liu C et al. An ovarian cell microcapsule system simulating follicle structure for providing endogenous female hormones. *Int J Pharm.* 2013.15;455(1-2):312-9
90. Li Y, Fang Y, Liu Y, Yang X. MicroRNAs in ovarian function and disorders. *Journal of Ovarian Research.* 2015;8:51
91. Bodelon C, Wentzensen N, Pfeiffe RM, Visvanathan K, Hartge P, Park Y, Hormonal risk factors and invasive epithelial ovarian cancer risk by parity. *Br J Cancer.* 2013;109(3):769-76.
92. Jervis S, Song H, Lee A, Dicks E, Tyrer J, Harrington P, Easton DF, et al. Ovarian cancer familial relative risks by tumour subtypes and by known ovarian cancer genetic susceptibility variants. *J Med Genet.* 2014;51(2):108-13.
93. Schonfeld SJ, Gonzalez AB, Visvanathan K, Pfeiffer RM, Anderson W et al. Declining Second Primary Ovarian Cancer After First Primary Breast Cancer. *Journal of Clinical Oncology.* 2013;31(6):738-743.
94. Bounin A, Charbotel B, Fervers B, Bergeret A. Professional risk factors associated with the cancer of the ovary. *Bull Cancer.* 2014;101(12):1089-108.
95. Gapstur SM, Patel AV, Diver WR. Type II Diabetes Mellitus and the Incidence of Epithelial Ovarian Cancer in the Cancer Prevention Study-II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers .* 2012;21:2000–5
96. 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 [SEP]
97. Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(4):695-700.
98. Jung EJ, Eom HM, Byun JM, Kim YN, Lee KB, Sung MS, et al. Different features of the histopathological subtypes of ovarian tumors in pre- and postmenopausal women. *Menopause.* 2017;24(9):1028-1032.

99. Skírnisdóttir I, Garmo H, Wilander E, Holmberg L. Borderline ovarian tumors in Sweden 1960-2005: trends in incidence and age at diagnosis compared to ovarian cancer. *Int J Cancer*.2008;123:1897–1901.
100. Sherman ME, Berman J, Birrer MJ, Cho KR, Ellenson LH, Gorstein F, et al. Current challenges and opportunities for research on borderline ovarian tumors. *Hum Pathol*. 2004;35:961–970.
101. Park JY, Kim DY, Kim JH, Kim YM, Kim KR, Kim YT, Nam JH. Micropapillary pattern in serous borderline ovarian tumors: does it matter? *Gynecol Oncol*. 2011;123:511–516.
102. Song T, Lee YY, Kim BG. Histologic distribution of borderline ovarian tumors worldwide: a systematic review. *J Gynecol Oncol*.2013;24:44–51
103. Patrono MG, Minig L, Padilla ID, Romero N, Moreno JFR, Donas JG. Borderline tumours of the ovary, current controversies regarding their diagnosis and treatment. *Ecancermedalscience*. 2013;7:379.
104. Lalwani N, Shanbhogue AKP, Vikram R, Nagar A, Jagirdar J et al. Current update on borderline ovarian neoplasms. *AJR Am J Roentgenol*. 2010;194:330–336.
105. Lim MC, Lee DO, Kang S, Seo SS, Lee BY, Park SY. Clinical manifestations in patients with ovarian clear cell carcinoma with or without co-existing endometriosis. *Gynecol Endocrinol*.2009;25(7):435-40.
106. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007;109(2):221-7
107. Ryerson AB, Ehemann C, Burton J, McCall N, Blackman D, Subramanian S, et al. Symptoms, diagnoses, and time to key diagnostic procedures among older U.S. women with ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 2007;109(5):1053-61
108. Lim MC, Chun KC, Shin SJ, Lee IH, Lim KT, Cho CH, et al. Clinical Presentation of Endometrioid Epithelial Ovarian Cancer with Concurrent Endometriosis: A Multicenter Retrospective Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers* .2010;19(2):394-404

