



**Univerzitet u Novom Sadu  
Medicinski fakultet  
Doktorske studije**

**MILOŠ PANTELIĆ**

**ZNAČAJ TUMORSKIH MARKERA CA 125 I HE4,  
KONVENCIONALNE I DOPLER TRANSVAGINALNE  
SONOGRAFIJE U DIJAGNOSTICI KARCINOMA  
JAJNIKA**

Doktorska disertacija

**Mentor : Prof dr A. Ćurčić**

Novi Sad, 2016.

Rad je urađen na Klinici za ginekologiju i akušerstvo, Centru za laboratorijsku medicinu i Zavodu za patologiju , Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu.

**UNIVERZITET U NOVOM SADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**KLJUČNA DOKUMENTACIJSKA INFORMACIJA**

Redni broj: RBR	
Identifikacioni broj: IBR	
Tip dokumentacije: TD	Monografska dokumentacija
Tip zapisa: TZ	Tekstualni štampani materijal
Vrsta rada (dipl., mag., dokt.): VR	Doktorska disertacija
Ime i prezime autora: AU	Dr Miloš Pantelić
Mentor (titula, ime, prezime, zvanje): MN	Prof. dr Aleksandar Ćurčić, vanredni profesor Medicinskog fakulteta u Novom Sadu
Naslov rada: NR	Značaj tumorskih markera CA125 i HE4, konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika
Jezik publikacije: JP	Srpski (latinica)
Jezik izvoda: JI	srp. / eng.
Zemlja publikovanja: ZP	Srbija
Uže geografsko područje: UGP	Vojvodina
Godina: GO	2016.
Izdavač: IZ	autorski reprint
Mesto i adresa: MA	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Fizički opis rada: FO	broj poglavlja 10 / stranica 126 / tabela 32 / slika 30 / grafikona 6 / figure 2 / referenci 210 / priloga 3

Naučna oblast: NO	Medicina
Naučna disciplina: ND	Ginekologija, Onkologija
Predmetna odrednica, ključne reči: PO	neoplazme jajnika; dijagnoza; kolor dopler ultrasonografija; tumorski biomarkeri; CA-125 antigen; proteini; algoritmi; ultrasonografija
UDK	618.11-006.6-073
Čuva se: ČU	U biblioteci Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, 21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Važna napomena: VN	Nema

<p>Izvod: IZ</p>	<p><b>Uvod:</b> Karcinom jajnika predstavlja značajan zdravstveni problem. Karakteriše ga najveća smrtnost od svih ginekoloških maligniteta. Najveći broj slučajeva karcinoma jajnika dijagnostikuje se u uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. III i IV), kod kojih petogodišnje preživljavanje iznosi ispod 30%, dok se svega 25% slučajeva otkrije u prvom stadijumu gde petogodišnje preživljavanje iznosi preko 90%. Do danas nije otkrivena dijagnostička metoda za rano otkrivanje početnog karcinoma jajnika u opštoj populaciji koja je dovoljno osjetljiva i specifična da bi se koristila kao „screening“ metoda. Uspeh u lečenju karcinoma jajnika direktno zavisi od rano postavljene dijagnoze.</p> <p><b>Cilj istraživanja:</b> Utvrditi značaj tumorskih markera Ca125, HE4, Roma indexa, konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika.</p> <p><b>Metodologija:</b> Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička studija, na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu. Ispitivanjem je obuhvaćeno 238 pacijentkinja sa adneksalnim tumorom za operativno lečenje. Preoperativno svim pacijentkinjama je uzeta detaljna anamneza, urađen konvencionalni i dopler transvaginalni ultrazvučni pregled i uzeta krv za određivanje tumorskih markera CA125, HE4, Roma indexa. U zavisnosti od definitivnog patohistološkog nalaza pacijentkinje su podeljene u dve grupe. Grupu A ili ispitivanu grupu su činile ispitanice sa karcinomom i border line tumorima, a grupu B ili kontrolnu grupu, pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika.</p> <p><b>Rezultati:</b> Prosečna starost pacijentkinja je 53 godine. U ukupnom ispitivanom uzorku bilo je statistički značajno više pacijentkinja u premenopauzi (59,2%) u odnosu na postmenopauzalne pacijentkinje. U ispitivanoj grupi najčešće zastupljen patohistološki tip karcinoma je high-grade serozni cistadenokarcinom. Kod najvećeg broja pacijentkinja (49,4%) karcinom je dijagnostikovao u I stadijumu bolesti. U diferencijaciji karcinoma jajnika i benignih tumora jajnika, AUC vrednosti za HE4, Ca125 i Roma index su 0.933, 0.831 i 0.932. Senzitivnost HE4, Ca125, Roma indexa iznosi 0.797/ 0.734 / 0.823. Specifičnost HE4, Ca125, Roma indexa je 0.881 / 0.838 / 0.774. Senzitivnost konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije je 0,937/ 0,750, a specifičnost je 0,736/ 0,931 respektivno. Kod pacijentkinja sa endometriozom, vrednost tumorskog markera HE4 je povišena samo kod 6% pacijentkinja, za razliku od vrednosti Ca125 koje su povišene kod 76% pacijentkinja sa endometriozom.</p> <p><b>Zaključak:</b> Najsnažniji prediktori u diferencijaciji karcinoma od benignih tumora jajnika su: tumorski marker HE4, Roma index, indeks otpora protoku krvi kroz tumorsko tkivo (RI), neravan unutrašnji zid tumora i ekscencije unutar tumora. Najbolju senzitivnost u detekciji karcinoma jajnika pokazala je konvencionalna transvaginalna sonografija u odnosu na druge dve ispitivane metode, dok najbolju specifičnost u odvajanju benignih tumora od karcinoma jajnika pokazuje dopler transvaginalna sonografija.</p>
<p>Datum prihvatanja teme od strane NN veća: DP</p>	<p>07.02.2013</p>

Datum odbrane: DO	
Članovi komisije: (ime i prezime / titula / zvanje / naziv organizacije / status) KO	Predsednik:  Član:  Član:  Član:  Član:

University of Novi Sad  
ACIMSI

Key word documentation

Accession number: ANO	
Identification number: INO	
Document type: DT	Monograph documentation
Type of record: TR	Textual printed material
Contents code: CC	Ph.D. thesis
Author: AU	Miloš Pantelić, MD
Mentor: MN	Prof. Aleksandar Ćurčić, MD, PhD
Title: TI	The importance of tumor markers CA125 and HE4, conventional and Doppler transvaginal ultrasound in diagnosis of ovarian cancer.
Language of text: LT	Serbian
Language of abstract: LA	Serbian/English
Country of publication: CP	Serbia
Locality of publication: LP	Vojvodina
Publication year: PY	2016.
Publisher: PU	Author reprint
Publication place: PP	21000 Novi Sad, Srbija, Hajduk Veljkova 3
Physical description: PD	chapters 10 / pages 126 / tables 32 / pictures 30 / 6 charts / figure 2 / literature quotation 210 / annex 3
Scientific field SF	Medicine

Scientific discipline SD	Gynecology, Oncology
Subject, Key words SKW	Ovarian Neoplasms; Diagnosis; Ultrasonography, Doppler, Color; Biomarkers, Tumor; CA-125 Antigen; Proteins; Algorithms; Ultrasonography
UC	618.11-006.6-073
Holding data: HD	Library of Faculty of Medicine Novi Sad, 21000 Novi Sad, Serbia, Hajduk Veljkova 3
Note N	None



<p>Abstract: AB</p>	<p><b>Background:</b> Ovarian cancer represents very important world health issue. It is characterized by the highest mortality rate of all gynecological malignancies. The majority of ovarian cancer cases are diagnosed in advanced stages (FIGO III and IV) in which 5 year survival rate is less than 30%, and only 25% of cases are diagnosed in stage I with survival rate of 90%. So far no diagnostic method has been discovered that is specific and accurate enough to diagnose ovarian cancer in early stage in general population, so that it can be used as screening method. Success rate of treatment of ovarian cancer is dependent on the stage in which the diagnosis has been made.</p> <p><b>Objective:</b> to determine the importance of tumor markers CA 125, HE4, Roma index, conventional and Doppler transvaginal ultrasound in diagnosis of ovarian cancer.</p> <p><b>Method:</b> Research was undertaken as prospective study at Clinic for Gynecology and Obstetrics in Novi Sad. The analysis included 238 women with adnexal tumors indicated for surgery. Preoperatively detailed medical history, blood analysis (CA125,HE4,ROMA index), conventional and Doppler transvaginal ultrasound were done for all patients. Patients were divided into two groups depending on their definite pathohistological finding. Group A included patients with carcinoma and border line tumors. Group B (control group) included patients with benign ovarian tumors.</p> <p><b>Results:</b> Average age of patient was 53 years. More patients were premenopausal (59.2%). The most frequent pathohistological type of carcinoma was high grade serous cystadenocarcinoma. In most cases diagnosis was made in stage I (49.4%). In differentiation between ovarian carcinoma and benign ovarian tumors AUC for HE4, Ca125and Roma index were 0.933,0.831,0.932. Sensitivity of HE4,Ca125 and Roma index is 0.797,0.734,0.832. Specificity of HE4,Ca125 and Roma index is 0.881,0.838,0.774. Sensitivity of conventional and transvaginal ultrasound is 0.937, 0.750, and specificity is 0.736 and 0.931 respectively. In patients with endometriosis tumor marker HE4 levels were elevated in only 6% of cases, while Ca125 levels were elevated in 76% of cases.</p> <p><b>Conclusion:</b> The most important predictors in carcinoma/benign tumor differentiation are tumor markers HE4, Roma index, RI, uneven inner walls of tumor and ekrescency inside tumor. The highest sensitivity in ovarian cancer detection showed conventional transvaginal ultrasound when compared to two other used methods. The highest specificity in carcinoma/bening tumor differentiation showed doppler transvaginal ultrasound.</p>
<p>Accepted on Scientific Board on: AS</p>	<p>07.02.2013.</p>
<p>Defended: DE</p>	

Thesis Defend Board:  
DB

President:

Member:

Member:

Member:

Member:

---

## Sadržaj

<b>1. UVOD</b> .....	16
1.1 Epitelno-stromalni tumori jajnika .....	16
1.1.1. Anatomija i embriologija .....	16
1.1.2. Epidemiologija .....	17
1.1.3. Etiopatogeneza i faktori rizika .....	21
1.1.4. Patohistološka klasifikacija epitelno-stromalnih tumora jajnika .....	24
1.1.5. FIGO klasifikacija .....	29
1.1.6. Klinička slika i simptomatologija .....	31
1.2. Dijagnoza karcinoma jajnika .....	32
1.2.1. Tumorski markeri .....	33
1.2.1.1. Karcinomski antigen 125 .....	34
1.2.1.2. Humani epididimisni protein 4 .....	35
1.2.1.3. Roma index .....	37
1.2.2. Konvencionalna transvaginalna sonografija .....	38
1.2.3. Dopler transvaginalna sonografija .....	40
1.3. Skrining .....	44
1.4. Lečenje karcinoma jajnika .....	45
<b>2. CILJEVI</b> .....	48
<b>3. HIPOTEZE</b> .....	49
<b>4. NAUČNA I DRUŠTVENA OPRAVDANOST ISTRAŽIVANJA</b> .....	50
<b>5. MATERIJAL I METODE</b> .....	51
<b>5.1. Uzorak</b> .....	51
5.1.1. Kriterijumi za uključivanje i isključivanje iz istraživanja .....	51
5.1.2. Podela u grupe (selekcija pacijentkinja) .....	52
<b>5.2. Metodologija istraživanja</b> .....	52
5.2.1. Parametri konvencionalne transvaginalne sonografije .....	53

5.2.2. Parametri dopler transvaginalne sonografije .....	54
5.2.3. Određivanje tumorskih markera .....	55
5.3. Statistička obrada i prezentacija podataka .....	56
<b>6. REZULTATI .....</b>	<b>57</b>
6.1. Demografske karakteristike ispitanica .....	57
6.2. Zastupljenost pozitivne lične i porodične anamneze kod ispitanica .....	59
6.3. Analiza menarhe u ukupnom uzorku .....	60
6.4. Analiza menopauze kod ispitanica .....	60
6.5. Zastupljenost stadijuma bolesti u ispitivanoj grupi .....	62
6.6. Analiza vrednosti tumorskih markera u ispitivanoj i kontrolnoj grupi .....	64
6.6.1. Tumorski marker HE4 .....	64
6.6.2. Tumorski marker CA125 .....	69
6.6.3. Roma index .....	73
6.6.4. ROC analiza za korelaciju tumorskih markera HE4 i CA125 i ROMA indexa kod karcinoma i benignih tumora jajnika .....	76
6.6.5. Analiza vrednosti tumorskih markera HE4 i CA125 kod endometrioze .....	79
6.6.6. Raspodela vrednosti tumorskih markera HE4 i CA125 i Roma indexa kod border line tumora jajnika .....	81
6.7. Analiza parametara konvencionalne transvaginalne sonografije .....	82
6.7.1. Veličina tumora .....	82
6.7.2. Obostrana lokalizacija tumora .....	83
6.7.3. Izgled unutrašnjeg zida tumora .....	84
6.7.4. Morfologija tumora .....	84
6.7.5. Ekscencije u tumoru .....	85
6.7.6. Pregrade (septe) unutar tumora .....	85
6.7.7. Sadržaj tumora .....	86
6.7.8. Slobodna tečnost u Douglasovom prostoru, ascites .....	86

---

6.7.9. Dijagnostički značaj sonografskih karakteristika .....	87
6.8. Analiza parametara obojenog i pulsog transvaginalnog doplera u ispitivanoj i kontrolnoj grupi .....	87
6.8.1. Parametri obojenog doplera .....	87
6.8.2. Parametri pulsog doplera .....	88
6.8.3. Analiza brzine protoka krvi kroz tumor .....	89
6.8.4. Dijagnostički značaj dopler transvaginalne sonografije .....	89
6.9. Najznačajniji prediktori u diferencijaciji karcinoma od benignih tumora jajnika .....	90
<b>7. DISKUSIJA .....</b>	<b>91</b>
7.1 Demografske i epidemiološke karakteristike .....	91
7.2 Tumorski markeri .....	93
7.3 Konvencionalna transvaginalna sonografija .....	97
7.4 Dopler transvaginalna sonografija .....	100
<b>8. ZAKLJUČCI .....</b>	<b>103</b>
<b>9. LITERATURA .....</b>	<b>105</b>
<b>10. PRILOG .....</b>	<b>124</b>
10.1. Upitnik .....	124
10.2. Informacioni formular i pristanak .....	125

## SKRAĆENICE

TDF (Testis Determining Factor) - gen faktor determinacije testisa

ACS (The American Cancer Society) - Američko udruženje za karcinom

BRCA 1 i 2 (Breast cancer antigen) - antigen raka dojke

SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) – globulin koji veže polne hormone

IARC (International Agency for Research on Cancer) – međunarodna agencija za istraživanje karcinoma

WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research) - svetski Fond za istraživanje karcinoma/Američki Institut za istraživanje karcinoma

BRAF - humani gen B -Raf proto onogene,serine/threonine protein kinase

KRAS - Kirsten rat sarcoma viral onogene homolog

PTEN - Phosphatase and tensin homolog

SZO - Svetska zdravstvena organizacija

FIGO (Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique)- Međunarodna federacija ginekologa i opstetricara

RTG – rentgen

CA125 - karcinomski antigen 125

HE 4 – humani epididimisni protein 4

AFP – alfa fetoprotein

CEA – karcinoembrionalni antigen

HCG – humani horionski gonadotropin

LDH – laktat dehidrogenaza

CT - kompjuterizovana tomografija

MR - magnetna rezonanca

VGEF – vaskularni endotelni faktor rasta

IL - interleukin

ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) - algoritam za procenu rizika ovarijalnog karcinoma

UZ - ultrasonografija

PET - pozitron emisiona tomografija

IOTA (International Ovarian Tumor Analysis) - međunarodna grupa za analizu ovarijalnih Tumora

RI (Resistance index) - indeks otpora

PI (Pulsatility index) – pulzatilni indeks

PSV (Peak systolic velocity) – maksimalna sistolna brzina

SD – standardna devijacija

ROC (Receiver operating characteristic curve) – grafička tehnika

AUC (Area under the receive) – površina ispod krive

OHKC - oralna hormonska kontracepcija

ROCA - algoritam za izračunavanje rizika od dobijanja karcinoma jajnika

RMI (Risk of Malignancy Index) - Indeks za dobijanje maligniteta

LR 1 i 2 - logistički regresioni modeli

---

## 1. UVOD

### 1.1. Epitelno-stromalni tumori jajnika

#### 1.1.1. Anatomija i embriologija

Jajnik je parna ženska polna žlezda bademastog oblika. Do menarhe je glatke i beličaste kapsule, a zatim zbog ovulacija površina jajnika postaje neravna. Jajnici variraju u veličini tokom života, kako jedan u odnosu na drugi tako i između žena. Veličina jajnika u reproduktivnoj dobi ne bi trebala da bude veća od 4x3x2 cm. Desni jajnik je obično veći od levog i nešto niže postavljen. Smešteni su u ovarijalnim ložama - udubljenje na bočnom zidu karlice između spoljašnjih i unutrašnjih ilijačnih krvnih sudova. Položaj i smeštaj jajnika varira. Jajnici su svojim vezama povezani za okolne strukture koje im ograničavaju pokretljivost. Za široki ligament (plica lata uteri) jajnik je učvršćen naborom peritoneuma koji se zove mezovarium. Unutar mezovarija nalaze se krvni i limfni sudovi koji ulaze u jajnik (hilus ovarii). Strana jajnika okrenuta ovarijalnoj loži smatra se spoljašnjom (facies lateralis), dok se strana okrenuta materici smatra unutrašnjom (facies medialis). Od distalnog dela jajnika polazi ligamentum ovarii proprium koji se veže na bočnu stranu materice, ispod polazišta jajovoda. Pokriven je peritoneumom i građen od glatkih mišića i vezivnog tkiva. Ligamentum infundibulopelvicum (lig. suspensorium ovarii) povezuje proksimalni deo jajnika s bočnim zidom karlice. Prekriven je peritoneumom i građen od glatkih mišića i vezivnog tkiva a kroz njega prolaze arterija ovarika, koja je ogranak aorte, i vena ovarika koja desno ulazi u donju šuplju venu a levo u bubrežnu venu. Osim tih krvnih sudova, kroz lig. infundibulopelvicum prolaze i limfni sudovi i nervi neurovegetativnog sistema. Prema histološkoj i funkcionalnoj strukturi jajnik se deli na tri neoštro ograničene zone: hilus, korteks i medulu. Hilus je udubljenje na prednjoj ivici jajnika koji je u neposrednom dodiru sa mezovarijem i krvnim sudovima i nervima.

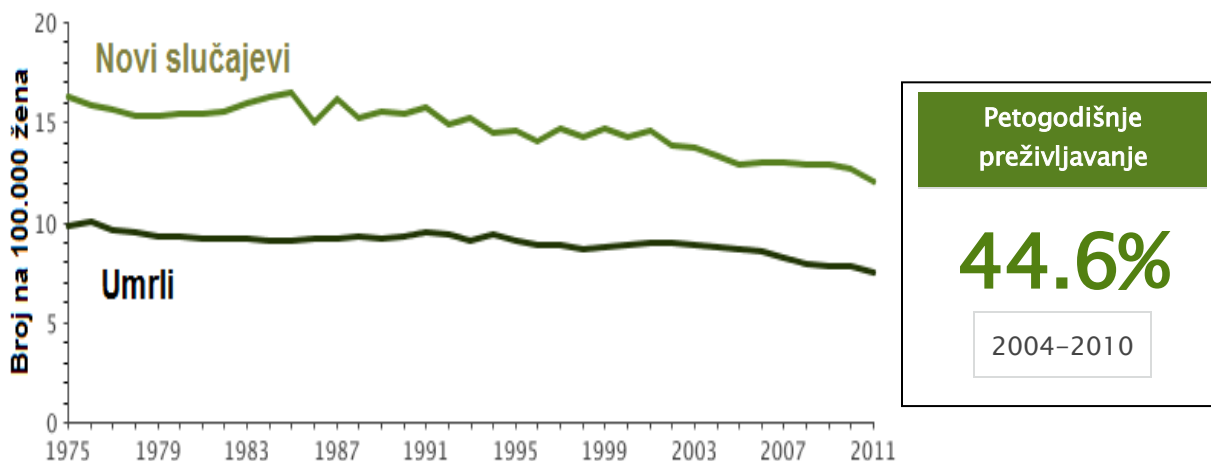
Kora jajnika čini najveći deo jajnika i predstavlja njegov spoljašnji deo. Kora varira u debljini i s godinama postaje sve tanja. Površina jajnika tj. kora, prekrivena je jednorednim kockastim epitelom, ispod se nalazi tanji sloj guste kondenzovane strome, bele boje (tunica albuginea). Preostali deo kore čini vezivno tkivo sa primordijalnim i preovulacijskim (Grafovim) folikulima



u različitim stadijumima razvoja. Srž jajnika (medulla ovarii) čini centralni deo jajnika, njegov manji deo, između hilusa i korteksa. Građena je od retkog vezivnog tkiva, glatkih mišića, krvnih sudova i nerava<sup>1</sup>. Diferencijacija pola je složen proces. Y hromozom sadrži gen faktor determinacije testisa (TDF – Testis Determining Factor). Kada je prisutan TDF razvija se muški pol, a kada ga nema nastaje ženski pol. Gonade se javljaju u petoj nedelji proliferacijom celomskog epitela i kondenzacijom mezenhima ispod ćelija na medijalnoj strani mezonefrosa, kao genitalni nabor. Polne praćelije nalaze se do tada u zidu žumančane kese i one ameboidnim kretanjem putuju duž dorzalnog mezenterijuma creva. U 6. nedelji trudnoće polne praćelije se nastane u epitelu polnih nabora. Ako ne stignu do polnih nabora neće doći do razvoja polnih žlezda. Pre dolaska polnih praćelija, epitel polnog nabora proliferiše i urasta u mezenhim u obliku primitivnih (medularnih) polnih vrpca. Kod ženskih embriona zbog odsustva TDF-a, u 7. nedelji gestacije dolazi do propadanja primitivnih (medularnih) polnih vrpca. Zameni ih stroma koja čini srž jajnika. Epitel na površini ženske polne žleze i dalje proliferiše i nastaje druga generacija polnih vrpca (kortikalna vrpca), koje urastaju u mezenhim i predstavljaju buduću koru jajnika. U četvrtom mesecu embriogeneze kortikalne vrpce se dele u grupe ćelija, međusobno odvojene, od kojih svaka okružuje jednu ili više primitivnih polnih ćelija, koje se kasnije razvijaju u oogonije. Epitelne ćelije koje ih okružuju razvijaju se u folikularne ćelije. Krajem drugog meseca embriogeneze počinje spuštanje jajnika u karlicu<sup>2,3</sup>.

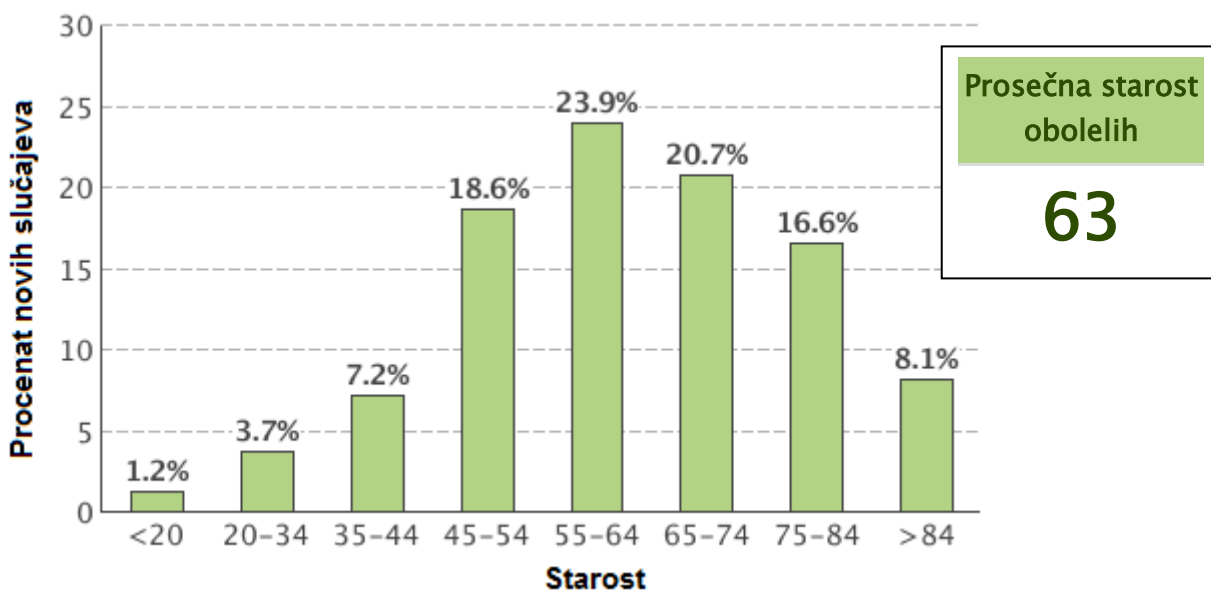
### 1.1.2. Epidemiologija

Incidenca malignih tumora jajnika iznosi 9-17 na 100.000 žena a njihov udeo u odnosu na sve maligne tumore kod žena je 4-5% ili 23% svih malignih neoplazmi ženskog genitalnog sistema. Epitelni karcinomi jajnika čine 90% svih malignih tumora jajnika. Vodeći su uzrok smrtnosti među malignim tumorima ženskog genitalnog sistema (preko 47 %)<sup>4,5</sup>. Karcinom jajnika je sedmi najčešći karcinom kod žena u svetu (ukupno 18. najčešći karcinom). Oko 239 000 slučajeva zabeleženo u 2012. godini, čini gotovo 4 % svih novih slučajeva karcinoma kod žena a osmi najčešći uzrok smrti od karcinoma kod žena u svetu<sup>6</sup>.



Grafikon 1. Učestalost i mortalitet od karcinoma jajnika u USA u periodu od 1992-2011<sup>8</sup>

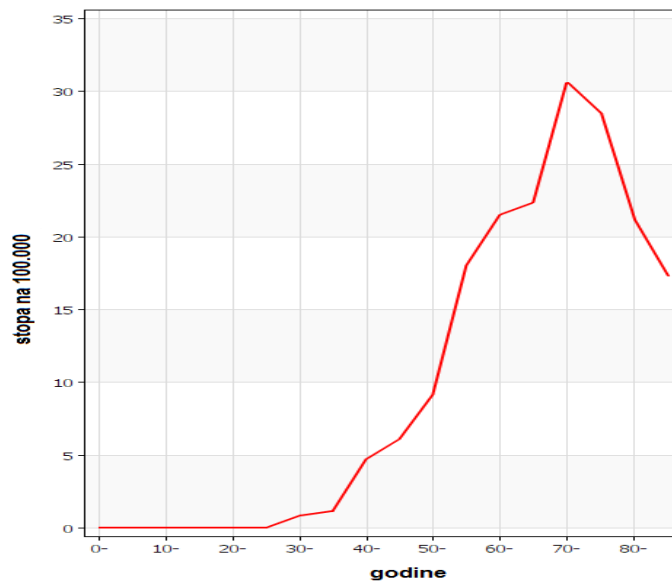
Američko udruženje za karcinom (ACS-The American Cancer Society) objavilo je da je u 2012. godini u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) dijagnostikovano 20.180 novoobolelih, dok je njih 15.310 umrlo od karcinoma jajnika<sup>7,8</sup>.



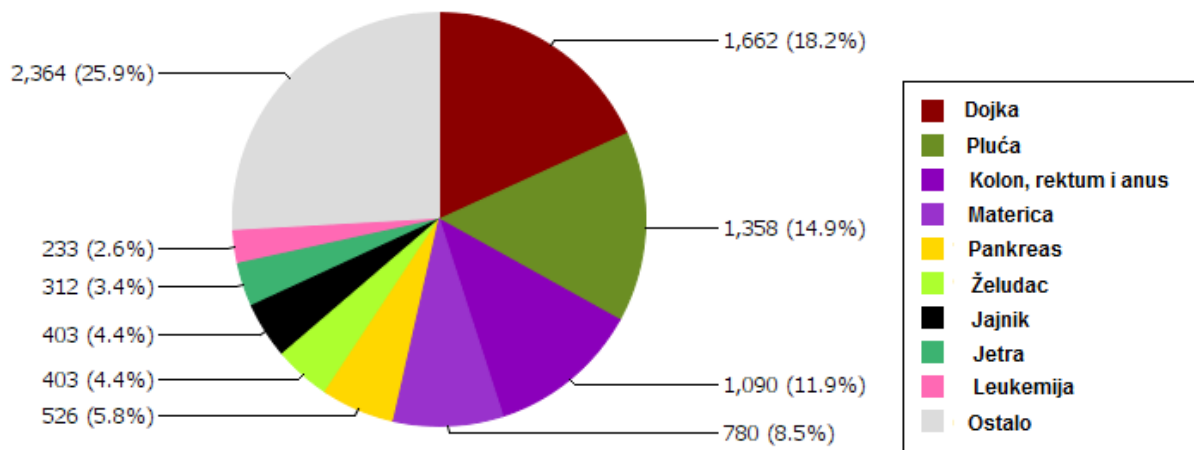
Grafikon 2. Učestalost karcinoma jajnika u periodu od 2007-2011, USA<sup>8</sup>

U Evropi se godišnje registruje oko 66.000 novih slučajeva epitelnog karcinoma jajnika, a 43.000 umre svake godine. Najviše standardizovane stope incidence raka jajnika zabeležene su u Letoniji (14.2/100.000), Bugarskoj (14/100.000), Poljskoj (13.6/100.000) i Srbiji

(12.8/100.000).<sup>9</sup> U Srbiji godišnje oboli više od 900 a umre više od 500 žena (četvrti u Evropi). Među ženama u Srbiji rak jajnika je šesta vodeća maligna lokalizacija u oboljevanju (5 %) i sedma u umiranju (4,6 %). Od 1999. do 2010. broj žena obolelih od raka jajnika povećan je za 12.9 % , umrlih za 19.6 % . Procena je da će se do 2030. broj žena obolelih i umrlih uvećati za 60 % <sup>6,10,11</sup>.

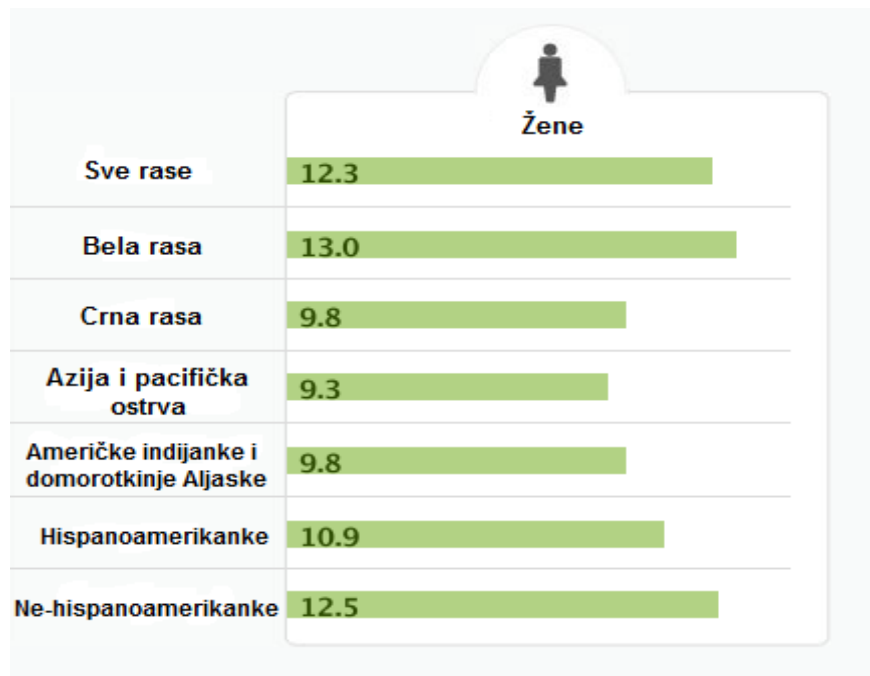


Grafikon 3. Učestalost karcinoma jajnika u Srbiji po godinama života u 2012 <sup>9</sup>



Grafikon 4. Distribucija najčešćih tipova karcinoma u Srbiji u 2012 <sup>9</sup>

Češće oboljevaju žene bele rase naspram žena crne rase, dok žene hispano, kineskog i japanskog porekla do 40% ređe oboljevaju u odnosu na žene bele rase. Najveća incidenca je u ekonomski razvijenim zemljama, izuzev Japana <sup>6,12</sup>.



Grafikon 5. Incidenca karcinoma jajnika po etničkim grupama u SAD, u periodu 2007-2011 <sup>8</sup>.

### 1.1.3. Etiopatogeneza i faktori rizika

Etiopatogeneza karcinoma jajnika nije dovoljna poznata. Više epidemioloških studija navodi određeni broj endokrinih i genetskih faktora, te različite faktore spoljašnje sredine koji bi mogli učestvovati u patogenezi nastanka karcinoma jajnika. Ispitivane su različite teorije o nastanku karcinoma jajnika : teorija neprestanih ovulacija, stimulacije gonadotropinoma i povišenim androgenima , zapaljenje. Faktori rizika za nastanak karcinoma jajnika obuhvataju reproduktivne i nasledne faktore, kasnu menopauzu, hormonsku supstytucionu terapiju, azbest, talk, rasa, starija dob, pušenje duvana, prekomerna gojaznost, endometrioza, dijabetes, postojanje karcinoma dojke, creva.. Zaštitni efekat ima upotreba oralnih hormonskih kontraceptiva, trudnoća, dojenje, operativno odstranjenje materice, podvezivanje jajovoda, konzumiranje statina, postojanje sistemskog lupusa. Hipotezu neprestanih ovulacija prvi je objavio *Fathalla* sa saradnicima. Prema njegovoj hipotezi karcinom jajnika nastaje zbog ponavljanog prskanja površinskog epitela jajnika za vreme ovulacije i ponovnog obnavljanja površinskog epitela jajnika tokom reproduktivnog perioda žene.<sup>13</sup> Mnoge studije su pokazale da se rizik od karcinoma jajnika smanjuje kod stanja koja dovode do anovulacije - trudnoća, korišćenje oralne hormonske kontracepcije, dojenje<sup>14,15</sup>.

Kod žena koje su bilo kada koristile oralnu kontracepciju rizik od ovarijalnog karcinoma je manji za 25-28 % u odnosu na žene koje nisu upotrebljavale hormonsku kontracepciju. Ako se kontraceptivi primenjuju 10 i više godina rizik od nastanka ovarijalnog karcinoma je više nego prepolovljen.<sup>16</sup> Kod svih korisnica oralne kontracepcije rizik ostaje smanjen tokom 30 godina nakon poslednje upotrebe, iako se zaštita može smanjiti tokom vremena<sup>16,17</sup>. Kod nosilaca BRCA 1 i 2 mutacija, koje su koristile oralnu kontracepciju, rizik od pojave karcinoma jajnika je skoro prepolovljen u odnosu na žene koje nisu koristile oralnu kontracepciju<sup>16,18</sup>. Kod žena koje su dojile rizik se smanjuje za 24 % u odnosu na žene koje nisu dojile a rizik se dalje smanjuje sa dužim trajanjem dojenja<sup>19,20</sup>. Paritet je dokazan zaštitni faktor za karcinom jajnika<sup>21</sup>. Žene sa najmanje jednom kompletno iznesenom trudnoćom imale su znatno manji rizik od nulipara za 30-60 % i svaka dalja trudnoća je dodatno smanjivala rizik od karcinoma jajnika.<sup>22-24</sup> Podvezivanje jajovoda za 30% a primena statina za 21% može smanjiti rizik od karcinoma jajnika<sup>25,26</sup>.

Oko 3% slučajeva karcinoma jajnika javlja se kod žena sa pozitivnom porodičnom istorijom raka jajnika<sup>27</sup>. Rizik od pojave karcinoma jajnika je 2,7-3,5 puta veći kod žena čija je majka ili

sestra imala karcinom jajnika u odnosu na žene koje nemaju pozitivnu porodičnu anamnezu u pogledu pojave karcinoma jajnika. Rizik je veći ukoliko se bolest u porodici ispoljila u mlađem životnom dobu, kao i kod žena koje u porodici (brat ili sestra) imaju ili su imali karcinom želuca, jetre, dojke, prostate, vezivnog tkiva ili melanom ili su pak roditelji imali ili imaju karcinom dojke ili jetre<sup>28,29</sup>. Rizik za nastanak karcinoma jajnika povišen je i kod žena koje u porodici imaju karcinom dojke u odnosu na opštu populaciju čak i kada nisu prisutne BRCA 1 i BRCA 2 mutacije.<sup>28</sup> Nasledni faktori zastupljeni su kod 5-15% slučajeva obolelih od karcinoma jajnika. Većina su povezani sa mutacijama BRCA 1 i BRCA 2.<sup>30</sup> Kod žena sa BRCA 1 mutacijom rizik za nastanak raka jajnika je do 65% veći, a kod žena sa mutacijom BRCA 2 do 35% u odnosu na žene bez ovih gena<sup>31,32</sup>. Rizik nastanka karcinoma jajnika kod BRCA 2 mutacije je niži kod korisnica oralnih kontraceptivnih tableta, a kod BRCA 1 mutacija je niži kod žena koje su rodile 4 i više dece u odnosu na one koje nisu, koje su koristile oralne kontraceptive godinu i više i one koje su uradile podvezivanje jajovoda<sup>33</sup>.

Zbirna analiza pokazala je da oko 7 % žena sa Lynch sindromom razvije karcinom jajnika posle 70. godine<sup>34</sup>. Oko 21% žena sa Peutz-Jeghers sindromom razvije karcinom jajnika između 15-64. godine pokazano meta analizom<sup>35</sup>. Kod žena koje imaju karcinom dojke rizik od nastanka karcinoma jajnika je 24% veći u odnosu na zdravu populaciju<sup>36</sup>. Rizik nastanka ovarijalnog karcinoma veći je kod žena koje imaju karcinom creva i mlađe su životne dobi u poređenju sa zdravom populacijom<sup>37</sup>. Korišćenje hormonske supstitucione terapije samo estrogenima u periodu dužem od 5 godina za 53% povećava rizik za pojavu karcinoma jajnika, a kod upotrebe estrogensko progesteronske supstitucije u periodu 5 i više godina rizik se povećava za 17% (kohortna studija)<sup>38</sup>. Najnovija studija nemačkih istraživača ukazuje da postoji uloga cirkulišućeg androstenediona i SHBG na pojavu ovarijalnog karcinoma. U zavisnosti od tipa karcinoma i menopausalnog statusa, testosteron nema uticaja<sup>39</sup>. Primena talka dovodi do manjeg porasta rizika za nastanak ovarijalnog karcinoma<sup>40-42</sup>. Meta analize su pokazale da žene profesionalno izložene azbestu imaju povišen rizik za nastanak ovarijalnog karcinoma<sup>43,44</sup>. Pušenje duvana je od strane IARC-a (International Agency for Research on Cancer) klasifikovano kao rizični faktor za ovarijalni karcinom<sup>45</sup>. Prekomerna težina, gojaznost, prekomerna visina i visok indeks telesne mase klasifikovani su prema WCRF/AICR (World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research) kao mogući faktori rizika za karcinom jajnika<sup>45</sup>.

Endometrioza je značajno povezana sa povećanim rizikom nastanka pojedinih podtipova ovarijalnog karcinoma<sup>46,47</sup>. Žene sa šećernom bolešću imaju za 20-55% veći rizik za nastanak ovarijalnog karcinoma u odnosu na zdravu populaciju<sup>48,49</sup>. Rizik je nešto veći kod korisnica insulina u odnosu na oralne dijabetike<sup>50</sup>.

Kod žena sa genetskom predispozicijom za rak jajnika dijagnoza se postavlja oko 10 godina ranije od prosečne starosti za dijagnozu ovarijalnog karcinoma<sup>51</sup>. Hipoteza retrogradne menstruacije u teoriji karcinogeneze jajnika, navodi da za vreme menstruacije dolazi do retrogradnog transporta potencijalno kancerogenih materija iz donjeg genitalnog trakta kroz matericu i jajovod u jajnik. Ovoj hipotezi ide u prilog protektivni efekat koji imaju podvezivanja jajovoda ili histerektomija u nastanku karcinoma jajnika, kao i zaštitni efekat oralne kontracepcije koja smanjuje menstrualno krvarenje a time i retrogradno krvarenje<sup>52</sup>.

Unazad deset godina na osnovu novih kliničko patoloških i molekularnih istraživanja predložen je nov (dualistički) model razvoja karcinoma jajnika. Dualistički model, s obzirom na način nastanka, deli invazivne karcinome jajnika na tip I i tip II.<sup>53</sup> Na osnovu histopatologije, imunohistohemije i molekularno genetske analize razlikujemo dva odvojena entiteta oboljenja:

Tip I tumori su low-grade serozni, low-grade endometrioidni, svetloćelijski, mucinozni i prelazni (*Brenner*) karcinom. Većina imaju mutacije u BRAF, KRAS i PTEN sa mikrosatelitskim nestabilnostima. Pretpostavlja se da je serozni borderline tumor prekursor ovom podtipu.

Tip II tumori su high-grade serozni karcinom, karcinosarkom, high-grade endometrioidni i nediferentovani karcinom, koji često sadrže mutacije u p53, BRCA 1 i BRCA 2<sup>51,54-60</sup>.

Karcinom jajnika nije homogena bolest, već heterogena grupa, različite morfologije i biološkog ponašanja. Značajni pomaci učinjeni su u razumevanju genetskih promena i bioloških procesa karcinoma jajnika, međutim etiologija ostaje nedovoljno jasna.

Epitelijski ovarijalni karcinom				
High-grade serozni	Low-grade serozni	Endometrioidni	Svetloćelijski	Mucinozni
TP 53 BRCA1/2 NF1 CDK12 Homologous Recombination Repair genes  Pathway alterations PI3/Ras/Notch/ FoxM1	BRAF KRAS NRAS ERBB2	ARID1A PI3KCA PTEN PPP2R1A  MMR deficiency	ARID1A PI3KCA PTEN CTNNB1 PP2R1A	KRAS ERBB2 ampl

Tabela 1. Podtipovi epitelijskog ovarijalnog karcinoma i prateće mutacije <sup>51</sup>

#### 1.1.4. Patohistološka klasifikacija epitelnostromalnih tumora jajnika

Znanje embriologije, mikroskopske anatomije jajnika, histopatologije a u novije vreme i imunohistohemije i molekularno genetske analize čini osnovu za razumevanje različitih histopatoloških tipova tumora jajnika. S obzirom da je jajnik ontogenetski kompleksan organ, karakteriše ga veliki broj histološki različitih tumora jajnika.

Svetska zdravstvena organizacija (SZO) i Međunarodna federacija ginekologa i opstetricara (*FIGO – Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique*) tumore jajnika deli u tri kategorije : benigne, tumore niskog malignog potencijala i maligne tumore <sup>61</sup>.

Većina tumora porekla jajnika može se svrstati u tri glavne podgrupe (Tabele 2,3,4):

- površinske epitelijsko-stromalne tumore;
- stromalne tumore polne vrpce;
- tumore germinativnih ćelija.

Prema Svetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), osnovna histološka klasifikacija površinskih epitelijsko-stromalnih tumora jajnika, predstavlja poddelu na (Tabela 2)<sup>61</sup>:



- serozne;
- mucinozne;
- endometrioidne tumore uključujući varijante sa skvamoznom diferencijacijom;
- tranziciocelularne tumore;
- skvamozne tumore;
- mešovite epitelne tumore;
- nediferentovane i neklasifikovane tumore.

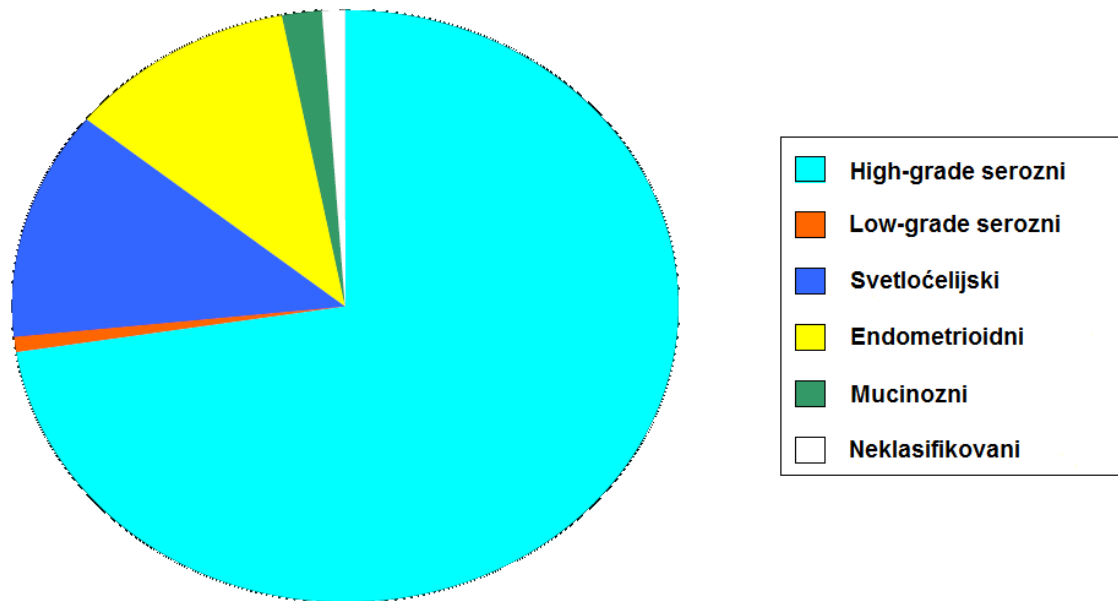
Površinski epitelijalno-stromalni tumori čine 2/3 svih tumora jajnika i oko 90% svih malignih tumora jajnika, stromalni tumori polne vrpce čine 6 % , tumori germinativnih ćelija 3% svih malignih tumora jajnika i metastatski tumori 1 % <sup>62,63</sup>.

Histološke grupe	Histološki podtipovi
<b>Serozni tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serozni cistadenokarcinom, NOS</li> <li>• Serozni cistadenom ,borderline</li> <li>• Papilarni serozni cistadenom ,NOS</li> <li>• Serozni cistadenoma, NOS</li> <li>• Serozni mikrocistični adenom</li> <li>• Serozni površinski papilom</li> <li>• Serozni adenofibrom , NOS</li> <li>• Serozni cistadenofibrom, NOS</li> </ul>
<b>Mucinozni tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mucinozni adenokarcinom</li> <li>• Pseudomiksoma peritonei sa nepoznatim primarnim mestom</li> <li>• Mucinozni adenokarcinofibrom</li> <li>• Mucinozni cystadenokarcinofibrom</li> <li>• Mucinozni cistični borderline tumor</li> <li>• Mucinozni cistadenom,NOS</li> <li>• Mucinozni adenofibrom,NOS</li> <li>• Mucinozni cistadenofibrom,NOS</li> </ul>
<b>Endometrioidni tumori uključujući varijaciju sa skvamožnom diferencijacijom</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endometrioidni adenokarcinom,NOS</li> <li>• Endometrioidni cistadenokarcinom</li> <li>• Maligni endometrioidni adenofibrom</li> <li>• Mešani Mullerian tumor</li> <li>• Adenokarcinom</li> <li>• Endometrialni stromalni sarkom,low grade</li> <li>• Nediferentovani sarkom</li> <li>• Svetloćelijski adenofibrom</li> </ul>
<b>Tranzicioćelularni tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tranzicioćelijski karcinom</li> <li>• Tranzicio karcinom</li> <li>• Maligni Brennerov tumor</li> <li>• Brenner tumor,borderline</li> <li>• Brenner tumor,NOS</li> </ul>
<b>Skvamoćelijski tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Skvamoćelijski karcinom,NOS</li> </ul>
<b>Mešoviti epitelni tumor</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mešoviti ćelijski adenokarcinom</li> <li>• Mešoviti ćelijski adenom</li> </ul>
<b>Nediferentovani i neklasifikovani tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nediferentovani karcinom,NOS</li> <li>• Adenokarcinom,NOS</li> </ul>

Tabela 2 . SZO histološka klasifikacija površinskih epitelijalno stromalnih tumora jajnika <sup>61</sup>

Unazad deset godina došlo je do nove podele epitelijalnih karcinoma jajnika na pet glavnih podtipova: *high-grade* serozni karcinom, mucinozni karcinom, endometrioidni, *low-grade* serozni karcinom, svetloćelijski karcinom <sup>53,55,64</sup>. U zapadnim zemljama oko 70 %

dijagnostikovanih ovarijalnih karcinoma pripada *high-grade* seroznom karcinomu jajnika, mucinoznom oko 3 %, endometrioidnom 10 %, svetloćelijskom 10 %, manje od 5 % *low-grade* seroznom karcinomu <sup>65</sup>.



**Grafikon 6. Distribucija podtipova epitelijalnog karcinoma jajnika**

Endometrioza je udružena sa povećanim rizikom za nastanak svetloćelijskog, *low-grade* seroznog i endometrioidnog invazivnog karcinoma jajnika <sup>66</sup>. Za *high-grade* serozni karcinom smatra se da vodi poreklo iz distalnog epitela jajovoda <sup>67-71</sup>. Mešani epitelijalni tumori imaju jednu ili više komponenti koje obuhvataju najmanje 10 % tumora pri pregledu pod mikroskopom u odnosu na predominantnu komponentu tumora. Nediferentovani karcinomi su oni koji ne pokazuju nikakvu diferentovanost ili manja područja diferencijacije <sup>72</sup>.

Tumori jajnika niskog malignog potencijala (*borderline*) su 1971. godine definisani od strane FIGO-a kao posebna kategorija. Najčešće su porekla seroznog ili mucinoznog tipa epitelijalnih tumora, dok su endometrioidni, svetloćelijski ili Brenner *borderline* tumori jako retki (manje od 5% svih *borderline* tumora jajnika)<sup>73</sup>. *Borderline* tumori jajnika su epitelni tumori koji čine približno 10-20 % svih neoplazmi jajnika. Histološki ih karakteriše izražena ćelijska proliferacija, nuklearna atipija, mitotska aktivnost bez destruktivne stromalne invazije <sup>74</sup>. Ipak

može postojati mikroinvazija sa najvećim linearnim širenjem manje od 3 mm ili površine ne preko 10 mm<sup>2</sup>, češće kod seroznog tipa. Borderline tumori se karakterišu postojanjem neinvazivnih i invazivnih (10%) omentalnih i peritonealnih implantata <sup>75</sup>.

Histološke grupe	Histološki podtipovi
<b>Granuloza-stromalno ćelijski tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Granuloza ćelijski tumor, adultni tip</li> <li>• Granuloza ćelijski tumor, juvenilni tip</li> <li>• Tekoma, NOS</li> <li>• Tekoma, luteinizirajući</li> <li>• Fibroma, NOS</li> <li>• Cellular fibroma</li> <li>• Fibrosarcoma, NOS</li> <li>• Stromalni tumor sa minornim sex cord elementima</li> <li>• Sklerozirajući stromalni tumor</li> </ul>
<b>Sertoli-stromalno ćelijski tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, dobro diferentovan</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor srednje diferentovan</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, NOS</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, srednje diferentovan, sa heterolognim elementima</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, retiform, sa heterolognim elementima</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, slabo diferentovan, sa heterolognim elementima</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, slabo diferentovan</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, sarkomatoidni</li> <li>• Sertoli-Leydigov ćelijski tumor, retiform</li> <li>• Sertoli ćelijski tumor, NOS</li> </ul>
<b>Stromalni tumori polne vrpce sa mešovitim ili neklasifikovanim ćelijskim tipovima</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tumor polnih vrpce sa prstenastom strukturom</li> <li>• Ginandroblastom</li> <li>• Gonado-stromalni tumori polne vrpce, NOS</li> </ul>
<b>Steroidno ćelijski tumori</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Luteoma, NOS</li> <li>• Hilus ćelijski tumor</li> <li>• Leydigov ćelijski tumor, NOS</li> <li>• Lipid ćelijski tumor jajnika</li> <li>• Masculinovoblastom</li> <li>• Maligni steroidno ćelijski tumor</li> </ul>

**Tabela 3. SZO histološka klasifikacija stromalnih tumora polne vrpce <sup>61</sup>**

<b>Germinativno ćelijski tumori</b>	
• Disgerminom	• Mešoviti germinativno ćelijski tumor
• Endodermalni sinus tumor (Yolk sac)	• Teratom, maligni, NOS
• Hepatoidni endodermalni sinus tumor	• Nezreli teratom, maligni
• Embriionalni karcinom, NOS	• Teratom, benigni
• Poliembryom	• Dermoidna cista, NOS
• Horiokarcinom, NOS	
<b>Monodermalni teratom i somatski tip tumora udružen sa dermoidnim cystama</b>	
• Struma ovarii, NOS	• Meduloepitelioma, NOS
• Struma ovarii, maligno	• Maligni melanom, NOS
• Karcinoid tumor, NOS	• Pigmentni nevus, NOS
• Tipični karcinoid	• Kosmati nevus
• Bronhialni adenom, karcinoid	• Sebacealni adenom
• Peharasti ćelijski karcinoid	• Sebacealni epiteliom
• Strumalni karcinoid	• Sebacealni adenokarcinom
• Ependimom, NOS	• Melanotični neuroektodermalni tumor
<b>Mešoviti germinativnoćelijski-stromalni tumori polne vrpce</b>	
• Gonadoblastoma	
<b>Tumori rete ovarii</b>	
• Mezonefrom, maligni	• Mezonefrom, benigni
<b>Ostali tumori</b>	
• Mali ćelijski karcinom, NOS	• Bronhialni adenom, cilindroid
• Mali ćelijski neuroendokrini karcinom	• Bazocelularni tumor
• Veliki ćelijski neuroendokrini karcinom	• Mezonefrični tumor, NOS
• Hepatoidni adenokarcinom	• Extra-adrenalni paragangliom, NOS
• Mezoteliom, maligni	• Nehromafinski paragangliom, NOS
• Nefroblastom, NOS	• Hemodektoma
• Hydatidiformna mola, NOS	• Mixoma, NOS
• Adenoidno cistični karcinom	

Tabela 4. SZO histološka klasifikacija tumora germinativnih ćelija <sup>61</sup>

### 1.1.5. FIGO klasifikacija

Određivanje stadijuma karcinoma jajnika vrši se primenom sistema klasifikacije FIGO, koji je zasnovan na nalazima dobijenim tokom hirurške eksploracije. Primarni karcinom peritoneuma i primarni karcinom jajovoda su veoma retki maligni tumori ali imaju mnoge sličnosti sa karcinomom jajnika. Po biološkom ponašanju ova tri karcinoma su slična <sup>76</sup>.

Stad.	FIGO	TNM
	<b>Primarni tumor nije moguće proceniti</b>	Tx
<b>0</b>	<b>Nema dokaza o primarnom tumoru</b>	To
<b>I</b>	<b>Tumor ograničen na jajnik ili jajovod</b>	T1
<b>I A</b>	Tumor ograničen na jedan jajnik (intaktna kapsula) ili jajovod; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku	T1aNoMo
<b>IB</b>	Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; nema tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih ćelija u ascitu ili peritonealnom ispirku	T1bNoMo
<b>IC</b>	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda, sa nekim od sledećih: I C1, I C2 ili I C3	T1cNoMo
<b>I C1</b>	Hirurška ruptura	T1c1NoMo
<b>I C2</b>	Rupturirana kapsula pre hirurške intervencije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda	T1c2NoMo
<b>I C3</b>	Maligne ćelije u ascitu ili peritonealnom ispirku	T1c3NoMo
<b>II</b>	<b>Tumor zahvata jedan ili oba jajnika ili jajovoda sa pelvičnim širenjem ( ispod ruba karlice ) ili primarni peritonealni karcinom</b>	T2NoMo
<b>II A</b>	Širenje i/ili implantirano po uterusu i/ili jajovodima i/ili jajnicima	T2aNoMo
<b>II B</b>	Širenje na druga intraperitonealna tkiva u karlici (m.bešika, sigmoidni kolon, rektum)	T2bNoMo
<b>III</b>	<b>Tumor zahvata jedan ili oba jajnika ili jajovoda ili primarni peritonealni karcinom, sa citološki ili histološki potvrđenim širenjem na peritoneum izvan karlice i/ili metastazama u retroperitonealnim limfnim čvorovima</b>	T1/T2-N1-M0
<b>III A1</b>	Pozitivni samo retroperitonealni limfni čvorovi (citološki ili histološki potvrđeni)	T3a1-N0/N1-M0
<b>III A1i</b>	Metastaze do 10mm u najvećem prečniku	T3a1i-N0/N1-M0
<b>III A1ii</b>	Metastaze preko 10mm u najvećem prečniku	T3a1ii-N0/N1-M0
<b>III A2</b>	Mikroskopske metastaze po peritoneumu izvan karlice (iznad vrha karlice) sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova	T3a2-N0/N1-M0
<b>IIIB</b>	Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice do 2cm u najvećem prečniku, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim čvorovima	T3b-N0/N1-M0
<b>IIIC</b>	Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice veće od 2cm u najvećem prečniku, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim čvorovima (uključujući širenje tumora na kapsulu jetre i slezine bez zahvatanja parenhima oba organa)	T3c-N0/N1-M0
<b>IV</b>	<b>Udaljene metastaze neračunajući na peritonealne metastaze</b>	
<b>IVA</b>	Pleuralni izliv sa pozitivnom citologijom	
<b>IVB</b>	Parenhimske metastaze i metastaze izvan abdominalnih organa (uključujući ingvinalne limfne čvorove ili limfne čvorove izvan abdomena)	AnyT, anyM, M1

Tabela 5. FIGO/TNM sistem u klasifikaciji karcinoma jajnika, jajovoda i peritoneuma <sup>77</sup>

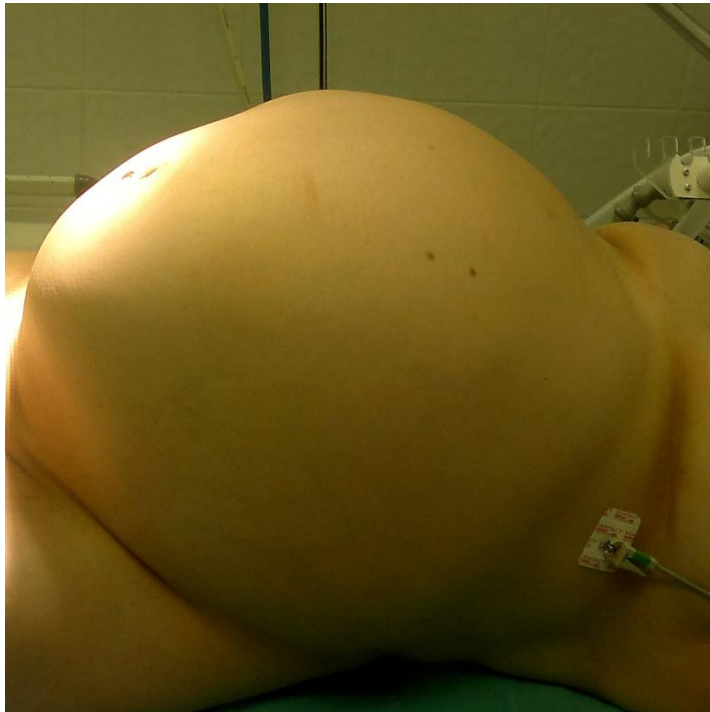
Čak i ako različiti obrasci širenja opravdaju korišćenje odvojenih sistema stadiranja za svaku vrstu karcinoma jajnika to ne bi bilo praktično zbog kompleksne klasifikacije <sup>77</sup>.