109. Smith LH, Morris CR, Yasmeen S, Parikh-Patel A, Cress RD, Romano PS. Ovarian cancer: can we make the clinical diagnosis earlier? *Cancer*. 2005;104:1398-407
110. Liu, J. H. and Zanotti, K. M. Management of the adnexal mass. *Obstet Gynecol*. 2011;117(6):1413-1428. ^[1]_[SEP]
111. Biggs WS, Marks ST Diagnosis and Management of Adnexal Masses. *Am Fam Physician*. 2016;93(8):676-81
112. Givens V, Mitchell G, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician*. 2009;80(8):815–820.
113. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Ž. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med*. 1991;10(6): 295-297. ^[1]_[SEP]
114. Yazbek J, Raju SK, Ben-Nagi J, Holland TK, Hillaby K, Jurkovic D. Effect of quality of gynaecological ultrasonography on management of patients with suspected ovarian cancer: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. 2008;9(2):124-31.
115. Crayford TJ, Campbell S, Bourne TH, Rawson HJ and Collins WP. Benign ovarian cysts and ovarian cancer: a cohort study with implications for screening. *Lancet*. 2002; 355(9209):1060-1063.
116. Ekerhovd E, Wienerroith H, Staudach A, Granberg S. Preoperative assessment of unilocular adnexal cysts by transvaginal ultrasonography: a comparison between ultrasonographic morphologic imaging and histopathologic diagnosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2001;184(2):48-54. ^[1]_[SEP]
117. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008;31:681–690
118. Guerriero S, Alcazar JU, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, et al. Diagnosis of the most frequent benign ovarian cysts: is ultrasonography accurate and reproducible? *J Womens Health* 2009;18:519-27.
119. Yazbek J Ameye L, Testa AC, Valentin L, Timmerman D, Holland TK, et al. Confidence of expert ultrasound operators in making a diagnosis of adnexal tumor: effect on diagnostic accuracy and interobserver agreement. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35:89-93.

120. Guerriero S, Alcazar JL, Ajossa S, Galvan R, Laparte C, García-Manero M, et al. Transvaginal color Doppler imaging in the detection of ovarian cancer in a large study population. *Int J Gynecol Cancer*. 2010;20:781-6.
121. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FP et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009;34:462-7
122. Van Nagell JR, Hoff JT. Transvaginal ultrasonography in ovarian cancer screening: current perspectives. *International Journal of Women's Health*. 2014;6:25-33
123. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphologic indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol*. 2003;91:46-50
124. Coyne L, Jayaprakasan K, Raine-Fenning N. 3D ultrasound in gynecology and reproductive medicine. *Womens Health (Lond Engl)*. 2008;4:501-516.
125. Meng-Hsing Wu, Yueh-Chin Cheng, Chiung-Hsin Chang, Huei-Chen Ko, Fong-Ming Chang. Three-dimensional Ultrasound in Evaluation of the Ovary. *Journal of Medical Ultrasound*. 2012;20:136-141.
126. Mohammed T, Gad Al-Rab, Abdel-Baset F, Mohammed, Mo'men M, Hassan, Mohammed A, Razek. Three-dimensional power Doppler indices of ovarian stromal blood flow and serum vascular endothelial growth factor after laparoscopic ovarian drilling in women with polycystic ovary syndrome. *Middle East Fertility Society Journal*. 2015;20:138-143.
127. Juan Luis Alcáza, Begoña Olartecoechea, María Aub. Three-Dimensional Ultrasound in Adnexal Masses. *Ovarian Neoplasm Imaging*. 2013;387-397
128. Masch WR, Masch WR, Daye D, Lee SI. MR Imaging for Incidental Adnexal Mass Characterization. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2017;25(3):521-543.
129. Fujii S, Kakite S, Nishihara K, Kanasaki Y, Harada T, Kigawa J, et al. Diagnostic accuracy of diffusion-weighted imaging in differentiating benign from malignant ovarian lesions. *J Magn Reson Imaging*. 2008;28:1149-115.
130. Namimoto T, Awai K, Nakaura T, Yanaga Y, Hirai T, Yamashita Y. Role of diffusion-weighted imaging in the diagnosis of gynecological diseases. *Eur Radiol*. 2009;19:745-760