Novi sistem stadiranja postignut je konsenzusom na Sastanku FIGO-a održanom u Rimu, oktobra 2012. godine uz saglasnost svih relevantnih svetskih odruženja koja se bave ginekološkom onkologijom. U maju 2013. godine novi sistem stadiranja je prihvaćen od američke komisije za rak <sup>77</sup>.

### 1.1.6. Klinička slika i simptomatologija

Izostanak ranih i specifičnih simptoma za karcinom jajnika može se objasniti anatomskim odnosima, i uz nepostojanje odgovarajućeg skrininga u zdravoj populaciji uzrokuje da se kod preko 70 % obolelih dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. III-IV). Prvi simptomi su nespecifični i uključuju osećaj pritiska, distenzije trbuha, nadutosti i bola u truhu, gubitka apetita, pojavu mučnine i povećanje obima trbuha, probleme sa defekacijom, učestalo mokrenje i dr.<sup>4</sup> Značaj i uloga primarne zdravstvene zaštite u prepoznavanju simptoma u ranim stadijumima imalo bi najvažniju ulogu u pravovremenom javljanju ovih pacijentkinja i nezanemarivanju najčešće nespecifičnih simptoma, što bi moglo uticati na poboljšanje ukupnog preživljavanja. Studija Barbare Gof i sar. pokazala je učestalost i povezanost simptoma sa karcinomom jajnika kod žena koje su se javljale u ordinaciju primarne zdravstvene zaštite pri čemu je 72% žena prijavilo simptome (u proseku dva simptoma) od kojih su najčešći: bol u leđima (45%), slabost (34%), nadutost (27%), opstipacija (24%), bol u truhu (22%), urinarni simptomi (16%). Žene sa malignom bolešću su mesečno prijavljivale (20-30 puta) simptome koji su bili znatno izraženiji i češći nego u grupi žena sa benignim adneksalnim tumoroznim masama i kontrolnoj grupi <sup>78</sup>. Bankhead i sar. su posebno ukazali na značaj abdominalne distenzije kao ranog simptoma i njenog razlikovanja od nadutosti od strane ispitivanih pacijentkinja prilikom popunjavanja upitnika. Sa zaključkom da se može reći da “rak jajnika nije tihi ubica” <sup>79</sup>.

Studija Latifeha i sar. je takođe posebno ukazala na simptom abdominalne distenzije (jedna trećina pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom prijavila ovaj simptom) <sup>80</sup>.



**Slika 1. Pacijentkinja 58 godina sa obostranim seroznim cystadenomom**

## 1.2. Dijagnoza karcinoma jajnika

Najveći broj slučajeva karcinoma jajnika (oko 70%) dijagnosticuje se u uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. III i IV) kod kojih petogodišnje preživljavanje iznosi ispod 30%, dok se svega 25% slučajeva otkrije u prvom stadijumu.<sup>81</sup> Dijagnoza se postavlja na osnovu: detaljne anamneze (posebno ispitati faktore rizika, porodičnu anamnezu), kliničkog pregleda i opšteg statusa, bimanuelnog palpatornog ginekološkog i digitorektalnog pregleda, ultrazvučnog pregleda (tranvaginalnom i/ili abdominalnom sondom), dopler ultrazvučnog pregleda, ultrazvučnog pregleda organa gornjeg abdomena, RTG snimka pluća u dva pravca, određivanja koncentracije tumorskih markera iz krvi (CA125, HE 4, CA 19-9, AFP, CEA, beta-hCG-a, LDH) druge laboratorijske analize (kompletna krvna slika, SE, urea, kreatinin, acidum uricum, hepatogram). Od dopunskih postupaka radi se: kompjuterizovana tomografija (CT), magnetna rezonanca (MR), kolonoskopija, irigografija, rektosigmoidoskopija, cistoskopija, intravenska



urografija, pozitronska emisiona tomografija. Zlatni standard u dijagnostici karcinoma jajnika predstavlja patohistološki nalaz dobijen pregledom tumorskog tkiva hirurškom eksploracijom.



**Slika 2. Obostrani serozni borderline tumor (12 i 15cm)**

### 1.2.1. Tumorski markeri

Tumorski markeri su biohemijske supstance koje proizvodi tumor ili bilo koji metabolički proces u organizmu udružen sa tumorom. Mogu se naći u različitim telesnim tečnostima i tkivima. Tumorski markeri su heterogena grupa, uključuju hormone, nekoliko podgrupa proteina, onkofetalne antigene, enzime i receptore<sup>82</sup>. Dele se na celularne i humoralne tumorske markere. Uzorke za određivanje vrednosti tumorskih markera treba uzimati uvek pod istim uslovima (ujutru pre doručka i pre bilo kakve značajnije fizičke aktivnosti). Kod tumačenja rezultata treba imati u vidu da mnoga benigna oboljenja, zapaljenjski procesi, stres, fizička aktivnost, pušenje, konzumiranje alkohola, veća fizička naprezanja mogu uticati na povišene vrednosti tumorskih markera u krvi<sup>83</sup>. Tumorski markeri koriste se za procenu rizika malignih tumora, za rano otkrivanje bolesti, dijagnozu, prognozu, praćenje efekata terapije i otkrivanje

recidiva bolesti. Idealan tumor marker bi trebao da jasno ukazuje na postojanje malignog procesa u opštoj populaciji, da tačno razdvaja bolesne od zdravih, ukazuje na histološku vrstu tumora, da su koncentracije u korelaciji sa stadijumom bolesti, da omogućava otkrivanje bolesti u ranom stadijumu, da pokazuje dobru osetljivost na efekte terapije, da bude jasan i pouzdan prognostički pokazatelj daljeg toka bolesti. Idealan tumorski marker ne postoji ali je ovom modelu najbliži beta hCG u dijagnostici i praćenju toka gestacijskih trofoblastnih bolesti. Ispitivane su brojne supstance kao potencijalni tumorski markeri za jajnik od kojih većina nije zadovoljila u pogledu dijagnostičke tačnosti zbog nedovoljne senzitivnosti i specifičnosti u ranim fazama bolesti i visokog procenta lažno negativnih i lažno pozitivnih rezultata i niske prediktivne vrednosti. Više od 65 raznih tumorskih markera je ispitivano u dijagnostici karcinoma jajnika ( AFP, CEA, beta hCG, CA 72-4, LDH, VEGF, IL6, IL7, IL8, IL10, kalikreini (4,5,6,7,8,9,10,11,13,14 i 15), osteopontin, prostasin, tkivni polipeptidni antigen, IL 2R, lizofosfatidna kiselina, inhibitor tripsina povezan s tumorom, serumski antigen povezan s karcinomom, inhibitori aktivatora plazminogena-1 i – 2, humani trans membranski protein HER-2/neu (ErbB2), AKT2 gen, te MAPK, mesothelin, IGF-II, MIF, IGFBP-1, CA 54/61, CA 19-9, Ca 15-3 TAG-72, OVX1, M-CSF, CASA, LASA, UGF, EGFR, sICAM-1, TNF-R2 i dr) <sup>84-86</sup>.

### 1.2.1.1. Karcinomski antigen 125 (CA125)

Primena karcinomskog antigena 125 počela je 1981. godine kada su Bast i sar. primenom tehnike hibridizacije po Köhleru i Milsteinu otkrili monoklonalno antitelo OC-125 iz klase imunoglobulina G<sup>87</sup>. CA 125 počinje da se stvara već u 7 nedelji embrionalnog razvoja. Predstavlja mucinozni glikoprotein visoke molekulske mase. Kod odraslih je prisutan u cilindričnom epitelu endocerviksa, endometrijuma, jajovoda, peritoneuma, debelog creva, pankreasa, mokraćne bešike, bubrega, žučne kesice, pluća, pleure, perikarda. Minimalna produkcija prisutna je i na površini ćelija jajnika, semenoj tečnosti, majčinom mleku, pljuvački, tkivu placente, pleuralnom eksudatu. Kod 1% zdravih žena prisutna je povišena vrednost CA 125 preko 35 IU/ml. Povišene vrednosti CA 125 nalazimo kod: ektopične trudnoće, endometrioze, mioma materice, upale jajovoda, tuboovarijalnog apscesa, Meigsovog sindroma, ciroze jetre, hepatitisa, pankreatitisa, divertikuloze kolona, oboljenja pluća i pleure, dilatacije

srčanog mišića, adenokarcinoma dojke, debelog creva, pankreasa, pluća, endometrijuma, grlića materice, jajovoda, postiradijacionog kolitisa bez dokazanog recidiva maligne bolesti. Pušenje snižava vrednosti CA 125 a konzumiranje kafe odnosno kofeina utiče na povišenje vrednosti<sup>87-89</sup>.

Karcinomski antigen CA 125 je najšire prihvaćeni tumor marker sa primenom u dijagnostici i praćenju toka bolesti epitelijalnih karcinoma jajnika. CA 125 ne preporučuje se za detekciju karcinoma jajnika kod asimptomatskih žena zbog male senzitivnosti u početnom I stadijumu bolesti. Senzitivnost testa 84,4% i specifičnost od 66,3% odnosi se na uznapredovale stadijume bolesti ali ne i za skrining početnih stadijuma bolesti. Tačnost metode veća je kod postmenopausalnih žena jer se lažno pozitivni nalazi javljaju češće u generativnom periodu (zbog ovulacije, menstruacije, trudnoće, prisustva endometrioze, mioma, zapaljenskih procesa na jajnicima i jajovodima i dr.) Glavni nedostatak predstavlja niska stopa pozitivne prediktivne vrednosti i specifičnosti, mala senzitivnost u početnim stadijumima<sup>90-93</sup>. U velikoj meta studiji (Jiwen Wang i sar., 2014) tačnost CA 125 testa u diferencijaciji malignih i benignih tumora u maloj karlici je značajno bolja kod postmenopausalnih pacijentkinja u odnosu na premenopausalne, prvenstveno zbog slabije specifičnosti u premenopausalnoj grupi. Definisanjem pojedinačne granične vrednosti za premenopausalne i postmenopausalne žene moglo bi poboljšati dijagnostičku vrednost testa<sup>92</sup>.

Povišene vrednosti CA 125 preko 35 IU/ml prisutne su kod 42% obolelih u FIGO st I, 85 % u stadijumu II, 93% u stadijumu III, 97% u stadijumu IV karcinoma jajnika. Kod mucinoznog i svetloćelijskog ovarijalnog karcinoma vrednosti CA 125 su značajno niže u odnosu na druge histološke tipove. Određivanje koncentracije CA 125 postoperativno je opravdano samo ako su preoperativne vrednosti CA 125 bile povišene.

Serijsko kontinuirano određivanje CA 125 u serumu posle prve linije hemioterapije nema pozitivnog uticaja na konačan ishod bolesti<sup>4,88,94,95</sup>.

### 1.2.1.2. Humani epididimisni protein 4 (HE4)

Humani epididimisni sekretorni protein 4 je prvi put identifikovan 1991. godine, u distalnom epitelu epididimisa<sup>96</sup>. Pripada familiji “ whey acidic for-disulfide core (WFDC) proteina “, poznat i kao WFDC2. Predstavlja sekretorni glikoprotein koji je veličine 13 kD, glikoziliran u finalnoj formi i čini ga jedan peptidni lanac sa dva WFDC domena. Uloga još uvek

nije poznata iako pokazuje osobine inhibitora tripsina. Pokazuje malu ekspresiju u epitelu respiratornog i reproduktivnog sistema organa uključujući i jajnike ali i obimnu ekspresiju u kortikalnim inkluzionim cistama ograničenim metaplastičnim Mullerian epitelom, u tkivu dojke i bubrega. Ekspresija humanog epididimnog proteina 4 izražena je u podgrupi seroznih i endometrioidnih karcinoma jajnika u odnosu na druge histološke tipove karcinoma jajnika<sup>97-99</sup>. S obzirom da je u početnim istraživanjima HE4 pokazivao veći stepen osetljivosti i manji procenat lažno pozitivnih rezultata, naročito kada se radi o benignim tumorima jajnika u odnosu na CA 125, prihvaćen je kao tumorski marker koji najviše obećava u dijagnostici karcinoma jajnika<sup>91</sup>. Nordijska studija pokazala je da starost i pušenje u populaciji zdravih utiču na povećanu ekspresiju HE4 čije su vrednosti za 29% veće kod pušača duvana u odnosu na nepušače. Sa godinama dolazi do značajnijeg porasta vrednosti HE4. Vreme uzorkovanja, fizička aktivnost, dijeta i sezonski faktori ne utiču na nivo serumskog HE4. Nije posebno ispitivan uticaj menstrualnog ciklusa na vrednosti HE4, ali s obzirom na relativno nizak nivo HE4 kod mlađih žena i male varijacije u njihovim vrednostima u istoj populaciji, uloga menstrualnog ciklusa na nivo HE4 ne bi trebala biti značajna<sup>100</sup>. Novija istraživanja opisuju skromnu, ali potencijalno značajnu varijaciju vrednosti HE4 u odnosu na fazu menstrualnog ciklusa (vrednosti HE4 u folikularnoj fazi veće u odnosu na ovulatornu fazu menstrualnog ciklusa)<sup>101</sup>. Povišen nivo HE4 uočen je kod pacijentkinja sa bubrežnom insuficijencijom<sup>102</sup>. U stručnoj literaturi postavljeno je i pitanje : da li to znači da se smanjenom glomerulskom filtracijom koja je često povezana sa starošću, mogu objasniti i veće vrednosti HE4 koje se javljaju starenjem?

Ferero i sar. su meta analizom dobili identičnu senzitivnost HE4 i CA125 od 79% u diferencijaciji ovarijalnog karcinoma u odnosu na benigne tumore jajnika ,uz znatno veću specifičnost HE4 u odnosu na CA125 ( 93 % u odnosu na 78 % ). Pozitivna prediktivna vrednost HE4 značajno je veća u odnosu na CA125 (13.0 u odnosu na 4.2) dok je negativna prediktivna vrednost oba markera slična i nešto niža. Ograničenja analize su heterogenost različitih istraživanja i određen stepen pristrasnosti. U zaključku se navodi da postoje obećavajući rezultati u pogledu dijagnostičke primene humanog epididimnog proteina 4, ali je za potpuniji i tačniji uvid u dijagnostičke vrednosti HE4 u diferencijaciji ovarijalnog karcinoma potrebno dalje kliničko ispitivanje, sa posebnim akcentom na rane stadijume karcinoma u periodu postmenopauze<sup>103</sup>. Holcomb i sar. navode značajno bolju specifičnost HE4 u odnosu na CA125 u diferencijaciji benignih i malignih adneksalnih masa kod premenopausalnih žena<sup>104</sup>. Kod

pacijentkinja sa endometriozom, Moor i sar. su konstatovali da je vrednost HE4 povišena samo kod 3% ispitanica za razliku od CA125 koji je povišen kod 67% slučajeva<sup>105,106</sup>. Kod recidiva ovarijalnog karcinoma povišene vrednosti serumskog HE4 javljaju se 5 do 8 meseci ranije u odnosu na vrednosti CA125<sup>107,108</sup>.

### 1.2.1.3. Roma index

Moore i sar. su 2009 godine prezentovali algoritam za procenu rizika ovarijalnog karcinoma (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm - ROMA). Roma indeks vrši razdvajanje žena u dve grupe sa visokim i niskim rizikom postojanja epitelijalnog karcinoma jajnika. To je matematički model, odnosno algoritam koji uzima u obzir menopauzalni status i preoperativne koncentracije HE4 i CA125 u serumu. U formulu su uključene koncentracije HE4 i CA125, s tim što kod premenopauzalnih žena veći uticaj u formuli ima HE4. U toj multicentričnoj studiji Moore i sar. u postmenopauzalnoj grupi dobili su senzitivnost 92.3 %, a specifičnost 75.0 %. U premenopauzalnoj grupi dobijena je senzitivnost 76.5%, a specifičnost 74.8%<sup>109</sup>.

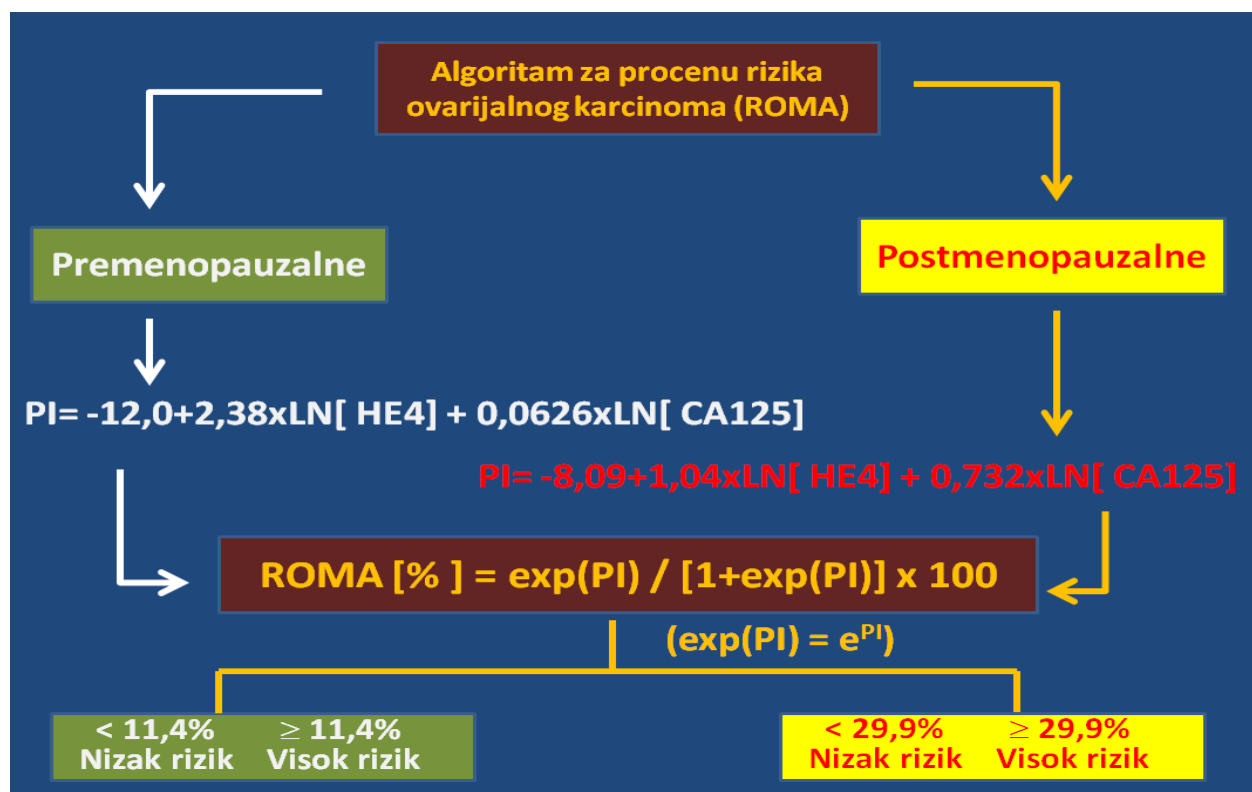


Figura 1. Algoritam za procenu rizika od ovarijalnog karcinoma (ROMA)

S obzirom na značaj ranog otkrivanja karcinoma jajnika pojava “obećavajućeg“ algoritma pobudila je veliki interes u stručnim i naučnim krugovima i narednih nekoliko godina objavljen je veći broj publikacija sa analizom i komparacijom dobijenih vrednosti HE4, CA125 i ROMA indexa. Rezultati su imali značajne statističke varijacije što se može pripisati heterogenosti različitih istraživanja kao i određenoj pristrasnosti. U studiji Munoz i sar. koja se odnosi na određivanje dijagnostičkog značaja CA125, HE4 i ROMA indexa u diferencijaciji karcinoma jajnika od benignih ginekoloških oboljenja, ROMA index je imao najbolju senzitivnost (93,1%), specifičnost (90,7%), i pozitivnu prediktivnu vrednost (10,01) u ukupnoj ispitivanoj grupi. U populaciji ispitanih premenopauzalnih žena pozitivna prediktivna vrednost HE4 iznosila je 11.86, za ROMA index 5.11 i za CA125 - 2.02<sup>94</sup>. Wang i sar. (2014.) su u velikoj meta analizi pokazali da ROMA index ima veću senzitivnost od HE4 i CA125, dok je HE4 imao najveću specifičnost u diferencijalnoj dijagnozi. HE4 može biti koristan za dijagnostikovanje epitelnog ovarijalnog karcinoma zbog visoke specifičnosti, naročito kod premenopauzalnih pacijentkinja. CA125 i Roma index su pogodni za dijagnostiku u populaciji postmenopauzalnih žena<sup>92</sup>. Multicentrična kontrolna studija dijagnostičkih dilema kod ovarijalnih “borderline“ tumora (Gizzo i sar.,2013), sugerše da određivanje vrednosti serumskog HE4 i ROMA indexa bude deo rutinske preoperativne dijagnostike u prisustvu tumoroznih masa u maloj karlici<sup>110</sup>.

### 1.2.2. Konvencionalna transvaginalna sonografija

Upotrebu ultrazvuka kao dijagnostičke metode u medicini uveo je 1956. godine škotlandanin Ian Donald. Primenom jednodimenzionalne „A slike“, izvršio je merenje biparijetalnog prečnika glave ploda. Koncept endoskopske sonografije u ginekologiji upotrebljen je 1967. godine, kada su Kratochwil i sar. endovaginalnom tehnikom u A modu dokazali srčanu akciju ploda gestacijske starosti 46 dana amenoreje. Pravi razvoj započeo je tek osamdesetih godina kada su konstruisani ultrazvučni pretvarači posebne namene, endoluminalni panoramski sektorski skeneri. Temelji ultrazvučne dijagnostike postavljeni su transabdominalnim ultrazvukom ali je zbog boljeg pristupa posmatranim organima i upotrebom sondi veće rezolucije (5 i 7 MHz) transvaginalni ultrazvuk gotovo potpuno istisnuo transabdominalnu tehniku u dijagnostici ginekoloških bolesti. Nedostatak transvaginalnog ultrazvuka je ograničeni opseg



zbog visokih frekvencija sonde, odnosno malih talasnih dužina ultrazvučnih talasa, zbog čega transvaginalni pristup nije uvek pouzdan kod većih tumora, pa je potrebno koristiti kombinovani transvaginalni i transabdominalni pristup. Kod transabdominalne sonografije, materica i adneksa su u neprirodnom položaju zbog pune mokraćne bešike (koja je uslov za dobru vizualizaciju). Kod transvaginalne sonografije organi male karlice se prikazuju u svom prirodnom položaju. Transvaginalni pristup organima karlice je kroz vaginu. Vrh sonde se nalazi na udaljenosti od 3 do 4cm od ciljnih struktura (kod transabdominalnog pristupa udaljenost od ciljnih organa 10-15 cm). Na kvalitet slike ne utiče ispunjenost mokraćne bešike, pozicija uterusa, priraslice, gojaznost pacijentkinje. Transvaginalna sonografija koristi sonde sa višim frekvencijama 5, 6, 6.5, i 7.5 MHz, za razliku od transabdominalne sonografije koja koristi frekvencije od 3,5 i 4 MHz<sup>112,116,125</sup>.

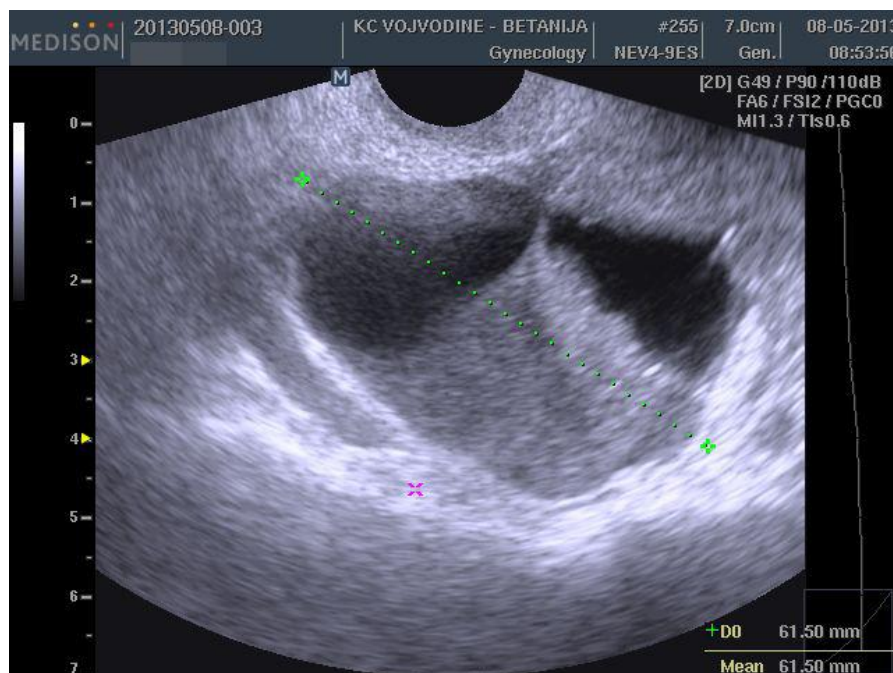
Pri pregledu transvaginalnim pristupom razlikujemo četiri ravni pretraživanja, odnosno četiri osnovne ravnine preseka slike: sagitalna, transverzalna, frontalna i panoramska.

Imidžing metode u dijagnostici karcinoma jajnika obuhvataju primenu ultrasonografije (UZ), kompjuterizovane tomografije (CT), elektromagnetne rezonance (MR) i u novije vreme pozitron emisione tomografije (PET). Ultrasonografija je metoda izbora za dijagnostičko ispitivanje tumora jajnika jer je neinvazivna, bezbolna, neškodljiva, jeftina, može se ponoviti u kratkom vremenskom razmaku, lako i široko dostupna već u toku prvog ginekološkog pregleda kod svih pacijenata. Druge dve metode (CT i MR) nisu značajnije povećale dijagnostički značaj (senzitivnost i specifičnost) u evaluaciji tumoroznih promena jajnika ali se kod sumnje na postojanje karcinoma jajnika koriste u pojedinim slučajevima kao dopuna ultrasonografiji<sup>111</sup>.

Razlikovanje benignih od malignih tumora jajnika ultrazvukom prvenstveno je zasnovano na morfološkim karakteristikama tumora. U prilog maligniteta ukazuju veće dimenzije i obostrana lokalizacija promene, kompleksni ili složeni izgled sa više solidnih delova, prisustvo septuma i papilarnih izraštaja nejednake debljine kao i prisustvo ascitesa<sup>112</sup>. Problem stvaraju promene jajnika koje daju sličan ultrazvučni prikaz i mogu imitirati karakterističnu sliku koja se pojavljuje kod malignih tumora (hemoragične, dermoidne ciste, serozni i mucinozni cistadenomi). Od 1989. godine pokušalo se da se primenom različitih bodovnih ili "skoring" sistema ocenjuju različiti morfološki parametri. Svi oni su imali visok procenat osetljivosti (senzitivnost: 85-97%) ali znatno nižu specifičnost (56-95%)<sup>113</sup>. Poređenje rezultata bilo je teško jer nije postojala jedinstvena metodologija. Grupa međunarodno priznatih eksperata

osnovala je 1998. godine međunarodnu grupu za analizu ovarijalnih tumora, tzv. IOTA grupu (International Ovarian Tumor Analysis – IOTA group), koja je standardizovala termine i merenja odnosno metodologiju ultrazvučnog pregleda tumora jajnika <sup>114</sup>. Jason E. Dodge i sar. su meta analizom dobili ukupnu senzitivnost od 85,3% i specifičnost 87,4% konvencionalne transvaginalne sonografije u identifikaciji adneksalnih masa <sup>115</sup>.

Nedovoljna specifičnost i niska stopa pozitivne prediktivne vrednosti kod rizičnih pacijentkinja su glavni nedostaci konvencionalne transvaginalne sonografije, što je uzrokovalo dalje traganje za adekvatnim dijagnostičkim modelom u detekciji malignih adneksalnih tumora <sup>115</sup>.



**Slika 3. Konvencionalna transvaginalna sonografija- Cystadenocarcinoma serosum papillare ovarii FIGO St I C3 – High grade**

### 1.2.3. Dopler transvaginalna sonografija

Sve doplerske tehnike se zasnivaju na Doplerovom efektu, što predstavlja promenu frekvencije (emitovane u odnosu na prijemnik) akustičnog ili ultrazvučnog talasa, koja je posledica promene dužine puta u jedinici vremena (brzine) između predajnika i prijemnika.



U ispitivanju cirkulacije u krvnim sudovima, ćelijski elementi krvi predstavljaju reflektor od koga se odbijaju ultrazvučni talasi.

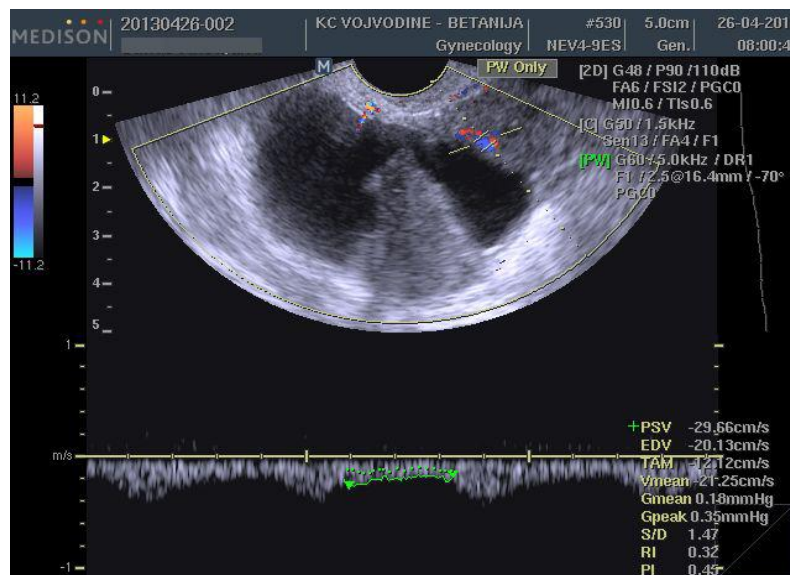
Prvi dopler ultrazvučni uređaj konstruisan je 1984. godine. Današnji ultrazvučni aparati sa doplerom mogu bojom registrovati i analizirati protoke krvi kroz krvne sudove brzinom od samo 1,54 cm/s i izvršiti analizu pulsni doplerom sa maksimalnom bočnom, odnosno dubinskom rezolucijom od 0,5 mm, odnosno 1,5 mm.

Ove karakteristike ultrazvučnih uređaja omogućavaju proučavanje hemodinamike unutar krvnog suda čija prosečna dužina iznosi samo 0,5 mm. Praćenje efekta angiogeneze i neovaskularizacije u kliničkoj ginekologiji omogućen je uvođenjem obojenog i pulsni doplera. Osetljivost doplerskih aparata omogućava da se prepoznaje krvni protok unutar tumora koji su težine samo 50 mg. Obojenim doplerom analiziramo broj, izgled i raspored tumorskih krvnih sudova, dok pulsni doplerom kvantifikujemo registrovane zapise i analiziramo indeks otpora protoku krvi kroz krvne sudove u tumoru (RI), pulzatilni indeks (PI) i brzinu protoka krvi kroz tumorske krvne sudove <sup>112,116,125</sup>.

Razlikovanje benignih i malignih tumora jajnika moguće je i ispitivanjem njihove vaskularizacije kolor i pulsni doplerom. Vaskularizacija benignih i malignih tumora jajnika značajno se razlikuje. Kod malignih tumora dolazi do stvaranja novih krvnih sudova (tzv.neovaskularizacije) što je moguće registrovati kolor doplerom u vidu pojačanih obojenih signala. Krvni sudovi ne registruju se samo na periferiji već i u centralnim delovima tumora i na njegovim solidnim delovima, pregradama i papilama. Novostvoreni krvni sudovi u malignim tumorima jajnika su aberantni, nemaju mišićni sloj (jer su epitelnog porekla), haotično se granaju (bez rasporeda po lumenu) i stvaraju brojne arterijsko-venske šantove. Zbog karakteristika novostvorenih krvnih sudova postoji znatno niži otpor protoku krvi kroz njih dok je brzina protoka povećana. Pulsni Doplerom ove promene registruju se u vidu smanjenih vredosti pulsatilnog indeksa (pulsatility index -  $PI \leq 1$ ) i indeksa rezistencije (resistance index -  $RI \leq 0,40$ ), odnosno povećane maksimalne sistolne brzine (peak systolic velocity -  $PSV > 40$  cm/s) <sup>116-119</sup>.

Sabirajući rezultate 12 studija ( Medeiros i sar. 2009 ) o primeni Doplera u dijagnostici tumora jajnika došlo se do rezultata koji ukazuju na to da osetljivost metode iznosi 87 % a specifičnosti 92 %, uz zaključak da ona predstavlja koristan preoperativni test za ocenu malignog potencijala tumora jajnika <sup>120</sup>.

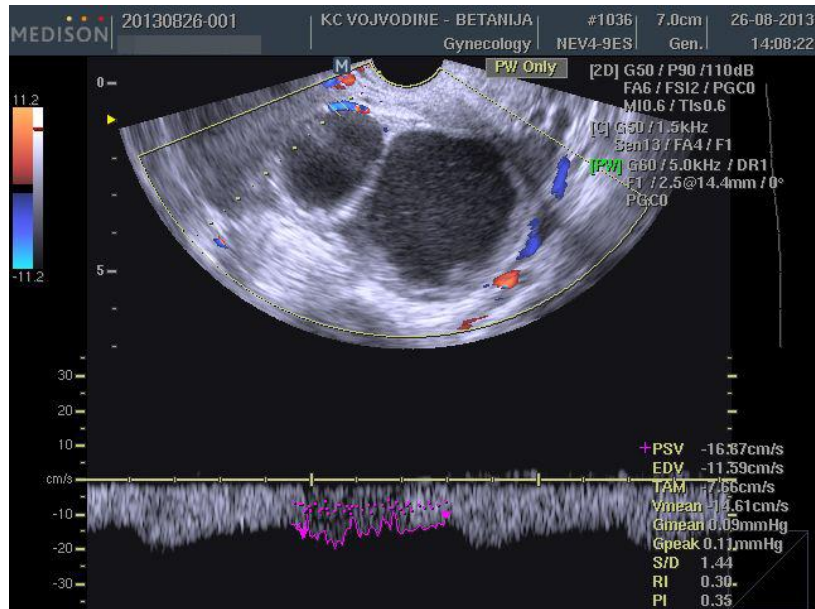
Multicentrična studija Jason E. Dodge i sar. o dijagnostičkoj tačnosti indeksa rezistencije dobila je ukupnu senzitivnost 77,2 % i specifičnost 89,8 %. Ista studija za dijagnostičku tačnost pulsatilnog indexa dobila je ukupnu osetljivost 80,6 % i specifičnost od 79,9 %. Kombinovani morfološki i doplerski pregled imali su znatno veću senzitivnost i specifičnost, nego pojedinačno određivanje<sup>115</sup>. Niske vrednosti indexa rezistencije i visoke vrednosti brzine protoka nalazimo i kod zapaljenskih stanja na adneksama, žutog tela, endometrioma, krvareće luteinske ciste. Upotreba samo jednog parametra (RI ili PI) kao zasebnog dijagnostičkog parametra je nedovoljna i potrebna je multiparametarska analiza<sup>112</sup>.



**Slika4. Dopler transvaginarna sonografija (pulsni dopler)**

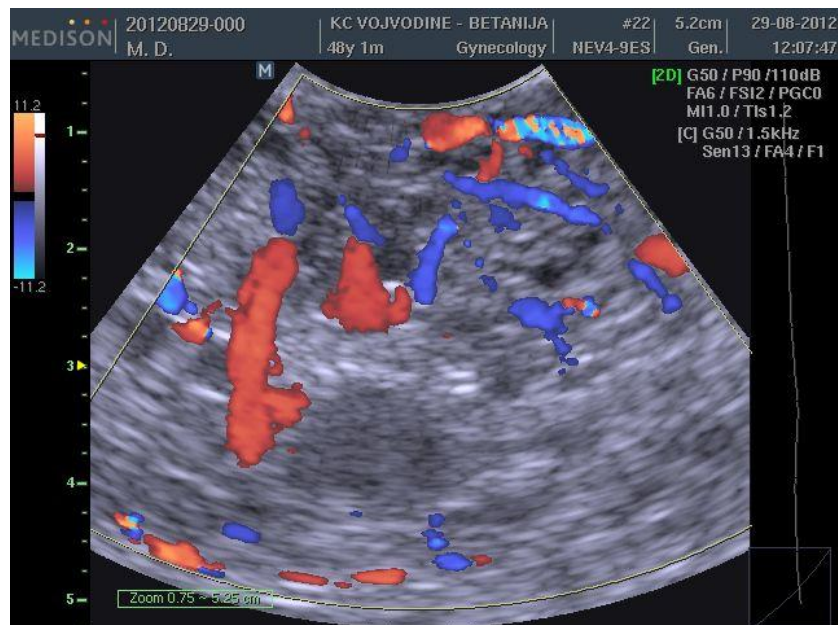
**Cystadenocarcinoma serosum papillare ovarii**

**FIGO St I C3 high grade**



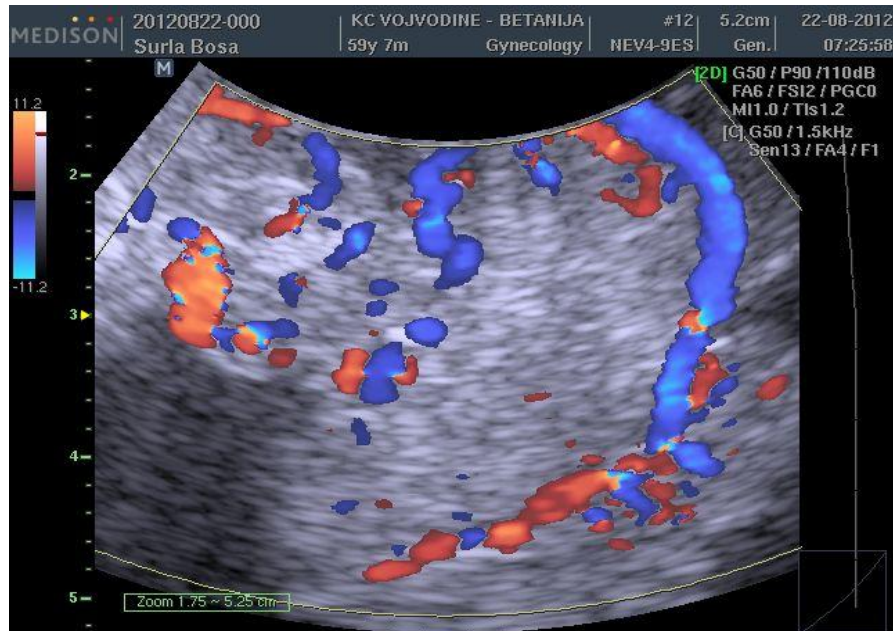
Slika 5. Dopler transvaginalna sonografija (pulsni dopler)

Cystadenoma papillare serosum ovarii borderline FIGO St III A



Slika 6. Dopler transvaginalna sonografija (color dopler)

Cystadenocarcinoma serosum ovarii FIGO St I A - low grade



Slika 7. Dopler transvaginalna sonografija ( color dopler)

Cystadenocarcinoma endometrioides ovarii FIGO St II B , Gr 2

### 1.3. Skrining

Karcinom jajnika predstavlja značajan zdravstveni problem najviše zbog činjenice da se oko 2/3 svih dijagnostikovanih slučajeva otkrije u uznapredovalom stadijumu bolesti i da se nalazi na prvom mestu smrtnosti od svih malignih tumora ženskog genitalnog sistema. Visoka smrtnost može se pripisati nedostatku uspešnog skrininga kao kod karcinoma grlića materice i efikasnih metoda ranog otkrivanja. Najveći broj slučajeva karcinoma jajnika (oko 70%) dijagnostikuje se u uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. III i IV) kod kojih petogodišnje preživljavanje iznosi ispod 30%, dok se svega 25% slučajeva otkrije u prvom stadijumu kod koga petogodišnje preživljavanje iznosi preko 90%. Uspeh u lečenju karcinoma jajnika direktno zavisi od rano postavljene dijagnoze <sup>121,122</sup>. Žene sa povišenim rizikom za karcinom jajnika moraju se osloniti na genetsko savetovanje i testiranje, koje uključuje merenje serumskog CA125 i transvaginalne sonografije <sup>123,124</sup>. Skrining na osnovu dopler i morfoloških parametara je dao ohrabrujuće rezultate, ali svaka od ovih metoda trenutno nema specifičnost koja se traži od testa za opštu

populaciju. Studije su pokazale potencijalnu korist kombinovane primene CA125 i HE4 u detekciji maligniteta. Multimodalni skrining pristup koji kombinuje korišćenje tumorskih markera izmerenih u određenim intervalima sa morfološkim i doplerskim parametrima može dati veću osetljivost i specifičnost i može da predstavlja strategiju isplativu za rano otkrivanje karcinoma jajnika <sup>125,126</sup>. To bi omogućilo uspešnije lečenje i njegovo korišćenje bi smanjilo ukupne troškove zdravstvene zaštite. S obzirom na nisku prevalenciju karcinoma jajnika u opštoj populaciji, bilo koja predložena strategija skrininga mora da pokaže minimalnu specifičnost 99,6 % i osetljivost veću od 75 % za rane stadijume bolesti i da postigne pozitivnu prediktivnu vrednost od 10 % i izbegne neprihvatljiv nivo lažno-pozitivnih rezultata <sup>127,128</sup>.

Podtipovi epitelijalnog karcinoma jajnika su verovatno zasebne bolesti različitog ćelijskog porekla i upravljačkih mutacija, okupljenih pod jednim terminom zbog zajedničke sklonosti ka širenju na organe male karlice. Nije još jasno da li će biti dovoljna jedna skrining strategija ili odvojeni pristup za identifikaciju pacijenata sa ovom vrstom tumora u ranoj fazi bolesti <sup>129</sup>.

Napredak u evaluaciji ljudskog genoma, genetska i epigenetska analiza high grade seroznog karcinoma (značajna genomska heterogenost samog podtipa), daje nadu u bolje razumevanje nastanka i razvoja karcinoma jajnika, što može predstavljati putokaz za budući skrining <sup>130</sup>.

#### 1.4. Lečenje karcinoma jajnika

Karcinom jajnika obuhvata heterogenu grupu histološki različitih bolesti. Predstavlja intraabdominalno, hemiosenzitivno i hronično oboljenje koje se primarno leči hirurški uz dopunsku hemioterapiju prema važećim protokolima. Najznačajniji faktori u prognozi daljeg toka i ishoda obolelih od karcinoma jajnika su proširenost bolesti (FIGO stadijum) u trenutku postavljanja dijagnoze, volumen zaostalog (rezidualnog) tumora posle hirurškog lečenja i histološki gradus. Uspeh hirurškog lečenja zavisi od umeća, znanja, veštine hirurga ("hirurg kao prognostički faktor") uz adekvatne uslove i tehničku podršku ustanove u kojoj se pacijent leči <sup>131</sup>.

Osnovni cilj hirurškog lečenja karcinoma jajnika je optimalna hirurška citoredukcija definisana izostankom makroskopski vidljivih tumorskih implantata što daje šanse za bolje efekte primene dopunske hemioterapije i bolje preživljavanje <sup>132,133</sup>.

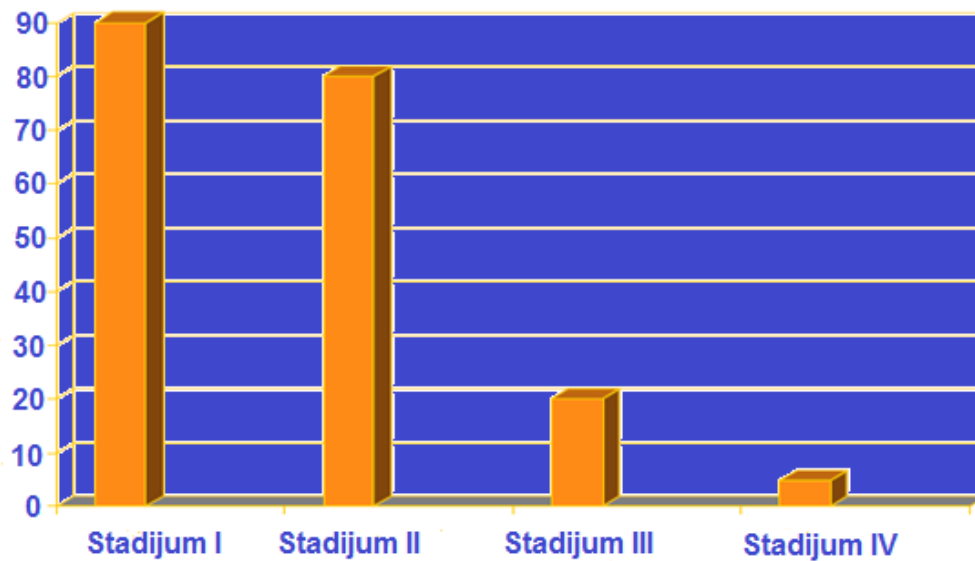


---

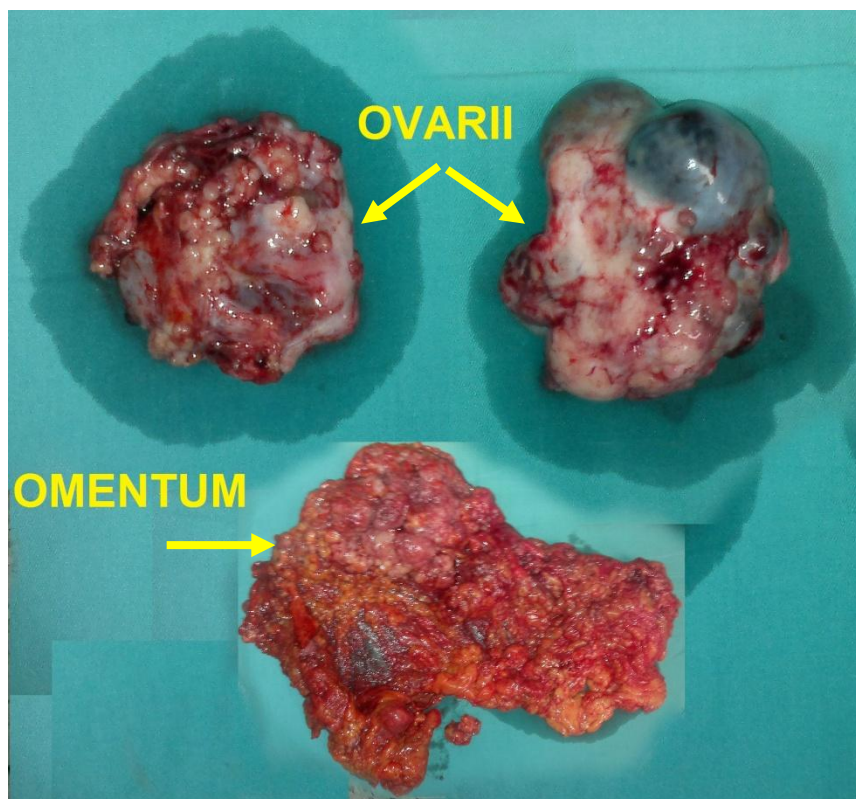
Obim hirurškog postupka u zavisnosti je od uzrasta i opšteg stanja pacijentkinje, želje za očuvanjem fertilne sposobnosti, intraoperativno određenog stadijuma bolesti i stoji u vezi sa objektivnim mogućnostima hirurškog tima i ustanove u kojoj se sprovodi lečenje.

Hirurški postupak kod karcinoma jajnika niskog malignog potencijala (borderline) obuhvata eksciziju tumora do u zdravo i/ili adnektomiju kada je tumor lokalizovan na jednoj strani i potrebno očuvanje fertilne sposobnosti. Ukoliko je završena reproduktivna funkcija i kada su promene lokalizovane na oba jajnika optimalan postupak podrazumeva histerektomiju sa obostranom adnektomijom sa ili bez omentektomije. Ukoliko se radi o uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. II-IV) osnovni hirurški postupak kod epitelijalnih karcinoma jajnika je abdominalna histerektomija sa obostranom adnektomijom i totalnom omentektomijom, lavažom ili aspiratom trbušne duplje za citološku analizu, uzimanje uzoraka peritoneuma, delimično ili kompletno uklanjanje pelvičnih i paraaortalnih limfnih čvorova<sup>134-138</sup>. Kod recidiva karcinoma jajnika princip hirurškog lečenja je kao i u lečenju primarnih karcinoma - maksimalna citoredukcija i primena druge linije hemioterapije. Uloga citoreduktivne hirurgije kod recidiva karcinoma jajnika još uvek nije jasno definisana. Kada se radi o lokalizovanom recidivu bez diseminacije po ostalim organima treba pristupiti hirurgiji, ukloniti tumorski recidiv u potpunosti ako je moguće i primeniti hemioterapiju<sup>139,140</sup>.

U zavisnosti od stadijuma bolesti, sprovedenog hirurškog postupka, histološke vrste i stepena diferentovanosti malignih ćelija kao i volumena zaostalog tumora ordinira se dopunska hemioterapija prema važećim protokolima<sup>141</sup>. Standardna hemioterapija za karcinom jajnika je kombinacija karboplatina / paklitaksel. Za platina rezistentne pacijentkinje (recidiv 6 meseci nakon hemioterapije sa paklitakselom i karboplatinom) standardna terapija je sa topotecanom ili pegilirani lipozomalni doksorubicin ili gemcitabin ili paklitaksel nedeljni, svi sa sličnom efikasnošću<sup>142-144</sup>. Upotreba bevacizumaba u toku i do 10 meseci posle karboplatina/paklitaksel hemioterapije produžava medijane preživljavanja bez napredovanja bolesti za oko 4 meseca kod pacijenata sa uznapredovalim karcinomom jajnika. Zato rezultati kombinovane primene bevacizumaba (avastina) sa standardnom hemioterapijom paklitakselom i karboplatinom daju novi i efikasan pravac u lečenju karcinoma jajnika<sup>145,146</sup>.



**Tabela 6. Petogodišnje preživljavanje po stadijumima epitelijalnog ovarijalnog karcinoma**



**Slika 8. Cystadenocarcinoma serosum ovarii FIGO St IV A  
high grade**

### 2. Ciljevi istraživanja

1. Utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti testa, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti konvencionalne i dopler sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika;
2. Utvrđivanje senzitivnosti, specifičnosti, tačnosti testa, pozitivne i negativne prediktivne vrednosti tumorskih markera CA125 i HE 4 u dijagnostici karcinoma jajnika;
3. Definisane grupe pacijentkinja sa visokim rizikom za postojanje karcinoma jajnika korišćenjem parametara kombinovanog ultrazvučnog pregleda i koncentracija primenjenih tumorskih markera u krvi u grupi žena sa tumorom jajnika;
4. Formiranje standardnog dijagnostičkog protokola ispitivanja tumora jajnika koji bi mogao da bude prihvaćen za dalju kliničku upotrebu u našoj sredini.



### 3. Hipoteze istraživanja

1. Postoje statistički značajne razlike sa stepenom pouzdanosti preko 80 % u dijagnostičnoj vrednosti konvencionalne i dopler sonografije i određivanja koncentracija tumorskih markera CA125 i HE4.
2. Na osnovu sprovedenog istraživanja moguće je sa stepenom pouzdanosti preko 90% izdvojiti parametre koji imaju najveći dijagnostički značaj u okviru pojedinih metoda, kao i metodu koja ima najveći dijagnostički značaj u preoperativnoj dijagnostici karcinoma jajnika odnosno razlikovanju benignih od malignih tumora jajnika.
3. Moguće je sa stepenom pouzdanosti preko 90% razdvojiti maligne od benignih tumora jajnika primenom tumorskih markera CA125 i HE4, konvencionalne i dopler sonografije.
4. Kombinovanom primenom endovaginalne i dopler sonografije, i određivanja koncentracije tumorskih markera CA125 i HE4 u krvi moguće je formirati standardni dijagnostički protokol ispitivanja tumora jajnika.

### 4. Naučna i društvena opravdanost istraživanja

Kod svake pete žene se tokom života pojavi potreba za isključivanjem prisustva karcinoma jajnika zbog pojave tumorozne promene u predelu jajnika i/ili jajovoda. Preoperativna procena prirode tumora jajnika omogućava izbor između konzervativnog i operativnog pristupa. Uspeh u lečenju karcinoma jajnika direktno zavisi od rano postavljene dijagnoze jer samo pacijentkinje u početnim stadijumima bolesti imaju šansu za izlečenjem. Primena pouzdanog i brzog dijagnostičkog postupka, koji obuhvata kombinovani transvaginalni ultrazvučni pregled, kolor i pulsni dopler uz određivanje tumorskih markera CA125 i HE4 omogućio bi pravovremenu dijagnostiku i rano lečenje karcinoma jajnika što bi značajno smanjilo ukupne troškove lečenja izostavljanjem drugih imidžing procedura. Korist od bolje dijagnostike i adekvatnog lečenja malignih tumora jajnika imaju oboleli i njihove porodice usled očekivane veće stope preživljavanja, kao i zdravstveni fondovi usled smanjenih troškova lečenja. Potreba za ovim istraživanjem postoji zbog različitog pristupa u dijagnostici tumora jajnika od strane ginekologa. U kliničkoj praksi do sada se koristila različita metodologija pregleda i različit način interpretacije nalaza i komunikacije među ginekolozima u toku opisivanju posmatranih promena pa čak i u okviru iste ustanove ( Doma Zdravlja, opšte bolnice, Klinike ili Instituta). Razvoj tehnologije i dijagnostičkih mogućnosti je impresivan i nameće potrebu njihove optimalne primene. Brojne validne studije dovele su do zaključaka o optimalnom korišćenju dostupnih dijagnostičkih metoda, ali je uloženi i značajan napor da se metodologija rada i način razmene informacija među ginekolozima približe i izjednače u različitim delovima sveta i na taj način u potpunosti stekne korist od tehnoloških inovacija. Kombinovanom primenom konvencionalne sonografije, doplera i tumorskih markera (CA 125 i HE4) moguće je brzo i precizno postavljanje dijagnoze tumora jajnika, uz moguće smanjenje ukupnih troškova lečenja i skraćivanje vremenskog perioda čekanja na operaciju zbog sprovođenja skupih dijagnostičkih postupaka (CT, MR, PET).

## 5. Materijal i metode

### 5.1. Uzorak

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna klinička studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo u Novom Sadu u periodu od 2012. do 2014. godine. Ispitivanje je obuhvatilo pacijentkinje koje su zbog različitih vrsta benignih i malignih tumora jajnika dolazile na pregled i operativno lečenje.

Sve pacijentkinje su hospitalizovane i posle predviđenog dijagnostičkog postupka i preoperativne pripreme u skladu sa opšteprihvaćenim protokolima operisane na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu ili na ginekološkom odeljenju Instituta za Onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Istraživanje je odobreno od strane etičke komisije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu i etičkog odbora Kliničkog Centra Vojvodine. Svim pacijentkinjama dato je detaljno i precizno usmeno i pismeno objašnjenje o cilju i značaju ispitivanja i planiranim dijagnostičkim postupcima i lečenju. Svoju saglasnost za dobrovoljno učestvovanje u istraživanju potvrdile su potpisom na pripremljeni obrazac.