131. Thomassin-Naggara I, Daraï E, Cuenod CA, Fournier L, Toussaint I, Marsault C, Bazot M. Contribution of diffusion-weighted MR imaging for predicting benignity of complex adnexal masses. *Eur Radiol.* 2009;19:1544–1552
132. Rosemarie Forstner, Thomassin-Naggara I, Rockall AESUR recommendations for MR imaging of the sonographically indeterminate adnexal mass: an update. *European Radiology* 2017;27(6): 2248–225
133. Robinson RS, Woad KJ, Hammond AJ, Laird M, Hunter MG, Mann GE. Angiogenesis and vascular function in the ovary. *Reproduction.* 2009;138(6):869-81.
134. Folkman J, Shing Y. Angiogenesis. *J Biol Chem.* 1992;267(16):10931–10934.
135. Hirai M, Nakagawara A, Oosaki T. Expression of vascular endothelial growth factors (VEGF-A/VEGF-1 and VEGF-C/VEGF-2) in postmenopausal uterine endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2001;80:181–8.
136. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473:298–307
137. Kerbel RS. Tumor angiogenesis: past, present and future. *Carcinogenesis* 2000;21:505-515.
138. Yabushita H, Noguchi M, Obayashi Y. Angiostatin expression in ovarian cancer, *Oncol Report.* 2003;10:1225-1230.
139. Shapiro P. Ras-MAP kinase signaling pathways and control of cell proliferation: relevance to cancer therapy. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2002;39(4-5):285-330
140. Pierre CC, Longo J, Basse-archibong BI, Hallett RM, Milosavljevic S, Beatty L et al. Methylation-dependent regulation of hypoxia inducible factor-1 alpha gene expression by the transcription factor Kaiso. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1849(12):1432-41.
141. Masoumi Moghaddam S, Amini A, Morris DL, Pourgholami MH et al. Significance of vascular endothelial growth factor in growth and peritoneal dissemination of ovarian cancer. *Cancer Metastasis Reviews.* 2012;31(1-2):143-162.

142. Zang RY, Harter P, Chi DS, Sehouli J, Jiang R, Trope CG, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *British Journal of Cancer*. 2011;105(7):890–896
143. Choi H-J, Armaiz Pena GN, Pradeep S, Cho MS, Coleman RL, Sood AK. Anti-vascular therapies in ovarian cancer: moving beyond anti-VEGF approaches. *Cancer metastasis reviews*. 2015;34(1):19-40.
144. Spannuth WA, Nick AM, Sood AK. Functional Significance of VEGFR-2 on Ovarian Cancer Cells. *International journal of cancer Journal international du cancer*. 2009;124(5):1045-1053.
145. Masood R, Cai J, Gill PS. Vascular endothelial growth factor (VEGF) is an autocrine growth factor for VEGF receptor-positive human tumors. *Blood*. 2001;98:1904–13.
146. Wu Y, Hooper AT, Zhong Z, Witte L, Bohlen P, Rafii S, Hicklin DJ. The vascular endothelial growth factor receptor (VEGFR-1) supports growth and survival of human breast carcinoma. *Int J Cancer*. 2006;119:1519–29
147. Bast R, Klug T, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus et al. A radioummunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1983;309(15):883-887.
148. Mongia S, Rawlins M, Owen W, Roberts W. Performance characteristics of seven automated CA 125 assays. *Am J Clin Pathol*. 2005;125(6):921-927.
149. Buys S, Partridge E, Greene M, Prorok PC, Reding D, Riley TL, et al. Ovarian cancer screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: findings from the initial screen of a randomized trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2005;193(5):1630-1639.
150. Partridge EE, Greenlee RT, Riley TL, Commins J, Ragard L, Xu JL. Assessing the risk of ovarian malignancy in asymptomatic women with abnormal CA125 and transvaginal ultrasound scans in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Screening Trial. *Obstet Gynecol*. 2013;121:25-31
151. Van Calster B, Timmerman D, Bourne T, Testa AC, Van Holsbeke C, Domali E et al. Discrimination between benign and malignant adnexal masses by specialist ultrasound examination versus serum CA-125. *J Natl Cancer Inst*. 2007;99(22):1706-1714.