#### 5.1.1. Kriterijumi za uključivanje ili isključivanje iz istraživanja

Kriterijumi za uključivanje u istraživanje bili su:

- Prisustvo tumora jajnika zbog koga je indikovano operativno lečenje;
- Uzrast pacijentkinja preko 18 godina;
- Prethodno stupanje u polne odnose;
- Potpisan informisani pristanak pacijentkinje.

Kriterijumi za isključivanje iz istraživanja bili su:

- Odluka pacijentkinje da više ne učestvuje u istraživanju;
- Patohistološki nalaz koji ukazuje da se nije radilo o tumoru jajnika već o tumoru druge lokalizacije.

### 5.1.2. Podela u grupe (selekcija pacijentkinja)

Na osnovu definitivnog patohistološkog nalaza formirane su 2 grupe ispitanica:

- Prva ili ispitivana grupa A obuhvata 79 žena sa histološki potvrđenim karcinomom jajnika: 55 sa invazivnim karcinomom jajnika i 24 pacijentkinje sa tumorima jajnika niskog malignog potencijala – borderline;
- U drugoj, kontrolnoj ili grupi B bilo je 159 pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika.

### 5.2. Metodologija istraživanja

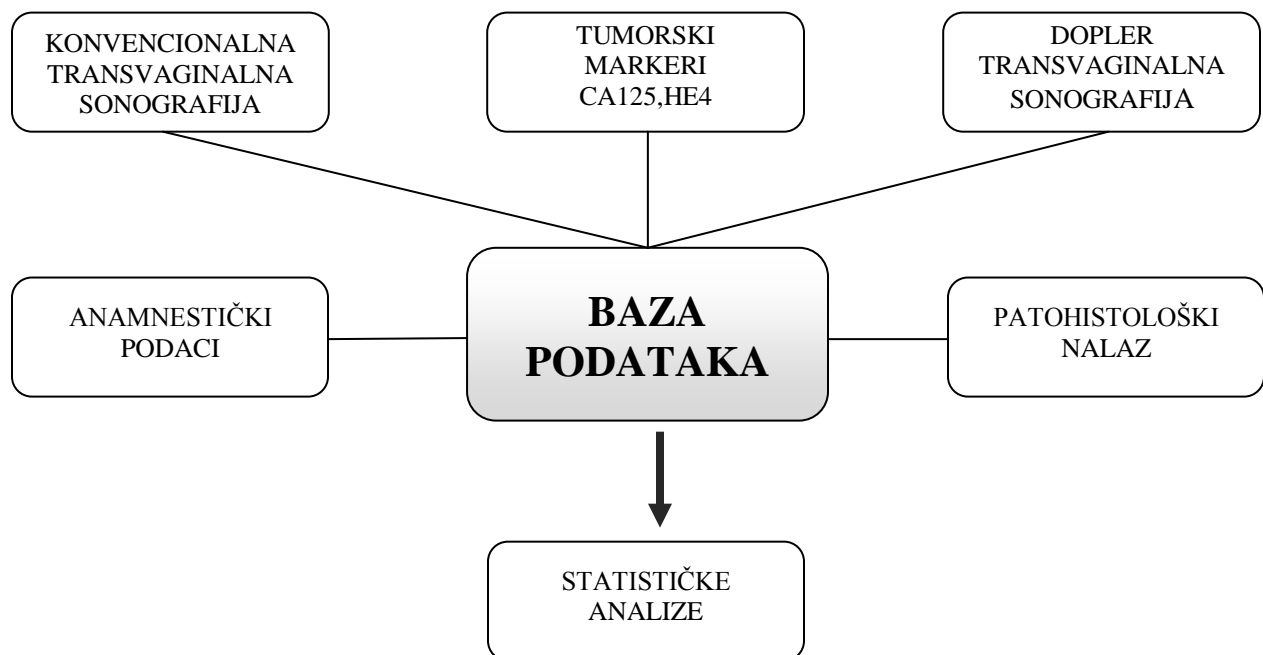


Figura 2. Dizajn istraživanja

Posle informisanog pristanka pacijentkinje i pismene saglasnosti (prilog) za uključivanje u istraživanje, svim pacijentkinjama se popunjava unapred koncipirani upitnik (prilog), koji se sastoji iz dva dela: opšti deo (opšte demografske karakteristike, lična i porodična anamneza) i specijalni deo (parametri konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije i naknadno vrednost tumorskih markera). Svim ispitanicama je uzeta detaljna anamneza, preoperativno

im je uzeta krv za određivanje koncentracije tumorskih markera CA125 i HE4 i urađen ultrazvučni pregled genitalnih organa (konvencionalna i dopler transvaginalna sonografija). Navedene dijagnostičke procedure u sklopu istraživanja su urađene od 1 do 3 dana pre operativnog lečenja. Ultrazvučne slike su snimljene za vreme pregleda i sačuvane u elektronskoj bazi podataka, bez mogućnosti naknadne izmene. Sve pacijentkinje su hospitalizovane i posle predviđenog dijagnostičkog postupka i preoperativne pripreme u skladu sa opšteprihvaćenim protokolima operisane ili na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu ili na ginekološkom odeljenju Instituta za Onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Hirurškim putem odstranjeni materijal je pregledan u Zavodu za patologiju Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu odnosno na Zavodu za patologiju Instituta za Onkologiju Vojvodine u Sremskoj Kamenici. Patohistološki pregled uzoraka tumorskog tkiva izvršen je svetlosnom mikroskopijom nakon konzervacije u 10 % puferisanom formalinu, kalupljenja u parafinske blokove, sečenja mikrotomom na 5 mikrona i bojenja standardnom hematoksilin-eozin tehnikom i imunohistohemijom.

Tumori su klasifikovani prema preporuci međunarodne federacije ginekologa akušera, tzv. FIGO klasifikacije<sup>77</sup>.

### 5.2.1. Parametri konvencionalne transvaginalne sonografije

Ultrazvučni pregledi primenom endovaginalne ultrazvučne sonde urađeni su na aparatu MEDISON SONOACE X 6, multifrekventnom transvaginalnom sondom (NEV 4-9 ES). Kod velikih tumora kao dopuna rađen je i pregled transabdominalnom sondom.

Izveštaj o pregledu sadrži podatke o:

1. Lokalizaciji promene na jednom ili oba jajnika (jednostrana ili obostrana);
2. Veličini tumora (najveće mere u tri perpendikularne ravni);
3. Morfološke karakteristike tumora jajnika (izgled tumora) : unilokularan, multilokularan, unilokularno solidan, multilokularno solidan, solidan;
4. Prisustvu pregrada (tzv. septuma) koje prolaze kroz šupljinu cističnog tumora: tanke-manje od 3 mm, debele - više od 3 mm, kompletne, inkompletne;
5. Prisustvo papilarnih izraštaja ili proliferacija koje polaze sa unutrašnje strane ciste.

Izveštaj sadrži njihov ukupan broj i veličinu najmanjeg i najvećeg izraštaja u 2 dimenzije (visina i širina baze);

6. Opis sadržaja tumora: anehogen, slabo ehogen, izgleda mutnog stakla, hemoragičan, mešovit;
7. Prisustvo slobodne tečnosti u Duglasovom špagu ili ascitesa;
8. Prisustvo akustičnih senki (artefakata) koje ometaju dobru vizualizaciju tumora jajnika <sup>114</sup>.

Patološki nalaz dobijen transvaginalnom sonografijom: prisustvo tri ili više sonografskih karakteristika koje ukazuju na malignitet. Morfološki elementi koji se detektuju transvaginalnom sonografijom a koji ukazuju na maligni potencijal jajnika su :

- veličina tumora (10 cm i više);
- obostrana lokalizacija tumora;
- prisustvo preko 50 % solidnih delova unutar tumora;
- prisustvo jedne ili više papilarnih proliferacija unutar tumora preko 3 mm;
- prisustvo jedne ili više septi unutar tumora debljine preko 3mm;
- slobodna tečnost u Douglasovom prostoru.

### 5.2.2. Parametri Dopler transvaginalne sonografije

1. Obojenim Doplerom- se prvo ceo tumor pregleda signalom kolor doplera (tzv. *vaskularna mapa*). Analizira se lokalizacija i izgled krvnih sudova i krvni protok kroz tumor. Lokalizacija krvnih sudova: centralna (u solidnim delovima tumora, pregradama i papilama), periferna (oko tumora), mešana ili da se konstatuje odsustvo protoka. Izgled krvnih sudova: uredno grananje ili postojanje haotičnog (nepravilnog) grananja (krvni sudovi nepravilnog izgleda, dilatiranih prostora, haotičnog međusobnog grananja, prisustva više arterio-venskih prespajanja - engl. shunt) ili se konstatuje odsustvo krvnih sudova.

Jačina obojenih signala, odnosno protok kroz krvne sudove tumora jajnika klasifikuje se u 4 grupe: I grupa - podrazumeva odsustvo protoka, II grupa - minimalni protok krvi samo u kapsuli tumora, III grupa- umereni protok i IV grupa - značajan protok kroz tumor, odnosno krvne sudove prisutne u zidu, pregradama i solidnim poljima tumora.

Patološki nalaz obojenog doplera: registrovanje krvnih sudova unutar solidnih delova tumora, unutar septi i papilarnih izraštaja. Postojanje haotičnog grananja krvnih sudova.

Kolor skor suspektan na malignitet  $\geq 5$ , vrednost kolor skora manje od 5 je suspektan nalaz za benigne tumore jajnika.

2. Pulsnim doplerom registruju se signali iz krvnih sudova u signifikantnim poljima (solidni delovi tumora, pregrade, papile, zidovi). Određuje se vrednost pulsatilnog indeksa (pulsatility index-PI), indeksa rezistencije (resistance index-RI) i maksimalne sistolne brzine (peak systolic velocity-PSV). U slučajevima gde je registrovano više od jednog krvnog suda u tumoru reprezentativnim se smatra onaj sa najnižom vrednošću indeksa rezistencije. Patološki nalaz pulsno-doplera :  $RI < 0,40$  ;  $PI < 1,0$  ;  $PSV > 40 \text{ cm / s}$

Sve ultrazvučne slike su snimljene za vreme pregleda i sačuvane u elektronskoj bazi podataka, bez mogućnosti naknadne izmene.

### 5.2.3. Određivanje tumorskih markera

Krv za analizu (serum) uzimana je u prepodnevnom satima, uz savet pacijentkinjama da ujutru pre uzimanja krvi ne puše i ne vrše veću fizičku aktivnost.

Uzimano je 8 ml venske krvi (periferna vena), koja je odmah centrifugirana na 1500/obrtaja u trajanju od 10 minuta. Svaki uzorak (serum) odmah je podeljen u dve Eppendorf epruvete i zamrznut na  $-70^{\circ} \text{C}$  do analize. Određivanje koncentracije tumorskih markera obavljeno je u Centru za laboratorijsku medicinu Kliničkog Centra Vojvodine u Novom Sadu na standardnom automatizovanom analitičkom sistemu Elecsys 2010 firme Roche primenom elektrohemiluminiscentne i enzimimunoesej metode.

Referentne vrednosti za tumorske markere iznose:

CA125 : do 35 U / ml, HE4 : do 70 pmola / l ;

Izračunat je i Roma index (algoritam za procenu rizika ovarijalnog karcinoma) kao dodatni parametar (nije bio naveden u prijavi doktorske teze).

$$\text{ROMA} [\%] = \exp(\text{PI}) / [1 + \exp(\text{PI})] \times 100$$

Za premenopauzalne pacijentkinje  $\text{PI} = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN}[\text{CA125}]$

Za postmenopauzalne pacijentkinje  $\text{PI} = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN}[\text{CA125}]$

Referentne vrednosti za Roma index:

Za premenopauzalne pacijentkinje- nizak rizik  $< 11,4\%$ ,

povišen rizik  $\geq 11,4\%$

Za postmenopauzalne pacijentkinje- nizak rizik  $< 29,9\%$

povišen rizik  $\geq 29,9\%$

### **5.3. STATISTIČKA OBRADA I PREZENTACIJA PODATAKA**

Nakon sistematizacije i kategorizacije podataka u formiranoj bazi u programu EXCEL for Windows izvršena je statistička obrada podataka programskim paketom IBM SPSS 20 Statistics. Prikupljeni podaci su obrađeni standardnim deskriptivnim metodama. Određena je prosečna vrednost, standardna devijacija (SD), minimalna (Min) i maksimalna (Max) vrednost, frekvencija pojavljivanja i pripadajućim procentima (N i %) u zavisnosti od varijabli. Kontinuirane vrednosti su predstavljene pomoću pravougaonih grafikona sa medijanom i interkvartalnim rasponom. Poređenje vrednosti između dve grupe je urađeno Studentovim t-testom, ili Man-Vitnjevim U testom u zavisnosti od distribucije podataka. Kategoričke varijable su poređene Hi-kvadrat testom i Fišerovim tačnim testom. Statistički značajna vrednost je  $p < 0,05$ . Procena diskriminacije između benignih i malignih tumora jajnika vršena je pomoću karakteristične krive (Area under the receive-AUC), izračunata je osetljivost i specifičnost, pozitivna i negativna prediktivna vrednost, kao i tačnost testa. Jačina povezanosti potencijalnih prediktorskih varijabli za pojavu malignih obojenja jajnika analizirana je i opisana univarijatom logističkom regresijom. Za izvođenje modela predviđanja primenjena je multivarijatna logistička regresija. Značajne ( $p < 0,05$ ) prediktorske varijable su uključene u početni model multivarijatne logističke regresije i zadržane su one čiji je koeficijent (Wald) veći od 1,0. Korištena je metoda eliminacije (brisanje najmanje značajnih faktora) do konačnog modela gde su zadržani faktori rizika sa  $p < 0,05$ . Podaci su predstavljeni tabelarno i grafički.



## 6. Rezultati istraživanja

### 6.1. Demografske karakteristike ispitanica

Istraživanjem je ispitano 238 pacijentkinja od kojih je 79 (33,2 %) bilo sa malignim tumorom, a 159 (66,8 %) sa benignim tumorom jajnika, patohistološki verifikovanim. Dvadeset četiri tumora niskog malignog potencijala su pridruženi ispitivanoj grupi karcinoma. Tumori su klasifikovani prema FIGO klasifikaciji <sup>77</sup>.

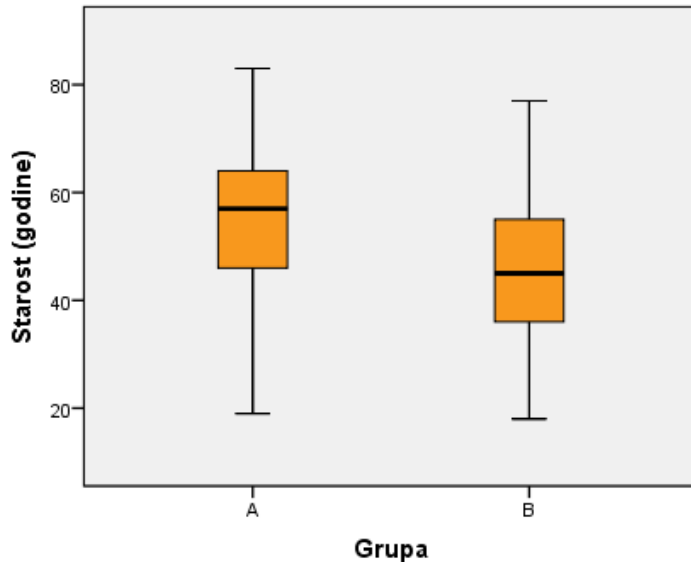
Prosečna starost ispitanica u ukupnom uzorku i po ispitivanim grupama je predstavljena u tabeli 7, a raspodela godina života na slici 9.

**Tabela 7. Deskriptivna statistika za godine života u trenutku ispitivanja u odnosu na ispitivane grupe i ukupan uzorak**

	$\bar{X}$	SD	Min	Max	Sk	Ku
Grupa A (N = 79)	54,85***	14,73	19	83	-0,411	0,059
Grupa B (N = 159)	45,59	13,38	18	77	0,129	-0,38
Ukupno (N = 238)	48,66	14,34	18	83	0,009	-0,463

<sup>†</sup>t-test; p<0,001

U ukupnom uzorku (238 ispitanica) starost pacijentkinja se kretala u rasponu od 18 do 83 godine. Pacijentkinje sa malignim tumorima jajnika su u proseku bili stare  $54,85 \pm 14,73$  godina, a sa benignim tumorima jajnika  $45,59 \pm 13,38$  godina. Rezultati t-testa su pokazali da su pacijentkinje sa malignim tumorima jajnika statistički značajno starije ( $t=4,912$ ;  $p=0,000$ ) od pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika. U grupi pacijentkinja sa malignim tumorima jajnika vrednosti skjunisa ukazuje da je raspodela negativno asimetrična, što znači da je bilo više pacijentkinja starijih od proseka godina, dok je nešto više pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika bilo mlađe od prosečne godine života (Tabela 7).



**Slika 9. Raspodela godina života u trenutku ispitivanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika (Grupa A) i pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika (Grupa B)**

Sa slike 9 uočava se različita raspodela godina života ispitivanih grupa. U grupi A medijana je 57 godina a interkvartalni raspon je bio 18 (46 - 64) godina, što ukazuje da je jedna četvrtina obolelih pacijentkinja od malignih tumora jajnika bila starija od 64 godine, ali i da je jedna četvrtina bila mlađa od 46 godina. U grupi B medijana je manja za 12 godina, odnosno 45 godina sa interkvartalnim rasponom od 19 (36-55) godina, odnosno 25 % ispitanica sa benignim tumorom jajnika je bila starosti od 18 do 36 godina.

Frekvencija porođaja i korisnica oralne hormonske kontracepcije (OHKC), prosek broja porođaja, abortusa i meseci dojenja po grupama i u ukupnom uzorku predstavljani su u tabeli 8.

**Tabela 8. Frekvencija porođaja, abortusa i korisnica oralne hormonske kontracepcije (OHKC) (n (%)), prosek broja porođaja, i meseci dojenja po grupama i u ukupnom uzorku (Prosek (SD))**

	Grupa A (N=79)	Grupa B (N=159)	Ukupno (N=238)	Značajnost ‡
Porođaj (DA) <sup>‡</sup>	47 (59,5)	100 (62,9)	147 (61,8)	ns
Broj porođaja <sup>†</sup>	1,94 (0,87)	1,88 (0,76)	1,91 (0,80)	ns
Dojenje (meseci) <sup>†</sup>	9,70 (7,18)	10,02 (5,60)	9,92 (6,2)	ns
Abortus <sup>‡</sup>	43(54,4)	61(38,4)	104 (43,7)	***
Korisnice OHKC	2 (2,5)	5 (3,1)	7 (2,9)	

‡  $\chi^2$  – test između grupa; † Man-Vitnjev U test; ns- nema statističke značajnosti

Veći je broj pacijentkinja koje su se porađale od onih koje nisu, ali je statistički značajna razlika bila samo u grupi B ( $\chi^2=10,572$ ;  $df=1$ ;  $p=0,001$ ). Broj porođaja je bio u proseku oko 2 u obe grupe. U ukupnom uzorku 104 (43,7 %) pacijentkinje su imale jedan ili više abortusa. U grupi A su 43 (54,4 %) pacijentkinje imale abortus, dok u grupi B 61 (38,4 %). U grupi pacijentkinja koje su imale karcinom jajnika bilo je statistički značajno više onih koje su imale abortus nego u grupi pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika ( $\chi^2 = 4,903$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,027$ ). Samo 7/238 (2,9 %) ispitanica je uzimalo kontracepciju. U grupi A su bile dve (2,5 %) ispitanice, a u grupi B je bilo pet (3,1 %). Uzimanje kontracepcije se kretalo od 1 do 27 godina. U ukupnom uzorku 89/238 (37,4 %) ispitanica je dojilo decu u interval od 1 do 36 meseci. U proseku su ispitanice dojile decu oko 10 meseci (Tabela 8).

## 6.2. Zastupljenost pozitivne lične i porodične anamneze kod ispitanica

U ukupnom uzorku pozitivnu ličnu anamnezu su imale tri ispitanice. U grupi A jedna (1,3 %) ispitanica je imala karcinom dojke, a u grupi B karcinom dojke su imale dve (1,3 %) ispitanice. Sa pozitivnom porodičnom anamnezom je bilo pet ispitanica u ukupnom uzorku. U grupi A su bile tri (3,8 %) ispitanice koje su imale pozitivnu porodičnu anamnezu. Kod jedne je baka imala karcinom jajnika, kod druge je tetka imala karcinom jajnika i kod treće ispitanice tetka karcinom jajnika i creva. U grupi B dve ispitanice (1,3 %) su bile sa pozitivnom porodičnom

anamnezom. Kod jedne pacijentkinje sestra je imala karcinom jajnika, a kod druge baka karcinom sluznice materice.

### 6.3. Analiza menarhe u ukupnom uzorku

Rezultati deskriptivne statistike za vrednosti menarhe po grupama i u ukupnom uzorku prikazani su u tabeli 9.

**Tabela 9. Deskriptivna statistika menarhe po grupama i u ukupnom uzorku**

	Prosek <sup>‡</sup>	SD	Medijana	SE	Min	Max
Grupa A	13,81 <sup>#</sup>	1,46	14,00	0,16	9	17
Grupa B	13,25	1,28	13,00	0,10	10	16
Ukupno	13,44	1,36	13,00	0,10	9	17

<sup>‡</sup> t-test; <sup>#</sup>p<0,01

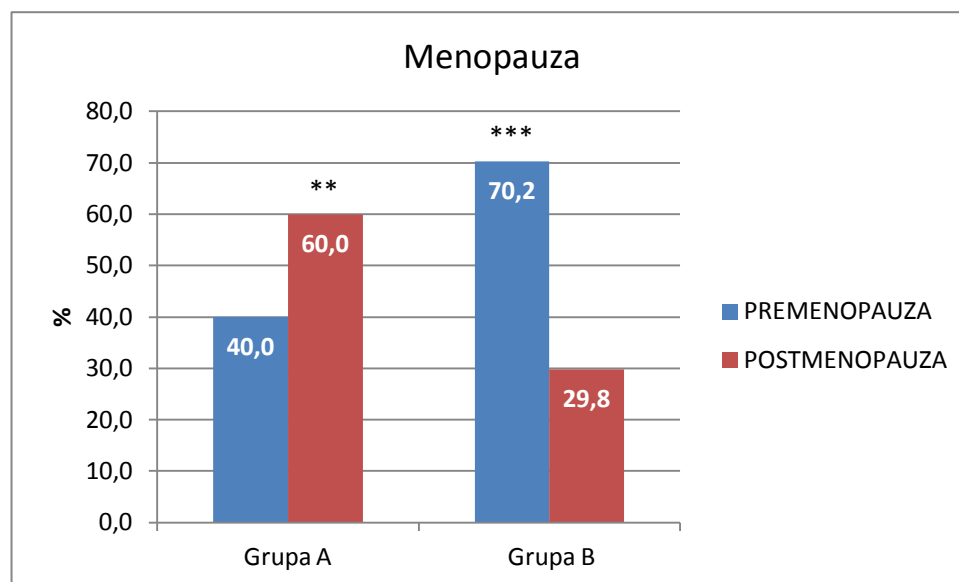
Menarha se u ukupnom uzorku kretala u intervalu od 9 do 17 godina i u proseku se javljala sa  $13,44 \pm 1,36$  godina. U grupi A menarha se javila sa  $13,81 \pm 1,46$  godina, a u grupi B statistički značajno ranije sa  $13,25 \pm 1,28$  godina ( $t=3,027$ ;  $p=0,003$ ). U grupi B medijana menarhe je bila godinu dana kasnije od vrednosti medijane u grupi A (Tabela 9).

### 6.4. Analiza menopauze kod ispitanica

U ukupnom uzorku je bilo statistički značajno ( $\chi^2 = 8,134$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,004$ ) više ispitanica koje su u premenopauzi 141 (59,2 %) od onih koje su u postmenopauzi 97 (40,8 %). U zavisnosti od menopauze pacijentkinje su statistički značajno različito obolevale od malignih ili benignih tumora jajnika ( $\chi^2 = 14,526$ ;  $df = 1$ ;  $p=0,000$ ).

Premenopauzalnih pacijentkinja iz grupe B je 112, a 29 iz grupe A. U postmenopauzi je bilo 97 ispitanica, od čega je 50 pripadalo grupi A, a 47 grupi B.

Procenat ispitanica po grupama u odnosu na menopauzalni status prikazan je na slici 10.



**Slika 10. Procenat ispitanica u premenopauzi i postmenopauzi u ispitivanim grupama**

HI-kvadrat test unutar grupa pokazuje statistički značajno više (60 %) ispitanica koje su u postmenopauzi u grupi A ( $\chi^2 = 5,582$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,018$ ) i statistički značajno manje (29,8%) u grupi B ( $\chi^2 = 26,572$ ;  $df = 1$ ;  $p = 0,000$ ) (Slika 10).

Sa tabele 10. se uočava da je menopauza u proseku u grupi A nastupala sa  $49,64 \pm 3,65$  godina, a u grupi B nešto ranija  $49,00 \pm 4,18$  godina. Menopauza je nastupala u intervalu od 40 do 57 godina u ispitivanom uzorku.

**Tabela 10. Deskriptivna statistika menopauze po grupama i u ukupnom uzorku**

	Grupa A	Grupa B	Ukupno	Značajnost <sup>‡</sup>
Prosek	49,64	49,00	49,31	ns
SD	3,65	4,18	3,92	
Min	43	40	40	
Max	57	57	57	

<sup>‡</sup> t-test; ns-nema statistički značajnih razlika

### 6.5. Zastupljenost stadijuma bolesti u ispitivanoj grupi

U tabeli 11. je predstavljen broj i procenat ispitanica koje su obolele od karcinoma jajnika u odnosu na stadijum bolesti, a u tabeli 12 broj i procenat ispitanica bez pacijentkinja sa border line tumorima.

**Tabela 11. Broj i procenat ispitanica koje su obolele od malignih tumora jajnika u odnosu na stadijum bolesti**

	Broj	Procenat	Kumulativni procenat
IA	30	38,0	38,0
IB	1	1,3	39,2
IC2	5	6,3	45,6
IC3	3	3,8	49,4
IIA	4	5,1	54,4
IIB	7	8,9	63,3
IIIA1i	1	1,3	64,6
IIIA2	3	3,8	68,4
IIIB	1	1,3	69,6
IIIC	17	21,5	91,1
IVA	7	8,9	100,0
Ukupno	79	100,0	

U prvom stadijumu karcinoma jajnika je bilo 39/79 (49,4 %) ispitanica, najveći broj ispitanica 30 (38 %) je imalo IA stadijum karcinoma jajnika. Od uznapredovalih stadijuma (II-IV) najčešće zastupljen je bio III stadijum sa 22/79 (27,8 %), odnosno IIIC 17/79 (21,5 %). Kada se iz analize isključe 24 (30,4 %) ispitanice koje su imale border line tumore, uočava se smanjenje ispitanica iz podgrupe IA za 24,1 %, odnosno broj ispitanica u prvom stadijumu je smanjen za 18,5 % (Tabele 11 i 12).

**Tabela 12. Broj i procenat ispitanica koje su obolele od karcinoma jajnika u odnosu na stadijum bolesti bez pacijentkinja sa border line tumorima**

	Broj	Procenat	Validni procenat	Kumulativni procenat
IA	11	13,9	20,0	20,0
IC2	4	5,1	7,3	27,3
IC3	2	2,5	3,6	30,9
IIA	4	5,1	7,3	38,2
IIB	6	7,6	10,9	49,1
IIIA1i	1	1,3	1,8	50,9
IIIA2	2	2,5	3,6	54,5
IIIB	1	1,3	1,8	56,4
IIIC	17	21,5	30,9	87,3
IVA	7	8,9	12,7	100,0
Ukupno	55	69,6	100,0	
Border line	24	30,4		
Ukupno u grupi A	79	100,0		

Najveći procenat ispitanica iz grupe A je pripadao stadijumu IIIC (21,5 %), a po jedna ispitanica stadijum IIIA i IIIB. Frekvencija patohistoloških tipova karcinoma jajnika prema FIGO klasifikaciji data je u tabeli 13.

**Tabela 13. Frekvencija PH tipova karcinoma jajnika prema FIGO klasifikaciji**

	I	II	III	IV	Ukupno
Serozni high grade	8	5	14	6	33
Serozni low grade	2				2
Mucinozni cystadenocarcinom	1	2	1	1	5
Endometrioidni cystadenoca	2	3	3		8
Clear cell cystadenoca	2		1		3
Nediferent.i neklasifikov.	2		2		4
Borderline	22	1	1		24
Ukupno	39	11	22	7	79
Ukupno bez Border line	17	10	21	7	55

Najzastupljeniji u I stadijumu su bili border line tumori- kod 22 ispitanice (55 %), dok je u ostalim fazama najzastupljeniji bio serozni high grade cystadenokarcinom, koji se u drugom stadijumu javio kod 5 od 11 ispitanica, u III stadijumu je bio zastupljen kod 14 od 22 ispitanice i u IV stadijumu kod svih 6 ispitanica. Posle isključivanja ispitanica sa Border line tumorima uočava se najveća zastupljenost seroznog high grade cystadenokarcinoma (Tabela 13).

U tabeli 14 predstavljena je frekvencija tipova benignih tumora jajnika.

**Tabela 14. Frekvencija tipova benignih tumora jajnika**

Vrsta tumora	Broj	Procenat
Serozni cystadenom	15	9,4
Mucinozni cystadenom	22	13,8
Simplex cystis ovarii	34	21,4
Endometrioma ovarii	33	20,8
Fibroma	14	8,8
Cystis dermoidalis	43	27,0
Ostalo	9	5,7

Najčešće zastupljen benigni tumor jajnika bio je Cystis dermoidalis- kod 43/159 (27 %) ispitanica, a kod 9 ispitanica je bila neka druga vrsta benignih tumora jajnika (Tabela 5).

Po dva tipa benignih tumora je imalo 11 pacijentkinja.

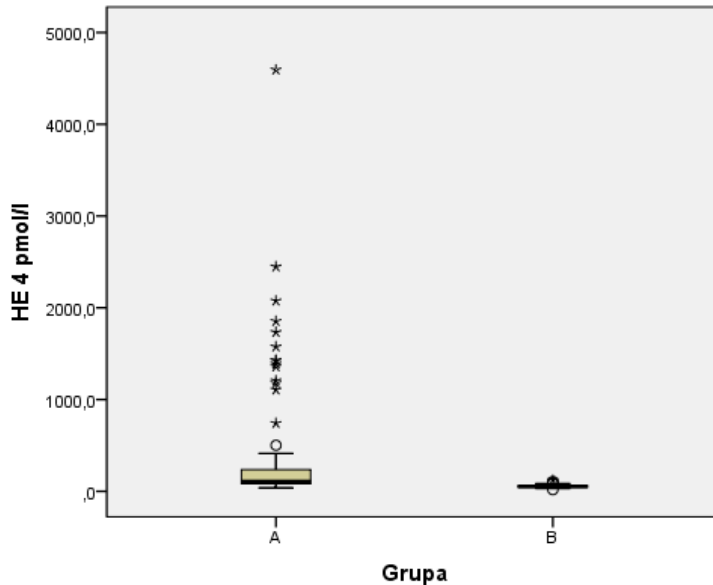
## **6.6. Analiza vrednosti tumorskih markera u ispitivanoj i kontrolnoj grupi**

Od tumorskih markera u ovom istraživanju ispitivani su HE4 i CA 125. Dodatno je analiziran i Roma index.

### **6.6.1. Tumorski marker HE4**

Raspodela vrednosti tumorskog markera HE 4 po ispitivanim grupama predstavljena je na slici 11, a u odnosu na menopauzalni status na slici 12.



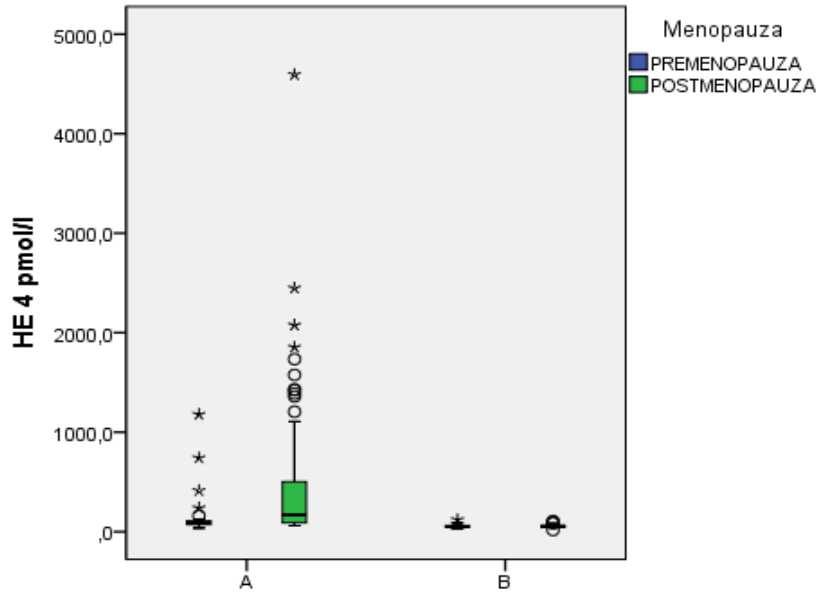


**Slika 11. Raspodela vrednosti tumorskog markera HE 4 po ispitivanim grupama**

Medijana vrednosti tumorskog markera HE4 u grupi A je 109,3, a u grupi B 52,69. Interkvartalni raspon u grupi A je bio 157,9 (81-238,9), a u grupi B 15,5 (43,8-61,3). Četvrtina ispitanica iz grupe A je imala vrednosti markera HE4 do 81 pmol/l, a jedna četvrtina preko 238,9 pmol/l. U grupi B četvrtina ispitanica ima vrednosti preko 61,3 pmol/l. Rezultati Man-Vitnijevog U testa su pokazali statistički značajno veće vrednosti tumorskog markera HE4 u grupi A u odnosu na vrednosti u grupi B ( $Z = -10,873$ ;  $p = 0,000$ ) (Slika 11).

Sa slike 12 se uočavaju ekstremno visoke vrednosti tumorskog markera HE4 u grupi A posebno u postmenopauzi. Medijana u premenopauzi u grupi A je iznosila 81 pmol/l, a interkvartalni raspon je bio 35,3 (63,60-98,35) pmol/l, a u postmenopauzi medijana je bila znatno viša 168,80 pmol/l sa interkvartalnim rasponom 557,5 (97,32-501,60) pmol/l.

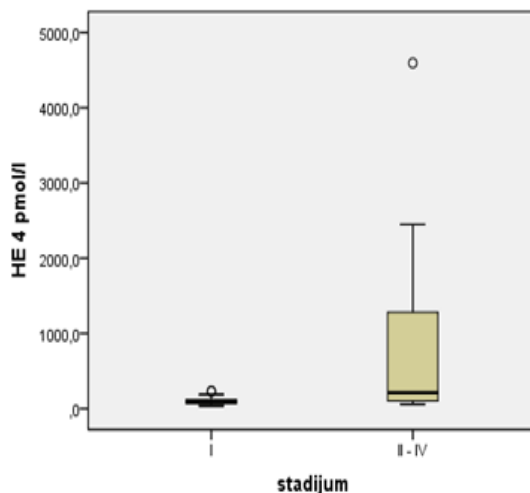
U grupi B nije bilo značajnih razlika između premenopauzalnih i postmenopauzalnih vrednosti. Medijana vrednosti HE4 kod ispitanica u premenopauzi je iznosila 52,875 pmol/l, a u postmenopauzi 57,79 pmol/l. Interkvartalni raspon u premenopauzi je bio 22,4 (42,57-64,91) pmol/l, a u postmenopauzi 28 (48,91-75,52) pmol/l. Raspodela je bila pozitivno asimetrična u obe grupe i podgrupama.



**Slika 12. Raspodela koncentracija tumorskog markera HE 4 po ispitivanim grupama u odnosu na menopauzalni status**

U daljoj analizi ispitanice sa karcinomom jajnika (grupa A) su podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu su činile ispitanice sa početnim stadijumom I (N=39), a drugu grupu su činile ispitanice sa stadijumom od II-IV (N=40).

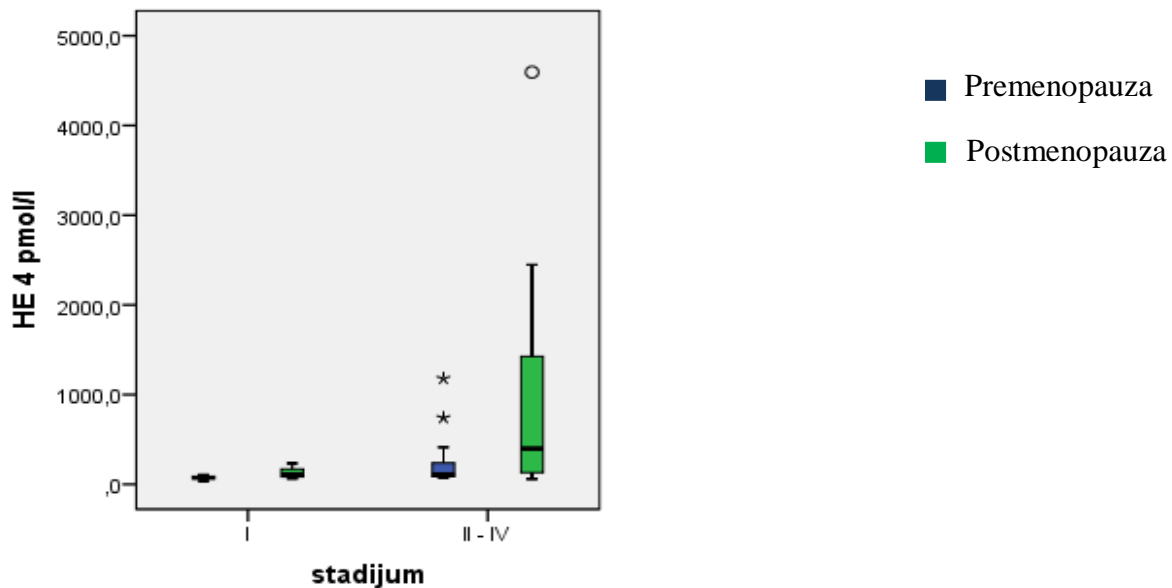
Raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 u odnosu na početni i uznapredovale stadijume karcinoma jajnika predstavljena je na slici 13.



**Slika 13. Raspodela vrednosti tumorskog markera HE 4 u odnosu na početni i uznapredovale stadijume karcinoma jajnika**

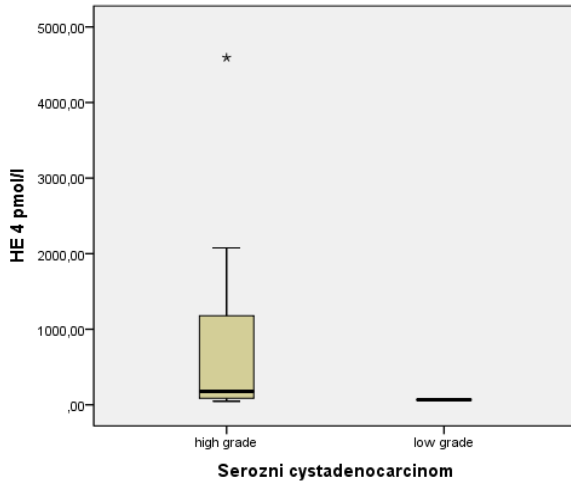
U prvom stadijumu karcinoma jajnika medijana HE4 je bila 90 pmol/l sa interkvartalnim rasponom od 57,61 (70,39-128), odnosno 25% pacijentkinja je imalo vrednosti HE 4 do 70,39, a 25% vrednosti preko 128. U kasnijim stadijumima (II-IV) medijana je bila 212,40 pmol/l sa interkvartalnim rasponom 1236,68 (84,07-1320,75), odnosno 25% pacijentkinja je imalo vrednosti HE4 do 84,07 a 25% preko 1320,75. Uočena je pozitivna raspodela tumorskog markera HE4 kod ispitanica u prvom stadijumu bolesti i ispitanica koje su bile u uznapredovalim stadijumima bolesti(slika 13).

Raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 u premenopauzi i postmenopauzi u odnosu na početni i uznapredovali stadijum karcinoma jajnika data je na slici 14.



**Slika 14. Raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 u premenopauzi i postmenopauzi u odnosu na početni i uznapredovale stadijume karcinoma jajnika**

Rezultati Man-Vitnjevog U testa su pokazali statistički značajno veće vrednosti tumorskog markera HE4 ( $Z = -3,765$ ;  $p = 0,000$ ) za premenopauzu i postmenopauzu, kod ispitanica u uznapredovalim stadijumima karcinoma jajnika (II-IV) u odnosu na ispitanice u I stadijumu karcinoma jajnika (slika 14.).

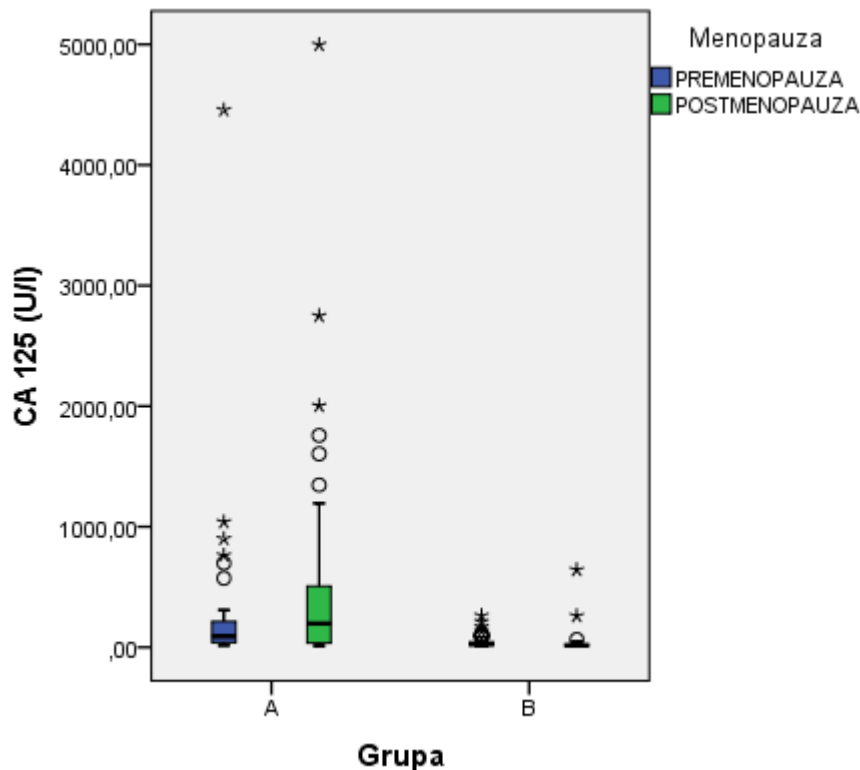


**Slika 15. Raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 kod pacijentkinja sa low i high grade seroznim cistadenokarcinomom**

Kod ispitanica sa high grade seroznim cistadenokarcinomom uočava se znatna pozitivna asimetrija vrednosti tumorskog markera HE4. Medijana je iznosila 177,20 pmol/l a interkvartalni raspon 1185,3 (83,7-1269). Vrednosti HE 4 kod ispitanica sa low grade seroznim cistadenokarcinomom su bile 73,4 i 61,7 pmol/l, odnosno srednja vrednost je iznosila 67,58 pmol/l.

### 6.6.2. Tumorski marker CA125

Raspodela koncentracije tumorskog markera CA 125 po ispitivanim grupama u odnosu na menopauzalni status je predstavljena na slici 16.

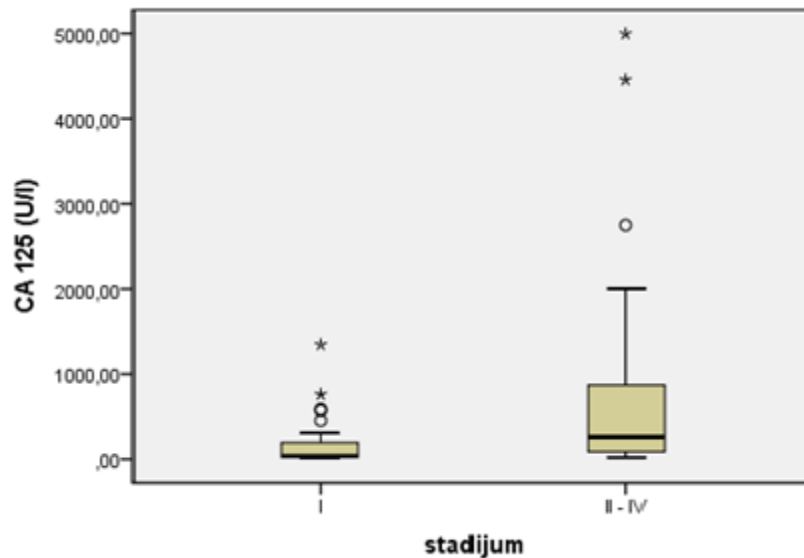


**Slika 16. Raspodela koncentracije tumorskog markera CA 125 po ispitivanim grupama u odnosu na menopauzalni status**

Raspodela vrednosti tumorskog markera CA 125 je bila pozitivno asimetrična u obe ispitivane grupe i obe menopauzalne podgrupe. U grupi A medijana u premenopauzi je bila 90,7 U/I sa interkvartalnim rasponom 223,74 U/I (40,03-214,10 U/I), što ukazuje na to da je jedna četvrtina ispitanica imala vrednosti tumorskog markera CA 125 do 40,03 U/I, a jedna četvrtina preko 214,10 U/I. U postmenopauzi medijana ispitanica sa malignim tumorima markera je bila 198,20 U/I sa interkvartalnim rasponom 492,78 U/I (29,22-507,60). U grupi B medijana tumorskog markera CA 125 premenopauzalnih ispitanica je iznosila 27,41 U/I, a interkvartalni raspon je bio 35,52 U/I (15,50-50,38 U/I), dok je u podgrupi postmenopauzalnih ispitanica medijana CA 125 bila 15,37 U/I, a interkvartalni raspon 18,45 U/I (9,95-26,59 U/I) (Slika 16).

U daljoj analizi ispitanice sa karcinomom jajnika (grupa A) su podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu su činile ispitanice sa početnim stadijumom I (N=39), a drugu grupu su činile ispitanice sa uznapredovalim stadijumima bolesti (II-IV) (N=40).

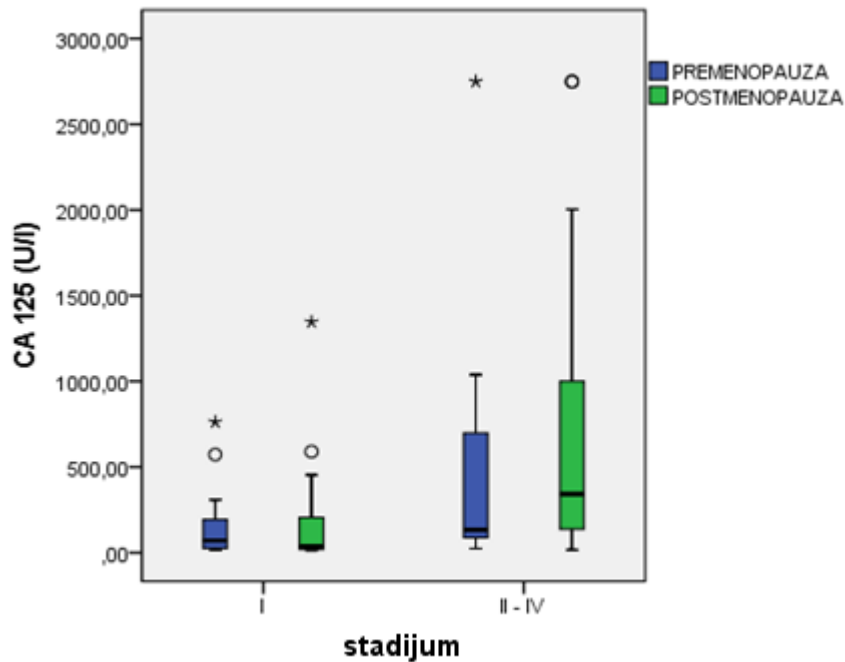
Raspodela vrednosti tumorskog markera CA 125 u odnosu na početni i uznapredovali stadijum bolesti predstavljena je na slici 17.



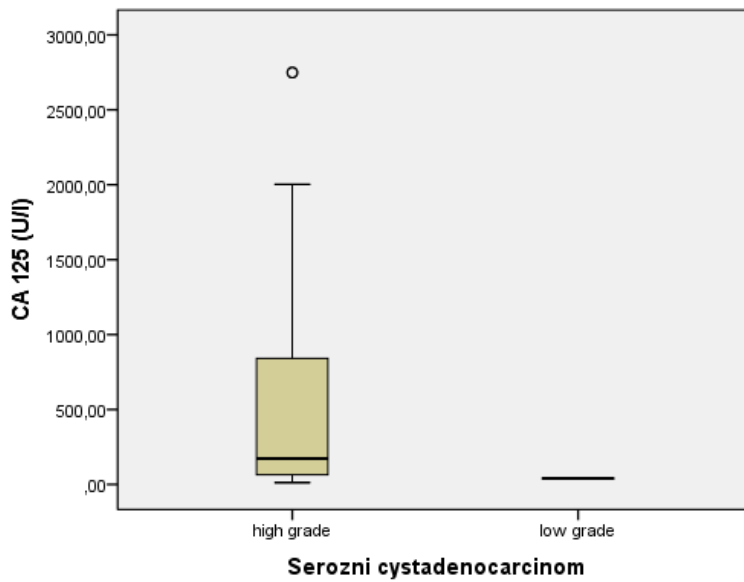
**Slika 17. Raspodela vrednosti tumorskog markera CA125 u odnosu na početni i uznapredovali stadijum karcinoma jajnika**

Medijana vrednosti CA 125, kod ispitanica koje su bili u početnom stadijumu karcinoma jajnika je iznosila 36,08 U/I sa interkvartalnim rasponom 193,64 (20,46-214,10), što ukazuje na to da je jedna četvrtina ispitanica imala vrednosti tumorskog markera CA 125 do 20,46 U/I, a jedna četvrtina preko 214,10 U/I. U kasnijim fazama medijana je bila 261,65 sa interkvartalnim rasponom 796,55 (88,87-885,42), odnosno do 88,87 U/I je imala jedna četvrtina ispitanica, a preko 885,42 U/I je imala jedna četvrtina. Uočena je pozitivna raspodela markera CA 125 ispitanica u početnom stadijumu i ispitanica koje su bile u uznapredovalim stadijumima (Slika 17).

Rezultati Man-Vitnijevog U testa su pokazali statistički značajno veće vrednosti tumorskog markera CA 125 ( $Z = -3,996$ ;  $p = 0,000$ ) za premenopauzu i postmenopauzu, kod ispitanica u uznapređovalim stadijumima bolesti u odnosu na ispitanice u I stadijumu bolesti (II-IV)-slika 18.



**Slika 18. Raspodela vrednosti tumorskih markera CA125 u premenopauzi i postmenopauzi u odnosu na početni i uznapređovali stadijum karcinoma jajnika**



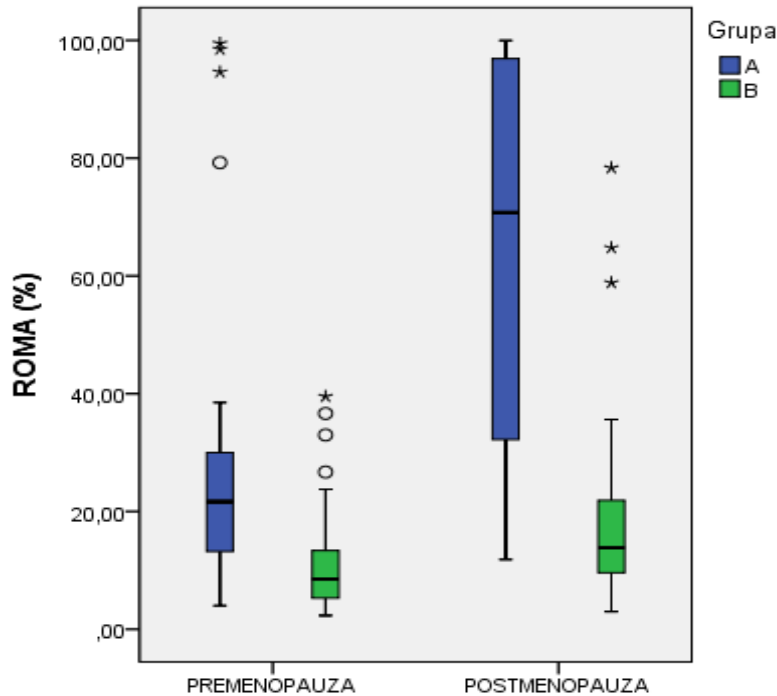
**Slika 19. Raspodela vrednosti tumorskog markera CA125 kod pacijentkinja sa low i high grade seroznim cistadenokarcinomom**

Vrednosti tumorskog markera CA125 kod ispitanica sa low grade seroznim cistadenokarcinomom su bile 36,08 i 43,30 U/l, odnosno srednja vrednost je bila 39,69 U/l. Kod ispitanica sa high grade seroznim cistadenokarcinomom medijana je bila 173,30 U/l sa interkvartalnim rasponom od 818,67 (52,18-870,85)-slika 19.



### 6.6.3. Roma index

Raspodela Roma indexa po ispitivanim grupama predstavljena je na slici 20.

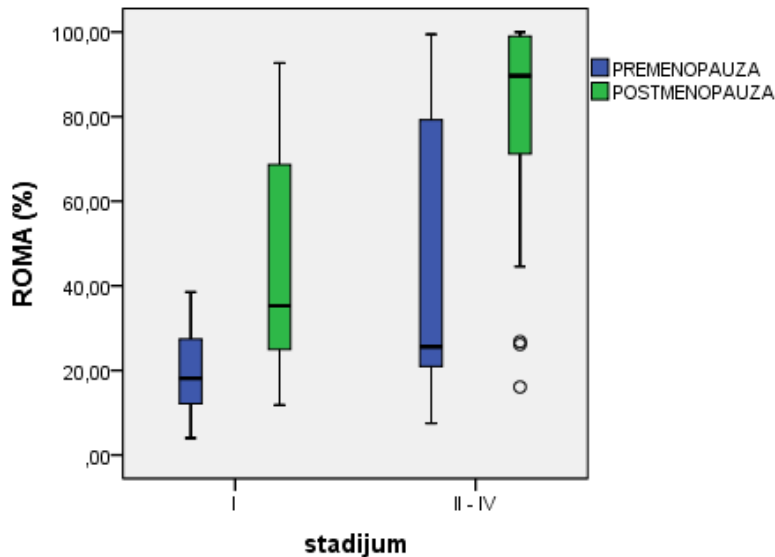


Slika 20. Raspodela Roma indeksa po ispitivanim grupama

Sa slike 20 se uočava različita raspodela procenta indeksa Roma kod ispitanica u premenopauzi i u postmenopauzi. Vrednost medijane Roma indexa kod ispitanica sa karcinomom jajnika bila je 21,66% sa interkvartalnim rasponom 17,44% (13,22-29,98%) kod premenopauzalnih, a 70,75% sa interkvartalnim rasponom 66,28% (32,21-96,90%). Ovo znači da je 25% ispitanica u premenopauzi imalo vrednost Roma indexa do 13,22%, a 25% preko 29,98%, dok je u postmenopauzi do 25. percentila vrednost Roma indexa bila do 32,21%, a od 75. percentile 96,90%. Kod ispitanica sa benignim tumorima jajnika medijana u premenopauzalnih je bila 8,51%, a interkvartalni raspon 8,07% (5,31-13,36%), a u postmenopauzalnih 13,86% sa interkvartalnim rasponom 12,71% (9,60-21,87%).

U daljoj analizi ispitanice sa karcinomom jajnika (grupa A) su podeljene u dve podgrupe. Prvu podgrupu su činile ispitanice sa početnim stadijumom (stadijum I) (N=39), a drugu grupu su činile ispitanice sa uznapredovalim stadijumima (stadijum II-IV) (N=40).

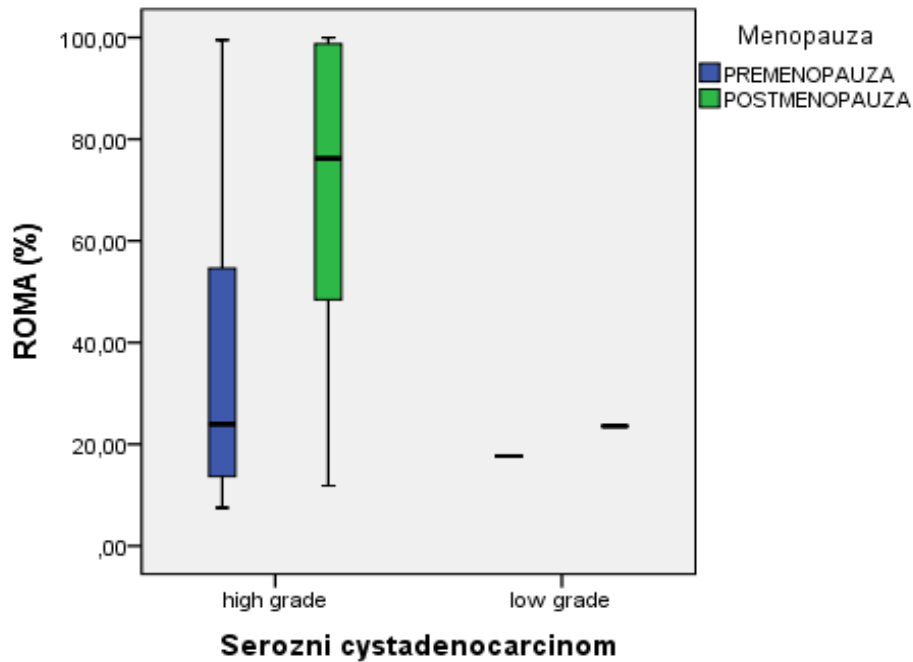
Raspodela vrednosti Roma indexa u odnosu na početni i uznapredovali stadijum karcinoma jajnika predstavljena je na slici 21.