152. Bast RC, Badgwell D, Lu Z, Marquez R, Rosen D, Liu J, et al. New tumour markers: CA 125 and beyond. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15(3):274–281.
153. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J, Rustin GJ, Soletormos G, Torre GC, et al. CA 125 in ovarian cancer: European Group on Tumour Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer*. 2005;15:679–691.
154. Rosenthal AN, Menon U, Jacobs IJ. Screening for ovarian cancer. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49:433–447.
155. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009;112:40–46
156. Huhtinen K, Suviö P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009;100:1315–1319.
157. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Badgwell D, Lu Z, Allard WJ, et al. Utility of a novel serum tumour biomarker HE4 in patients with endometrioid adenocarcinoma of the uterus. *Gynecol Oncol*. 2008;110:196–201
158. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with malignant and non malignant diseases: comparison with CA 125. *Clin Chem*. 2011; 57(11):1534–44
159. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, Reale MG. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2010;31:113–119.
160. Hellstrom I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, et al. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res*. 2003;63(13): 3695–3700. ^[1]_{SEP}
161. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas J. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(10):922–9.

162. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre - operative diagnosis of pelvic masses. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1996;103(8):826–31
163. Majmudar T, Abdel-Rahman H. Pelvic mass—diagnosis and management. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*. 2008;18(7):193–8.
164. Yamamoto Y Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009; 144(2):163-7.
165. Jacobs I Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1990;97(10):922–9.
166. Karimi-Zarchi M, Mojaver PS, Teimoori S. Diagnostic Value of the Risk of Malignancy Index (RMI) for Detection of Pelvic Malignancies Compared with Pathology. *Electronic Physician*. 2015;7(7):1505-1510.
167. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2007;108:402–408
168. Moore RG, McMeekin S, Steven J. Skates “A Novel Multiple Marker Bioassay Utilizing HE4 and CA125 for the Prediction of Ovarian Cancer in Patients with a Pelvic Mass.” *Gynecologic oncology*. 2009;112(1):40–46
169. Gizzo S, Berretta R, Di Gangi S, Guido M, Zanni GC, Franceschetti I, Quaranta M, et al. 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 Research International* .Volume 2014. (2014), Article ID 803598, 10 page
170. Timmerman D, Van Calster B, Testa AC, Guerriero S, Fischerova D, Lissoni AA, et al. Ovarian cancer prediction in adnexal masses using ultrasound-based logistic regression models: a temporal and external validation study by the IOTA group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2010; 36: 226–34

171. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ferrazzi E, Ameye L, Konstantinovic ML, et al. Logistic regression model to distinguish between the benign and malignant adnexal mass before surgery: a multicenter study by the International Ovarian Tumor Analysis Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 8794–80
172. Van Calster B, Timmerman D, Valentin L, McIndoe A, Ghaem-Maghami S, Testa A, et al. Triaging women with ovarian masses for surgery: observational diagnostic study to compare RCOG guidelines with an International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) group protocol. *BJOG* 2012. 6. Ep
173. Van Holsbeke C, Van Calster B, Bourne T, Ajossa S, Testa AC, Guerriero S, et al. External Validation of Diagnostic Models to Estimate the Risk of Malignancy in Adnexal Masses. *Clin Cancer Res.* 2012; 18(3): 815–25
174. International Agency for Research on Cancer. List of Classifications by cancer sites with sufficient or limited evidence in humans, Volumes 1 to 105. Accessed December 2014
175. Medeiros LR, Rosa DD, Rosa MI, Bozzetti MC. Accuracy of ultrasonography with color Doppler in ovarian tumor. A systematic quantitative review. *Int J Gynecol Cancer.* 2009;19:1214-20
176. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C i sur. Management of a suspicious adnexal mass: a clinical practice guideline. *Curr Oncol.* 2012;19:244-57.

Prilog 1.

8. Izjava o autorstvu

Potpisani Rastko K Maglić

broj upisa _____

Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

**ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE
ADNEKSALNIH MASA**

- 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, 26.02.2018



As dr Rastko K Maglić

9. Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Rastko K Maglić

Broj upisa _____

Studijski program doktorski rad iz oblasti humane reprodukcije

Naslov rada „ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE
ADNEKSALNIH MASA“

Mentor Prof dr Branka Nikolić

Potpisani

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 doktoranda

U Beogradu, 26.02.2018.