**Slika 21. Raspodela vrednosti Roma indexa u odnosu na početni i uznapredovali stadijum karcinoma jajnika**

Sa slike 21. se uočava razlika u raspodeli vrednosti indeksa Roma indexa u početnom stadijumu i ispitanica koje su bile u uznapredovalim stadijumima karcinoma jajnika u premenopauzi i u postmenopauzi. U premenopauzi u prvom stadijumu medijana indeksa ROMA je bila 18,14%, a u uznapredovalim stadijumima (II-III) medijana je iznosila 26,6%. U postmenopauzi medijana u prvom stadijumu je iznosila 35,3%, a u uznapredovalim stadijumima 89,67%.

Rezultati Man-Vitnijevo U testa su pokazali statistički značajno veće vrednosti indeksa Roma ( $Z = -2,017$ ;  $p = 0,044$  i  $Z = -3,961$ ;  $p = 0,000$ ) za premenopauzu i postmenopauzu kod ispitanica u I stadijumu bolesti u odnosu na ispitanice u uznapredovalim stadijumima bolesti (II-IV)-slika 21.



**Slika 22. Raspodela vrednosti Roma indexa kod pacijentkinja sa low i high grade seroznim cistadenokarcinomom**

Kod 33 ispitanice koje su imale high grade serozni cystadenokarcinom medijana indeksa Roma u premenopauzi je iznosila 23,95, sa interkvartalnim rasponom 53,48 (13,44-66,92), a u postmenopauzi 76,23 gde je interkvartalni raspon iznosio 56,89 (41,98-98,88). U premenopauzi je uočena znatna pozitivna raspodela, a u postmenopauzi znatna negativna raspodela indeksa Roma. Od dve ispitanice sa low grade seroznim cystadenokarcinomom jedna je bila u premenopauzi i imala vrednost Roma indexa 17,68%, a druga u postmenopauzi vrednost Roma indexa 23,55%(slika 22).

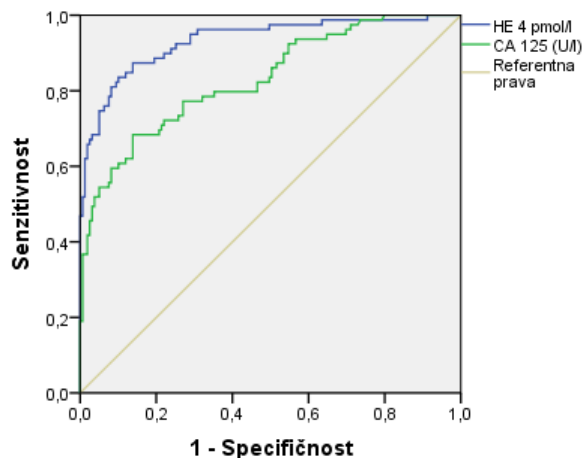
#### 6.6.4. ROC analiza za korelaciju tumorskih markera HE4 i CA125 i ROMA indexa kod karcinoma i benignih tumora jajnika

**Tabela 15. ROC analiza markera HE 4,CA 125 i Roma indexa**

	HE 4 (pmol/l)	CA 125 (U/l)	Roma index(%)
AUC	0,933	0,831	0,932
SE	0,018	0,029	0,019
Značajnost	0,000	0,000	0,000
95% IP	0,897-0,969	0,774-0,887	0,894-0,970
Granična vrednost	70	35	20,65
Osetljivost	0,797	0,734	0,823
Specifičnost	0,881	0,838	0,774
PPV	0,750	0,537	0,644
NPV	0,897	0,838	0,898
TT	0,853	0,702	0,790

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95%Interval poverenja

Sa tabele 15 uočavamo da je sposobnost tumorskih markera HE4,CA125,Roma indexa da razlikuju obolele od karcinoma jajnika od onih sa benignim tumorima veoma dobra i da HE4 (AUC=0,933) bolje razdvaja od CA125 (AUC=0,831),a skoro identično kao Roma index (AUC=0,932).Postoji statistički značajna razlika tumorskih markera HE4 i CA125 u diferencijaciji malignih od benignih tumora jajnika ( $\chi^2= 80,970$ ;  $df = 1$ ;  $p= 0,000$ ) Sa graničnom vrednosti od 70 pmol/l tumorski marker HE 4 ima osetljivost 0,848 i specifičnost od 0,881. Tumorski marker CA 125 za graničnu vrednost od 35 U/l ima osetljivost od 0,734 i specifičnost od 0,838. Roma index za granične vrednosti 11,4% i 29,9% ima osetljivost 0,823 i specifičnost 0,774 (Slika 23, Tabela 15).



**Slika 23. ROC kriva za korelaciju tumorskih markera HE4 i CA125 i oboljevanja od karcinoma jajnika ili benignih tumora jajnika**

Rezultati ROC analize tumorskih markera i indeksa ROMA u odnosu na menopauzalni status predstavljani su na slici 24. i tabelama 16- 18.

**Tabela 16. ROC analiza HE4 za premenopauzalne i postmenopauzalne ispitanice**

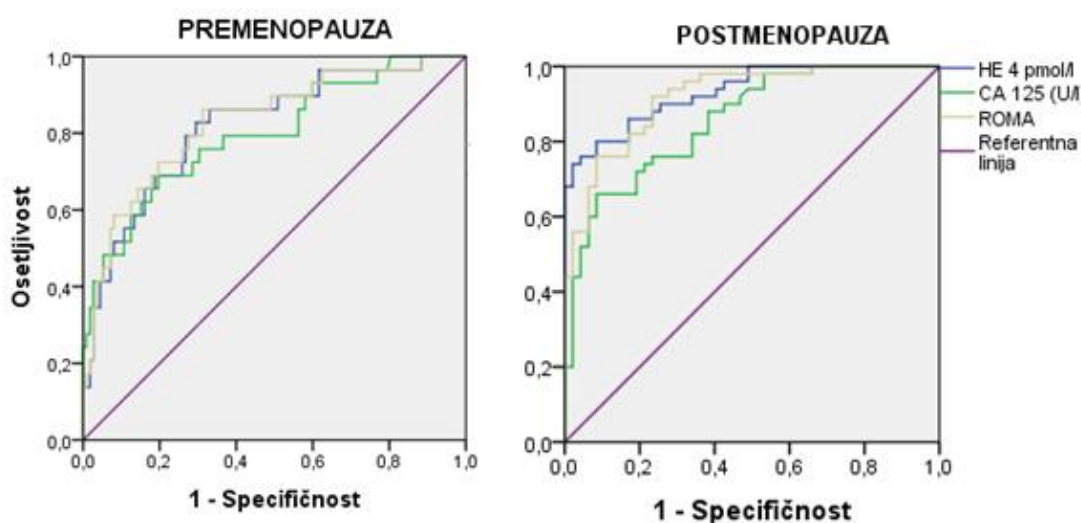
	Premenopauza	Postmenopauza
AUC	0,887	0,957
SE	0,040	0,017
Značajnost	0,000	0,000
95% IP	0,809-0,965	0,924-0,990
Granična vrednost	70	70
Osetljivost	0,724	0,840
Specifičnost	0,893	0,851

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

**Tabela 17. Rok analiza tumorskog markera CA125 za premenopauzalne i postmenopauzalne ispitanice**

	Premenopauza	Postmenopauza
AUC	0,805	0,884
SE	0,049	0,033
Značajnost	0,000	0,000
95% IP	0,708-0,902	0,819-0,949
Granična vrednost	35	35
Osetljivost	0,793	0,740
Specifičnost	0,661	0,894

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja



**Slika 24. ROC kriva za korelaciju tumorskih markera HE 4 i CA 125 i indeksa ROMA obolelih od karcinoma i benignih tumora jajnika u premenopauzi i postmenopauzi**

Na osnovu podataka sa slike 16 i tabela 19-21 uočava se da tumorski markeri HE 4 i CA 125 i ROMA indeks mogu biti markeri za odvajanje između karcinoma i benignih tumora jajnika u premenopauzi i u postmenopauzi. Na osnovu vrednosti površine ispod krive uočava se da u postmenopauzi slučajno odabran pacijent sa malignim tumorom jajnika ima vrednosti HE 4 i

ROMA veću nego slučajno odabran pacijent sa benignim tumorom jajnika u 90% slučajeva, a vrednost CA 125 u 88,4% slučajeva, dok su u premenopauzi vrednosti veće u 89,1%, 88,7% i 80,5% slučajeva za indeks ROMA, marker HE 4 i CA 125 respektivno.

**Tabela 18. ROC analiza Roma indexa za premenopauzalne i postmenopauzalne ispitanice**

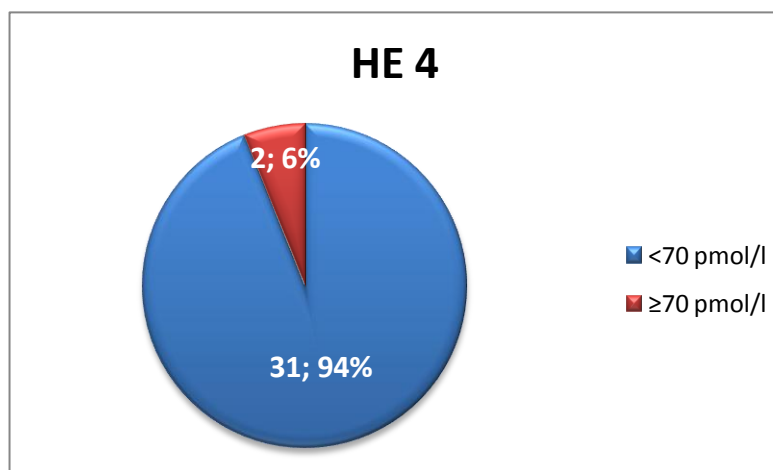
	Premenopauza	Postmenopauza
AUC	0,891	0,948
SE	0,040	0,021
Značajnost	0,000	0,000
95% IP	0,812-0,969	0,906-0,990
Granična vrednost	11,4	29,9
Osetljivost	0,862	0,80
Specifičnost	0,714	0,936

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška;

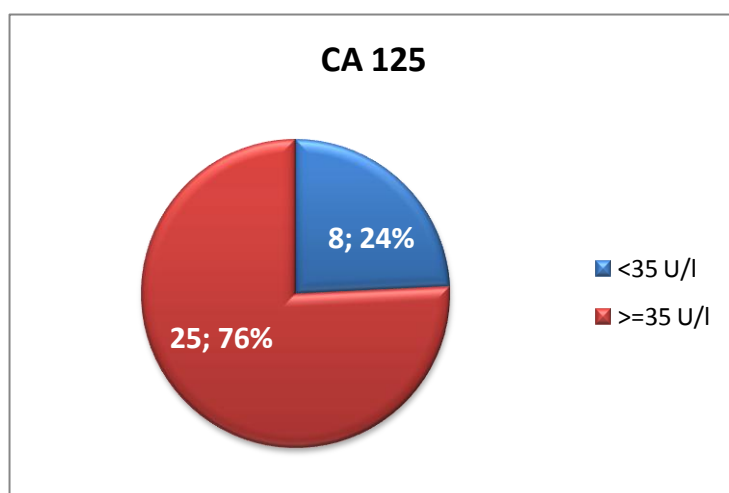
95% IP- 95% interval poverenja

#### **6.6.5. Analiza vrednosti tumorskih markera HE4 i CA125 kod endometrioze**

Na slici 25 data je raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 kod endometrioze. Samo dve (6%) ispitanice od ukupno 33 sa endometriozom jajnika imale su vrednosti tumorskog markera HE 4  $\geq$  70 pmol/l.



Slika 25. Raspodela vrednosti tumorskog markera HE4 kod endometrioze

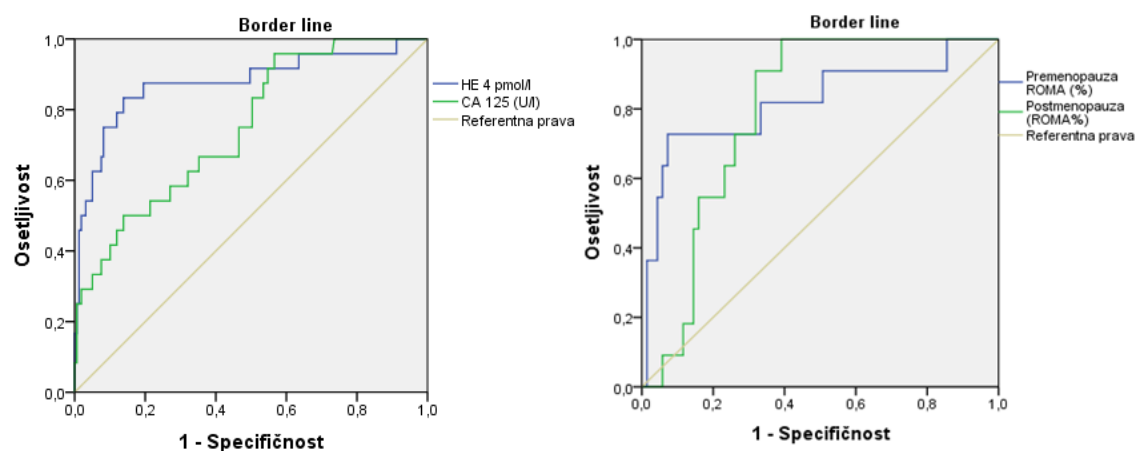


Slika 26. Raspodela vrednosti tumorskog markera CA125 kod endometrioze

Od ukupno 33 ispitanice koje su imale endometriozu jajnika, njih 25 (76%) je imalo vrednosti tumorskog markera CA 125  $\geq 35$  U/l (Slika 26).



### 6.6.6. Raspodela vrednosti tumorskih markera HE4 i CA125 i Roma indexa kod border line tumora jajnika



Slika 27. ROC kriva za korelaciju tumorskih markera HE 4 i CA 125 i indeksa ROMA kod obolelih od border line i benignih tumora jajnika

Tabela 19. ROC analiza HE 4, CA 125 i ROMA za border line tumore u odnosu na benigne tumore jajnika

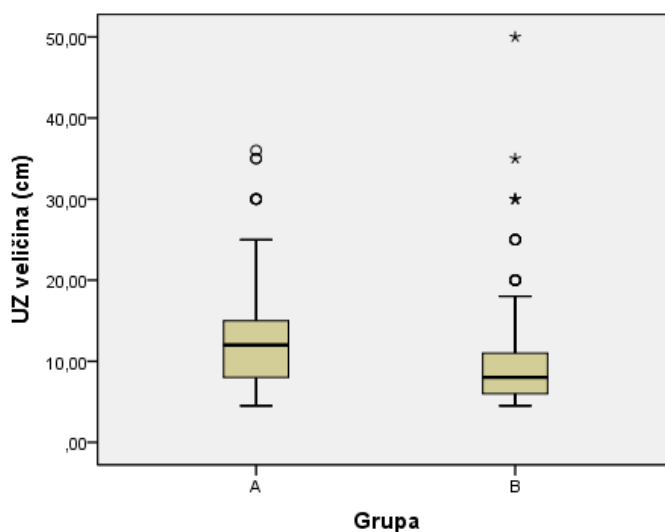
	HE 4 pmol/l	CA 125 (U/l)	ROMA (%) premenopauza	ROMA (%) postmenopauza
AUC	0,877	0,750	0,821	0,792
SE	0,047	0,051	0,082	0,050
Značajnost	0,000	0,000	0,001	0,002
95% IP	0,784-0,969	0,650-0,850	0,660-0,982	0,693-0,991
Granična vrednost	70	35	11,4	29,9
Osetljivost	0,782	0,542	0,727	0,727
Specifičnost	0,880	0,729	0,870	0,725

AUC- površina ispod krive; SE- standardna pogreška; 95% IP- 95% interval poverenja

Najveće razdvajanje između border line i benignih tumora je povezano sa tumorskim markerom HE4 (AUC = 0,877) i Roma indexom kod premenopauzalnih pacijentkinja. Prihvatljivo razdvajanje je imao tumorski marker CA 125 (AUC = 0,750) i ROMA indeks kod postmenopauzalnih (AUC=0,792). Najbolju senzitivnost u detekciji border line tumora jajnika imao je tumorski marker HE4 (0.782).

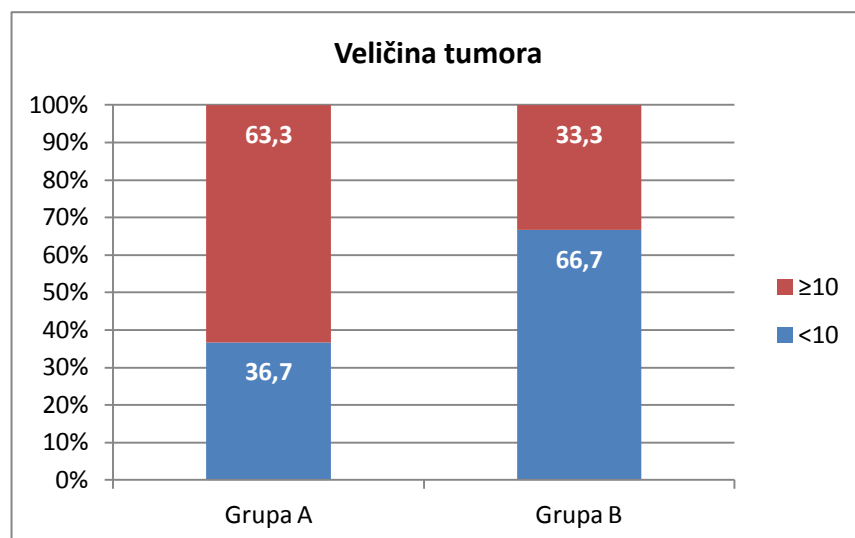
## 6.7. Analiza parametara konvencionalne transvaginalne sonografije

### 6.7.1. Veličina tumora



Slika 28. Raspodela vrednosti veličine tumora

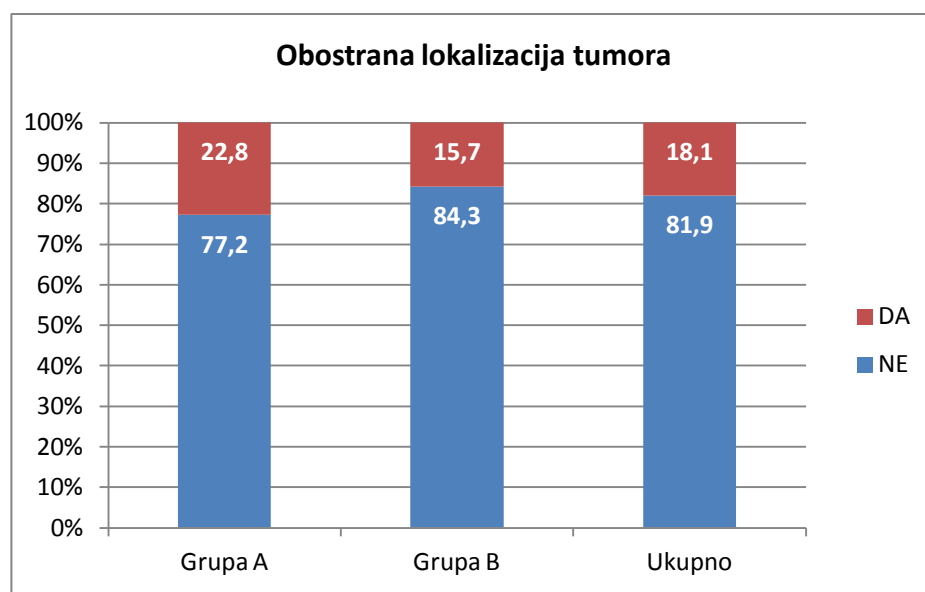
Sa slike 28. uočava se pozitivna raspodela ultrazvučne veličine tumora jajnika kod obe ispitivane grupe. Medijana u grupi A je iznosila 12, a u grupi B 8 cm. U grupi A veličina se kretala od 4,5 do 36, a u grupi B od 4,5 do 50 cm. Interkvartilni raspon u grupi A je bio 7 (8-15), a u grupi B 5 (6-11), što znači da je 25% pacijentkinja iz grupe A imalo tumore veće od 15 cm, a iz grupe B veće od 11 cm. Veličina tumora do 10 cm i više od 10 cm se statistički značajno razlikuje u odnosu na ispitivane grupe ( $\chi^2=18,094$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ). U grupi A je bilo statistički značajno više ispitanica čiji je tumor bio veći ili jednak 10 cm ( $\chi^2=5,3582$ ;  $df=1$ ;  $p=0,018$ ), dok je u grupi B bilo statistički značajno više tumora koji su bili manji od 10 cm ( $\chi^2=17,667$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) (Slika 29).



**Slika 29.** Procenat ispitanica čiji su tumori  $< 10$  i onih čiji su tumori  $\geq 10$  po grupama

### 6.7.2. Obostrana lokalizacija tumora

Obostrana lokalizacija tumora u ispitivanim grupama i u ukupnom uzorku je predstavljena na slici 30.



**Slika 30.** Lokalizacija tumora kod ispitanica sa karcinomom jajnika (grupa A) i benignim tumorima jajnika (grupa B)

U grupi B je bilo statistički značajno ( $\chi^2=27,328$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) više ispitanica 134/159 (84,3%) koje su imale jednostrane tumore od ispitanica grupe A 61/79 (77,2%), dok je u grupi sa karcinomom jajnika bilo 22,8% (18 od 79) pacijentkinja sa obostranim tumorima, a u grupi ispitanica sa benignim tumorima je bilo 15,7% (25 od 159), ali razlika nije bila statistički značajna ( $\chi^2=1,140$ ;  $df=1$ ;  $p=0,286$ ) (Slika 30).

### 6.7.3. Izgled unutrašnjeg zida tumora

Tabela 20. Unutrašnji zid tumora

	Grupa A		Grupa B		Ukupno		Značajnost <sup>‡</sup>
	N	%	N	%	N	%	
gladak <sup>a</sup>	2	2,5	110	69,2	112	47,1	***
nepravilan-neravan <sup>b</sup>	77	97,5	49	30,8	126	52,9	**
Značajnost <sup>‡</sup>	b/a***		a/b***		ns		

<sup>‡</sup> Hi - kvadrat test; \*\*  $p<0,01$ ; \*\*\* $p<0,001$

U grupi A je statistički značajno prisustvo nepravilnog-neravnog unutrašnjeg zida tumora 77/79 (97,5%) u odnosu na grupu B 49/159 (30,8%), dok je u grupi ispitanica sa benignim tumorima (grupa B) statistički značajno prisustvo glatkog unutrašnjeg zida tumora 110/159 (69,2%) u odnosu na grupu A gde je 2,5% (2/79) ispitanica imalo gladak unutrašnji zid tumora (tabela 20).

### 6.7.4. Morfologija tumora

Tabela 21. Morfologija tumora

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)	
	n	%	n	%
unilokularan	7	8,9	92	57,9
multilokularan	10	12,7	38	23,9
unilokularno solidan	15	19,0	20	12,6
multilokularno solidan	39	49,4	8	5,0
solidan	12	15,2	11	6,9

U grupi A najčešće je zastupljen multilokularno solidan izgled tumora 39/79(49,4%),dok je unilokularan u grupi B 92/159(57,2%) (tabela 21).

### 6.7.5. Ekrescencije u tumoru

**Tabela 22. Distribucija ekrescencija**

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)	
	n	%	n	%
Nepostoji	33	41,8	149	93,7
Postoji	46	58,2	10	6,3

U grupi A prisustvo ekrescencija je registrovano kod 46/79(58,2%),kod benignih tumora je statistički značajno odsustvo ekrescencija kod 149/159(93,7%).

### 6.7.6. Pregrade (septe) unutar tumora

U tabeli 23. uočava se da je u grupi A najčešće prisustvo potpunih debelih septi 48/79, a najmanje inkompletnih tankih 26/79. U grupi B statistički je značajno prisustvo potpunih tankih septi 47/159.

**Tabela 23. Distribucija pregrada (septi) unutar tumora**

	Grupa A		Grupa B		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
kompletna tanka	28	37,3	47	62,7	75	100
kompletna debela	48	64,0	27	36,0	75	100
inkompletna tanka	26	55,3	21	44,7	47	100
inkompletna debela	38	82,6	8	17,4	46	100

## 6.7.7. Sadržaj tumora

Tabela 24. Sadržaj tumora po ispitivanim grupama i ukupno

	Grupa A		Grupa B		Ukupno	
	Broj	%	Broj	%	Broj	%
anehogen	2	5,4	35	94,6	37	100
slabo ehogen	9	14,3	58	85,7	67	100
izgled mutnog stakla			16	100	16	100
hemoragičan			3	100	3	100
mešovit	68	59,1	47	40,9	115	100

‡ Hi - kvadrat test; \*\* p<0,01; \*\*\*p<0,001

Mešovit sadržaj tumora je bio kod 86,1% ispitanica koje su imale karcinom jajnika, dok je slabo ehogen sadržaj bio najzastupljeniji (36,5%) kod ispitanica koje su imale benigne tumore jajnika.

## 6.7.8. Slobodna tečnost u Douglasovom prostoru,ascites

U grupi ispitanica sa karcinomom jajnika bilo je statistički značajno više 61/79 (77,2%) ispitanica kod kojih je bila prisutna slobodna tečnost u Douglasovom prostoru ( $\chi^2=23,405$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) od onih kod kojih nije bilo slobodne tečnosti 18/79 (22,8%).

Tabela 25. Slobodna tečnost u Douglasovom prostoru,

## Ascites

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)	
	n	%	n	%
<u>Slobodna tečnost</u>				
nema	18	22,8	122	76,7
prisutna	61	77,2	37	23,3
<u>Ascites</u>				
Nema	60	75,9	159	100
prisutan	19	24,1		

### 6.7.9. Dijagnostički značaj sonografskih karakteristika

**Tabela 26. Dijagnostički značaj za prisustvo 3, 4, 5 i 6 sonografskih karakteristika**

	Osetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	TT
3	0,937	0,736	0,638	0,959	0,803
4	0,797	0,925	0,840	0,902	0,882
5	0,481	0,994	0,974	0,794	0,824
6	0,228	1,000	1,000	0,723	0,744

PPV- pozitivna prediktivna vrednost; NPV- negativna prediktivna vrednost; TT- tačnost testa

Prisustvo tri sonografske morfološke karakteristike koje se detektuju transvaginalnom konvencionalnom sonografijom a koje ukazuju na malignitet, daju osetljivost od 0,937, dok prisustvo četiri sonografske karakteristike daje osetljivost od 0,797. Sa 6 sonografskih karakteristika koje ukazuju na malignitet, specifičnost je 100%, odnosno potpuno odvajaju karcinome od benignih tumora jajnika ali uz izuzetno slabu osetljivost u detekciji karcinoma jajnika.

### 6.8. Analiza parametara obojenog(kolor) i pulsog transvaginalnog doplera u ispitivanoj i kontrolnoj grupi

#### 6.8.1. Parametri obojenog doplera

**Tabela 27. Frekvencija nalaza obojenog doplera po grupama i ukupno**

	Grupa A	Grupa B	Ukupno
pozitivan	67 (84,8)	31 (19,5)	98 (41,2)
negativan	12 (15,2)	128 (80,5)	140 (58,8)
Ukupno	79 (100)	159 (100)	238 (100)

Obojeni dopler je u ukupnom uzorku bio pozitivan kod 41,2% ispitanica, a negativan kod 58,8%. U grupi ispitanica sa karcinomom jajnika obojeni dopler je bio pozitivan kod 84,8 % ispitanica, a u grupi ispitanica sa benignim tumorima jajnika bio je negativan kod 80,5 % ispitanica (Tabela 27).

Rezultati obojenog doplera su bili statistički značajno različiti u odnosu na ispitivane grupe ( $\chi^2=90,273$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ).

### 6.8.2. Parametri pulsnog doplera

**Tabela 28. Frekvencija vrednosti indeksa otpora (RI) u odnosu na referentnu vrednost po grupama i ukupno**

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)		Ukupno (N=238)	
	n	%	n	%	n	%
nema			9	5,7	9	3,8
<0,4	59	74,7	13	8,2	72	30,3
≥0,4	20	25,3	137	86,2	157	66,0

Vrednosti indeksa rezistencije RI <0,4 u grupi B su bile kod 30,3 % ispitanica, a kod 9 ispitanica je bilo odsustvo protoka. U grupi A je bilo statistički značajno više ispitanica čije su vrednosti PD RI bile <0,4 u odnosu na grupu B ( $\chi^2=29,380$ ;  $df=1$ ;  $p=0,000$ ) (Tabela 28).