As dr Rastko K Maglić

Prilog 3.

10. Izjava o korišćenju

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

„ZNAČAJ ULTRASONOGRAFIJE U DETEKCIJI NEOANGIOGENEZE ADNEKSALNIH MASA“ koja je moje autorsko delo.

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

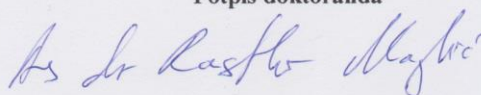
Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio/la.

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).

U Beogradu, 26.02.2018.

Potpis doktoranda



As dr Rastko K Maglić

1. Autorstvo - Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence, čak i u komercijalne svrhe. Ovo je najslobodnija od svih licenci.
2. Autorstvo – nekomercijalno. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
3. Autorstvo - nekomercijalno – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela. U odnosu na sve ostale licence, ovom licencom se ograničava najveći obim prava korišćenja dela.
4. Autorstvo - nekomercijalno – deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca ne dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada.
5. Autorstvo – bez prerade. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, bez promena, preoblikovanja ili upotrebe dela u svom delu, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela.
6. Autorstvo - deliti pod istim uslovima. Dozvoljavate umnožavanje, distribuciju i javno saopštavanje dela, i prerade, ako se navede ime autora na način određen od strane autora ili davaoca licence i ako se prerada distribuira pod istom ili sličnom licencom. Ova licenca dozvoljava komercijalnu upotrebu dela i prerada. Slična je softverskim licencama, odnosno licencama otvorenog koda.

8. BIOGRAFIJA AUTORA

A. OSNOVNI BIOGRAFSKI PODACI

Dr Rastko Kosta Maglić je rođen 30. aprila 1966. godine u Beogradu.

Zaposlen je na GAK »Narodni front« u zvanju lekara - specijaliste ginekologije i akušerstva na radnom mestu šefa odseka minimalno invanzivne dijagnostike Odeljenja konzervativne ginekologije.

B. STRUČNA BIOGRAFIJA, DIPLOME I ZVANJA

Osnovne studije i radni odnos

Studije medicine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisao školske 1984/1985. godine. Diplomirao je 1991. godine, sa prosečnom ocenom 9,03 (devet, nula tri).

Obavezan lekarski staž obavio je na Medicinskom fakultetu u Beogradu, zaposlen na radnom mestu doktora medicine - pripravnika.

Stručni ispit za doktora medicine položio je decembra 1992. godine.

Zasniva radni odnos u Ginekološko-akušerskoj klinici „Narodni front“ 1993 godine. Zaposlen u stalnom radnom odnosu na Klinici od 27. marta 1995., a nakon položenog specijalističkog ispita 1997. godine radi kao specijalista ginekolog-akušer na Odeljenju za ultrazvuk. Od septembra 1997. radi kao specijalista ginekolog-akušer na Odeljenju steriliteta. Od novembra 2003. obavlja dužnosti šefa odseka laparoskopije odeljenja operativnog steriliteta do februara 2007. Od 2009. godine je specijalista na odseku inflamatorne Ginekologije odeljenja konzervativne ginekologije, a od februara 2014 godine je šef odseka minimalno invazivne dijagnostike odeljenja konzervativne ginekologije.

Izabran u zvanje kliničkog asistenta Medicinskog fakulteta u Beogradu od 1.oktobra 2014. godine.

Specijalizaciju iz ginekologije i akušerstva je upisao 1993/94. godine na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, a specijalistički ispit je položio sa odlikom, ocena 5, 1997. godine

Magistarske studije iz oblasti Humane reprodukcije na Medicinskom fakultetu u Beogradu je upisao 1992/1993. godine, a odbranio je magisarsku tezu 17. jula 2002. pod nazivom: "Dijagnostička vrednost color Doppler ultrasonografije za otkrivanje tumora germinativnih ćelija jajnika".