**Tabela 29. Frekvencija vrednosti pulzatilnog indeksa (PI) u odnosu na referentnu vrednost po grupama i ukupno**

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)		Ukupno (N=238)	
	n	%	n	%	n	%
Nema protoka			9	5,7	9	3,8
<1	70	88,6	28	17,6	98	41,2
≥1	9	11,4	122	76,7	131	55,0

Vrednosti PI <1 bile su kod 88,6 % (70/79) ispitanica iz grupe sa karcinomima jajnika, dok je u grupi ispitanica sa benignim tumorima jajnika bilo 17,6 % (28 od 159) (Tabela 29).



### 6.8.3. Analiza brzine protoka krvi kroz tumor

**Tabela 30. Brzina protoka krvi kroz krvne sudove tumora**

	Grupa A (N=79)		Grupa B (N=159)		Ukupno (N=238)	
	n	%	n	%	n	%
nema			9	5,7	9	3,8
>40 cm/sec.	24	30,4	14	8,8	38	16,0
≤40 cm/sec.	55	69,6	136	85,5	191	80,3

Brzina protoka veća od 40 cm/sec. bila je kod 30,4 % (24/79) ispitanica iz grupe A i kod 8,8 % (14/159) ispitanica grupe B (Tabela 30).

### 6.8.4. Dijagnostički značaj dopler transvaginalne sonografije

**Tabela 31. Dopler transvaginalna sonografija, dijagnostički značaj**

	Osetljivost	Specifičnost	PPV	NPV	TT
Obojeni dopler (OB)	0,848	0,805	0,684	0,914	0,819
RI	0,747	0,918	0,819	0,880	0,861
PI	0,886	0,824	0,714	0,936	0,845
PSV	0,304	0,912	0,632	0,759	0,710
Pulsni dopler (PD)	0,734	0,931	0,819	0,931	0,861
OB+PD	0,750	0,937	0,855	0,876	0,866

PSV-Brzina protoka; PPV- pozitivna prediktivna vrednost; NPV- negativna prediktivna vrednost; TT- tačnost testa

Dopler transvaginalna sonografija u 93,7 % slučajeva odvaja benigne tumore od karcinoma jajnika. Vrednosti RI<0,4 odvajaju pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika u 91,8 %, a PI<1 najbolje odvaja karcinome jajnika. Pulsnim doplerom se sa 93,1 % slučajeva odvajaju benigni tumori jajnika od karcinoma jajnika. Karcinom jajnika se može u 88,6 % slučajeva detektovati

ako je  $PI < 1$ . Brzina protoka i PI pokazuje malu verovatnoću pozitivnog ishoda, dok RI (7,449) i kombinacija RI i PI (9,010) pokazuje umerenu verovatnoću.

### 6.9. Najznačajniji prediktori u diferencijaciji karcinoma od benignih tumora jajnika

**Tabela 32. Logistička regresiona analiza prediktora kod diferencijacije karcinoma jajnika od benignih tumora jajnika**

	Beta	Značajnost	OR	95% IP	
				DG	GG
HE4	-1,377	0,033	0,252	0,071	0,894
ROMA	-0,081	0,000	0,922	0,881	0,965
RI	-2,421	0,000	0,089	0,025	0,321
Unutrašnji zid tumora	2,223	0,012	9,232	1,622	52,543
Ekscrescije unutar tumora	2,130	0,003	8,415	2,077	34,087

OR- unakrsni odnos (eng. Odds Ratio); 95% IP- 95% interval poverenja; DG- donja granica; GG- gornja granica

Logističkom regresionom analizom pokazano je da su najznačajniji prediktori u diferencijaciji karcinoma od benignih tumora jajnika : tumorski marker HE4, Roma index, indeks otpora protoku krvi kroz tumorsko tkivo (RI), neravan unutrašnji zid tumora i ekscrescije unutar tumora (Tabela 32).

## 7. Diskusija

Istraživanje je obuhvatilo 238 pacijentkinja i imalo je za cilj da ispita značaj tumorskih markera CA125, HE4, ROMA indeksa, konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika. Rak jajnika predstavlja značajan zdravstveni problem. Karakteriše ga najveća smrtnost od svih malignih tumora ženskog genitalnog sistema i relativno niska učestalost. Oko 90 % svih malignih tumora jajnika su epitelnog porekla. Najveći broj slučajeva karcinoma jajnika (oko 70 %) i dalje se dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti (FIGO st. III i IV) kod kojih petogodišnje preživljavanje iznosi ispod 30 %. Smatra se da se svega oko 25 % slučajeva otkrije u prvom stadijumu bolesti gde petogodišnje preživljavanje iznosi preko 90% <sup>147-151</sup>. Do danas nije otkrivena dijagnostička metoda za rano otkrivanje početnog stadijuma karcinoma jajnika u opštoj populaciji koja bi bila dovoljno osetljiva i specifična da bi se koristila kao skrining metoda. Cilj precizne dijagnostike adneksalnih tumoroznih masa je trijaža pacijenata i bolje definisanje hirurških opcija. Redovno praćenje visokorizičnih grupa sa opterećenom porodičnom anamnezom ili verifikovanim BRCA 1 ili BRCA 2 genom, obuhvata oko 10 % obolelih od karcinoma jajnika <sup>148,152,153</sup>. Uspeh u lečenju karcinoma jajnika direktno zavisi od rano postavljene dijagnoze.

### 7.1. Demografske i epidemiološke karakteristike

Prosečna starosna dob kod postavljanja dijagnoze obolelih žena od karcinoma jajnika je 63 godine i oko polovine svih karcinoma jajnika javlja se kod žena starijih od 65 godina <sup>8,154 -157</sup>. Učestalost kod mlađih žena je niska pri čemu je 3-17 % pacijentkinja mlađe od 40 godina <sup>158-162</sup>. U našem istraživanju prosečna starost pacijentkinja je 53 godine, što je posledica uključivanja u ispitivanu grupu i pacijentkinja sa tumorima jajnika niskog onkogenog potencijala (borderline). Epitelijalni karcinom jajnika je prevashodno bolest žena u postmenopauzi. U ukupnom ispitivanom uzorku bilo je statistički značajno više pacijentkinja u premenopauzi (59,2 %) u odnosu na postmenopauzalne pacijentkinje (40,8 %).

U većem broju istraživanja rana menarha navodi se kao jedan od faktora rizika za karcinom jajnika <sup>14,163-170</sup>. U našem radu nismo dobili statističku značajnost rane menarhe za

nastanak ovarijalnog karcinoma, što je u korelaciji sa istraživanjem Tsilidis i sar.<sup>15</sup>. Meta analiza Ting-Tinga i sar. potvrđuje činjenicu da rana menarha nije faktor rizika za nastanak karcinoma jajnika (osim za high i low grade serozni karcinom) i da je potrebno sprovesti dopunska istraživanja sa klasifikacijom rezultata u odnosu prema histološkim tipovima i stepenu diferencijacije malignih ćelija<sup>171</sup>. U sprovedenim studijama pokazana je zaštitna uloga primene kontraceptivnih tableta u nastanku ovarijalnog karcinoma<sup>15-18</sup>.

Zbog malog broja pacijentkinja u ispitivanoj grupi koje su koristile kontraceptivne pilule nije bilo moguće ispitati statističku značajnost primene kontracepcije u odnosu na ovarijalni karcinom. Rezultati našeg istraživanja nisu pokazali da dojenje smanjuje rizik za nastanak ovarijalnog karcinoma, što je u skladu sa brojnim istraživanjima<sup>15,172-176</sup>. U ispitivanoj studiji kumulativno trajanje dojenja je relativno kratko i ne može se isključiti mogućnost zaštitne uloge povezane sa dužim trajanjem dojenja, kao što je prisutno u drugim studijama<sup>19,20,177-180</sup>.

Porođaj kao faktor koji smanjuje rizik od nastanka ovarijalnog karcinoma potvrđen je u većini literaturnih podataka dok naše istraživanje nije pokazalo statistički značajnu razliku između ispitivane i kontrolne grupe u odnosu na paritet<sup>15,178,181-185</sup>. Dobijeni rezultati našeg istraživanja nisu pokazali da nedonešene trudnoće i abortusi smanjuju rizik za nastanak karcinoma jajnika, što je u korelaciji sa literaturnim podacima, nasuprot studija koje potvrđuju protektivni efekat<sup>15,172-176,178,181,186,187</sup>.

U ispitivanoj grupi najčešće zastupljen patohistološki tip karcinoma je serozni cistadenokarcinom high-grade (60 %) što je u korelaciji sa literaturnim podacima<sup>65,71,77,149</sup>. Kod najvećeg broja pacijentkinja (30,9 %) karcinom je dijagnostikovao u FIGO stadijumu IIIc i ukupno u stadijumu III bolesti kod 38,2 % svih karcinoma što je u skladu sa podacima iz literature da se karcinom jajnika najčešće dijagnostikuje u uznapredovalim stadijumima bolesti<sup>77,149,188</sup>.

U našem radu ovaj procenat je niži u odnosu na literaturne podatke s obzirom da je značajan procenat dijagnostikovanog ovarijalnog karcinoma u FIGO stadijumu I (30,9 %). Od ukupno 24 borderline tumora 22 su dijagnostikovana u FIGO stadijumu I bolesti (91,67 %). Ako uzmemo u obzir karcinome dijagnostikovane u prvom stadijumu i borderline tumore u prvom FIGO stadijumu, dobijamo da je najveći broj tumora u ispitivanoj grupi dijagnostikovao u prvom (49,4 %) a ne u III stadijumu, što predstavlja i cilj naše studije. U kontrolnoj grupi sa benignim

tumorima jajnika najčešće zastupljeni patohistološki tipovi bili su dermoidalne ciste, simplex ciste i endometriomi jajnika.

## 7.2. Tumorski markeri

Cilj ove prospektivne studije bio je da utvrdi značaj tumorskih markera CA125, HE4 i ROMA indeksa u dijagnostici karcinoma jajnika. Na prisustvo karcinoma jajnika obično se posumnja na osnovu ultrazvučnog pregleda čija interpretacija nalaza zavisi od iskustva i veštine operatora. Da bi se pomoglo u trijaži pacijentkinja sa prisustvom adneksalnih tumoroznih masa uz ultrazvučni pregled određivane su koncentracije različiti tumorskih markera u krvi i dobijeni su različiti rezultati. Svi oni uključuju određivanje CA125, koji ima nisku osetljivost u ranoj fazi bolesti i povišene vrednosti kod benignih stanja naročito u grupi premenopauzalnih žena.

Među novijim tumorskim markerima, HE4 se i dalje intenzivno proučava. Rezultati ukazuju da poseduje viši nivo specifičnosti u odnosu na CA125 i da je kod 20 % pacijenata obolelih od karcinoma jajnika kod kojih nisu evidentirane povišene vrednosti CA125 upravo HE4 bio povišen u više od 50 % slučajeva<sup>97,104,189-192</sup>. Starost pacijentkinja je karakteristika koju treba uzeti u obzir prilikom tumačenja rezultata. Kod zdravih žena bazalne vrednosti CA125 opadaju sa starošću pacijentkinja, dok je kod HE4 suprotno, vrednosti se povećavaju sa većim brojem godina života.

U cilju poboljšanja diferencijacije adneksalnih tumoroznih masa odnosno trijaže malignih i benignih tumora jajnika formirani su različiti algoritmi (ROCA algoritam, OVA1 test, OVA1+, ROMA index i dr.) Algoritam ROCA za izračunavanje rizika od dobijanja karcinoma jajnika zasniva se na serijskom merenju nivoa koncentracije CA125 i izračunavanju linearne regresije. OVA test podrazumeva određivanje tumorskog markera CA125 i biomarkera dobijenih spektrometrijom  $\beta$ -2 microglobulina, transferina, transtiretina, apolipoproteina A1. Pokazuje sličnu senzitivnost ROMA indeksu uz lošiju specifičnost<sup>129</sup>.

Moore i sar. su 2009. godine prezentovali algoritam za procenu rizika ovarijalnog karcinoma (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm-ROMA), koji vrši razdvajanje žena sa visokim i niskim rizikom postojanja epitelijalnog ovarijalnog karcinoma. To je matematički model, algoritam koji uzima u obzir menopauzalni status i vrednosti tumorskih markera HE4 i CA125<sup>109</sup>.

Pojava ovako obećavajućeg algoritma pobudila je veliko interesovanje i urađeno je više studija sa analizom vrednosti ROMA indeksa. Rezultati su imali značajne statističke varijacije, što je posledica heterogenosti sprovedenih istraživanja i određenog stepena pristrasnosti<sup>92-94,102-106</sup>.

Dijagnostički značaj HE4, CA125, ROMA indeksa u predikciji ovarijalnih karcinoma ispitan je ROC (Receiver Operating Characteristic) analizom i određene su karakteristike testa: dijagnostička tačnost, senzitivnost, specifičnost i prediktivna vrednost. Površina dobijena ispod ROC krive za bolesnice sa karcinomom jajnika u odnosu na kontrolnu grupu pacijentkinja sa benignim tumorima za HE4 imala je vrednost od 93,3 % (AUC = 0,933±0,018, za p<0,0001), za CA125 83,1 % (AUC=0.831± 0.029, za p<0,0001) i za Roma index 93,2 % (AUC= 0,932±0,019, za p<0,0001). Ovi rezultati su u korelaciji sa rezultatima objavljenim od strane mnogih autora<sup>192-197</sup>. Na osnovu veličine dobijene površine ispod krive (AUC = 0,933) saznajemo da će kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika biti 93,3 % veća verovatnoća da imaju povišene vrednosti tumorskog markera HE4 u odnosu na pacijentkinje sa benignim tumorom jajnika. Visoka senzitivnost u primeni ovog dijagnostičkog testa u predikciji malignog tumora jajnika obezbeđuje minimalan broj lažno negativnih rezultata (6,7 %).

Optimalna *cut-off* vrednost definisana je tako da omogućava najbolju senzitivnost i specifičnost za svaki biomarker. Kako ni jedan biomarker ne pokazuje istovremeno visoku specifičnost i visoku osetljivost pri odluci o *cut-off* vrednostima postoji kompromis. Ako se poveća specifičnost to dovodi da naglog smanjenja osetljivosti markera. Kako je prevalenca ovarijalnog karcinoma vrlo niska (12,6 na 100.000 žena) u opštoj populaciji žena potreban je marker dobrih karakteristika, sa senzitivnošću od 75 % i specifičnošću od 99,6 % da bi imao PPV od 10 % u detekciji ranih stadijuma bolesti<sup>127,128</sup>.

Literaturni podaci vezani za dijagnostički značaj tumorskih markera HE4, CA125 i ROMA indeksa su različiti, da li je i koliko HE4 bolji od CA125 ili da primena HE4 ne doprinosi poboljšanju dijagnostičke tačnosti CA125<sup>91-94,97,102-108</sup>.

Ograničenja ovih analiza su heterogenost različitih studija i određen stepen pristrasnosti. Meta analizom Ferrero i sar. dobijena je identična senzitivnost HE4 i CA125 od 79 % u diferencijaciji ovarijalnog karcinoma u odnosu na benigne tumore jajnika, uz značajno bolju specifičnost HE4 u odnosu na CA125<sup>103</sup>. U studiji Jacoba i sar. navodi se da je HE4 značajno bolji od CA125 u diferencijaciji ranih stadijuma karcinoma jajnika i border line tumora u odnosu na benigne tumore jajnika. Ne postoji korist od kombinovanja oba tumorska markera u kliničkoj praksi<sup>200</sup>.

Rezultati Van Gorpa i sar. navode da HE4 i ROMA indeks ne poboljšavaju detekciju karcinoma jajnika u poređenju sa CA125<sup>201</sup>. U ovoj studiji bilo je oko 52 % seroznih cistadenokarcinoma i veći procenat mucinoznih (13 %), pa u tumačenju rezultata treba uzeti u obzir da vrednosti HE4 uglavnom nisu povišene kod mucinoznih cistadenokarcinoma<sup>192</sup>.

Kako su senzitivnost i specifičnost karakteristike testa zasnovane na utvrđenoj graničnoj vrednosti markera, prediktivne vrednosti su uslovljene prevalencom bolesti u delu populacije koja se testira. Za kliničara, bitna je procena da u okviru uzorka ljudi koji imaju test-pozitivne rezultate stvarno postoji bolest. Suprotno je u slučajevima negativnih rezultata testa. Kada se upoređi dijagnostički potencijal ova dva markera i ROMA indeksa u diferencijalnoj dijagnostici benignih tumora jajnika i ovarijalnih karcinoma, naši podaci pokazuju da ROMA indeks (AUC=0,932) i tumorski marker HE4 (AUC=0,933) imaju značajno bolju dijagnostičku tačnost od tumorskog markera CA125 (AUC=0,831).

U našem istraživanju za graničnu vrednost HE4 od 70 pmol/L, osetljivost je 79,7 % , a specifičnost 88,1 % u diferencijalnoj dijagnostici benignih tumora jajnika i karcinoma jajnika. Specifičnost HE4 (89,3 %) odnosno sposobnost odvajanja benignih od malignih tumora jajnika kod premenopauzalnih pacijentkinja je značajno bolja u odnosu na Roma index (71,4 %) i CA125 (66,1 %), što je u korelaciji sa studijama Holkomba i sar., Moor i sar.<sup>104,109</sup>. Tumorski marker HE4 osim veličine površine ispod ROC krive karakteriše se i najvećom ukupnom specifičnošću 88,1 % , najbolju senzitivnost (82,3%) ima ROMA indeks, što je u korelaciji sa velikom meta studijom Wanga i sar. koja sugerise da HE4 može biti koristan za dijagnostikovanje epitelnog ovarijalnog karcinoma zbog visoke specifičnosti, naročito kod premenopauzalnih pacijentkinja, a da su CA125 i ROMA index pogodniji za dijagnostiku u populaciji postmenopauzalnih žena<sup>92</sup>. Gizzo i sar. u multicentričnoj case-control studiji sugerisu da određivanje vrednosti serumskog HE4 i ROMA indexa bude deo rutinske preoperativne procene adneksalnih tumora<sup>110</sup>.

Tumorski marker CA 125 karakteriše se senzitivnošću od 73,4 % i specifičnošću od 83,8 %. Manja senzitivnost CA125 u odnosu na literaturne podatke je uzrokovana većim procentom pacijentkinja kod kojih je karcinom jajnika dijagnostikovao u prvom stadijumu bolesti, zatim uključivanje borderline tumora u ispitivanu grupu kao i znatno većim procentom premenopauzalnih pacijentkinja u ukupnom uzorku. Dijagnostička vrednost CA125 je značajno bolja kod postmenopauzalnih pacijentkinja u odnosu na premenopauzalne.



Kod postmenopausalnih pacijentkinja CA125 (89,4%) pokazuje bolju specifičnost od HE4 (85,1%), za razliku od superiorne specifičnosti HE4 (89,3%) kod premenopausalnih pacijentkinja u odnosu na CA125 (66,1 %). Ovi rezultati su u korelaciji sa studijom Munjóz i sar. 2014.<sup>94</sup>. Dobijeni rezultati se delimično mogu objasniti i uticajem fizioloških stanja i bolesti (ovulacija, menstruacija, trudnoće, prisustvo endometriozе, mioma, zapaljenskih procesa na jajnicima i jajovodima i dr.) kod premenopausalnih pacijentkinja koja utiču na povišene vrednosti CA125 a koja nestaju ili su ređa u grupi postmenopausalnih pacijentkinja. Kod zdravih žena bazalne vrednosti CA125 opadaju sa starošću pacijentkinja, dok je kod HE4 suprotno, vrednosti se povećavaju. Takođe povišen nivo HE4 uočen je kod pacijentkinja sa bubrežnom insuficijencijom<sup>102</sup>. Još nije utvrđeno da li se sa smanjenjem glomerulske filtracije koja je često povezana sa starošću, mogu objasniti i veće vrednosti HE4 koje se javljaju sa starenjem.

Tumorski markeri HE4, CA125 i ROMA indeks mogu biti markeri za odvajanje između malignih i benignih tumora jajnika u premenopauzi i u postmenopauzi.

Na osnovu vrednosti površine ispod krive (AUC) uočava se da slučajno odabran pacijent sa karcinomom jajnika u postmenopauzi ima vrednosti tumorskog markera HE4 i ROMA indeksa veću nego slučajno odabran pacijent sa benignim tumorom jajnika u 95,7 % i 94,8 % slučajeva, dok slučajno odabran pacijent sa karcinomom jajnika u postmenopauzi ima vrednost tumorskog markera CA125 u 88,4% slučajeva.

Kod pacijentkinja u premenopauzi na osnovu vrednosti površine ispod krive (AUC) uočava se da slučajno odabran pacijent sa karcinomom jajnika ima vrednosti tumorskih markera CA125, HE4 i Roma indeksa veću nego slučajno odabran pacijent sa benignim tumorom jajnika u 80.5 %, 88.7 % i 89.1 % slučajeva.

Endometriozа je udružena sa znatno većim rizikom za nastanak svetloćelijskog, low-grade seroznog i endometrioidnog karcinoma jajnika. Rizik od nastanka navedenih tipova karcinoma jajnika je tri puta veći kod pacijentkinja sa endometriozom u odnosu na opštu populaciju. Endometriozа je široko rasprostranjena bolest u zapadnim zemljama, do 10% ženske populacije je pogođeno ovom bolešću. Iako je rizik tri puta veći u odnosu na opštu populaciju ipak nije dovoljno visok da inicira preventivnu operaciju kod ovih pacijenata pa kontrola i nadzor predstavljaju najbolju početnu medicinsku strategiju<sup>46,47,66</sup>.

U našoj studiji kod pacijentkinja sa endometriozom, vrednost tumorskog markera HE4 je povišena samo kod 6 % pacijentkinja za razliku od vrednosti CA125 koje su povišene kod 76 %



---

pacijentkinja sa endometriozom, što je u korelaciji sa rezultatima brojnih studija <sup>92,105,106,192,200</sup>. Imajući u vidu endometriozu kao faktor rizika za nastanak pojedinih tipova karcinoma jajnika, superiorna specifičnost tumorskog markera HE4 u diferencijaciji endometrioze i karcinoma jajnika dobija dodatni značaj. Preporuka je da određivanje tumorskog markera HE4 postane deo rutinske preoperativne dijagnostike adneksalnih tumoroznih masa.

### 7.3. Konvencionalna transvaginalna sonografija

Ultrasonografija je metoda izbora za početno ispitivanje tumora jajnika jer je neinvazivna, jeftina, lako i široko dostupna već u toku prvog ginekološkog pregleda kod svake pacijentkinje. Razlikovanje benignih od malignih tumora jajnika ultrazvukom prvenstveno je zasnovano na morfološkim karakteristikama tumora. U prilog maligniteta ukazuju veće dimenzije i obostrana lokalizacija promene, kompleksni ili složeni izgled sa više solidnih delova, prisustvo septuma i papilarnih izraštaja nejednake debljine kao i prisustvo ascitesa.

Korišteni su različiti bodovni sistemi (Lerner, DePriest, Ferrazzi scoring system i dr.) temeljeni na morfološkoj slici <sup>112,114,115</sup>. Jedan od najpoznatijih morfoloških bodovnih sistema stvorili su Sassone i Timor-Trisch, koji se karakterisao visokom senzitivnošću, niskom specifičnošću. Analizirane su četiri morfološke karakteristike: struktura unutrašnjeg zida (kapsule) tumora, debljina zida tumora, septiranost i ehogenost sadržaja tumora <sup>202</sup>. Rutinska primena transvaginalnog ultrazvučnog pregleda i određivanje tumorskog markera CA125 postigla je visoku dijagnostičku vrednost. Glavni nedostatak predstavlja niska stopa pozitivne prediktivne vrednosti i specifičnosti kod rizičnih pacijentkinja, što dovodi do daljeg traganja za adekvatnim dijagnostičkim modelom u detekciji malignih tumoroznih adneksalnih masa <sup>115</sup>.

Indeks za dobijanje maligniteta (RMI, Risk of Malignancy Index) je takođe koncipiran sa namerom da popravi specifičnost detekcije ovarijalnih karcinoma i predstavlja kombinaciju vrednosti tumorskog markera CA125, ultrazvučnog morfološkog skora i menopauzalnog statusa. U rutinsku upotrebu je uveden od strane Jakobsa. Iako je više puta modifikovan (RMI 2, RMI 3) u praktičnom radu se nije pokazao dovoljno uspešnim. Mnogi autori slažu se sa konstatacijom da primena ovih algoritama nije značajno unapredila performanse samog markera CA125 <sup>93,125,128</sup>.

Artificial neural network (ANN 1 i 2) je matematički model koji kombinuje menopauzalni status, serumski CA-125, prisustvo ili odsustvo papilarnih struktura i kolor skor<sup>93,114,125</sup>.

Grupa međunarodno priznatih eksperata osnovala je 1998.godine međunarodnu grupu za analizu ovarijalnih tumora, tzv. IOTA grupu (International Ovarian Tumor Analysis – IOTA group), koja je standardizovala termine i merenja odnosno metodologiju ultrazvučnog pregleda tumora jajnika<sup>114</sup>. Složenije statističko modeliranje nije značajnije poboljšalo performanse testa u odnosu na više jednostavnih statističkih pristupa, kao što su logističke regresije. Internacionalna grupa za analizu ovarijalnih tumora (IOTA) konstruisala je algoritme, odnosno logističke regresione modele (LR1,LR2) u diferencijaciji malignih i benignih adneksalnih tumoroznih masa.

LR1 je baziran na 12 demografskih i ultrazvučnih parametara, a LR2 na 6 parametara. Prospektivna multicentrična IOTA studija pokazala je da oba modela pokazuju odličnu dijagnostičku tačnost u detekciji malignih tumora jajnika. Istovremeno je vršeno i subjektivno tumačenje ultrazvučnog nalaza od strane eksperta, koje je dalo još bolje rezultate<sup>125,126,203</sup>. Znanje i iskustvo eksperta za ultrasonografiju i tehničke mogućnosti savremenih aparata daju mogućnosti za tačniju dijagnostiku i diferencijaciju adneksalnih tumoroznih masa.

Logistički regresioni model 1 (LR1) analizira 12 demografskih i ultrazvučnih parametara: pozitivna porodična anamneza na karcinom jajnika, aktuelna hormonalna terapija, godine pacijentkinje, maksimalan dijametar tumora, bol tokom pregleda, ascites, protok krvi kroz solidne papilarne proliferacije u tumoru, solidni tumor, maksimalni dijametar solidne komponente, iregularan- neravan zid tumora, akustične senke, kolor skor. Kaijser i sar.2013, preporučuju da se u preoperativnoj dijagnostici adneksalnih masa koriste LR1, LR2 ili IOTA jednostavna pravila i subjektivna procena od strane iskusnog ispitivača. Dijagnostičke performanse LR1 i LR2 su približno iste<sup>126</sup>.

Logistički regresioni model 2 (LR2) analizira godine života, prisustvo ascitesa, prisustvo protoka krvi kroz papilarne proliferacije u tumoru, veličinu solidnog dela tumora (ne preko 50mm), iregularan-neravan unutrašnji zid tumora, prisustvo akustičnih senki. LR2 (AUC 0.952) sa 94 % senzitivnosti i 82 % specifičnosti pokazuje bolju dijagnostičku vrednost u diferencijaciji adneksalnih masa od ROMA indeksa (AUC 0.893) sa 84 % senzitivnosti i 80 % specifičnosti. Dobijeni rezultati su uz učešće iskusnog ultrazvučnog operatora i uz primenu kvalitetnog ultrazvučnog aparata<sup>203</sup>.

Međunarodna grupa za analizu ovarijalnih tumora (IOTA grupa) dala je preporuku za primenu tzv. modela "jednostavnih opisa i pravila" za dijagnozu prirode adneksalnog tumora. Primenom standardnih termina i definicija u opisivanju morfoloških karakteristika tumora jajnika da bi se dobila dobra dijagnostička tačnost u detekciji maligniteta jajnika i od ultrazvučnih operatora koji nisu eksperti. Koristi se pet benignih i pet malignih morfoloških karakteristika. Benigne karakteristike : unilokularna cista, prisustvo solidne komponente (najvećeg dijametra manjeg od 7 mm), prisustvo akustičke senke, glatki multilokularni tumor manji od 10 cm, bez krvnog protoka (kolor skor 1). Maligne karakteristike : iregularni solidni tumor, prisustvo ascitesa, više od četiri papilarne proliferacije, iregularni multilokularno solidni tumor veći od 10 cm i izražen protok krvi (kolor skor 4). Meta analizom „jednostavnih opisa i pravila“ Nunes i sar. 2014., dobijena je senzitivnost u detekciji karcinoma jajnika od 96,2 % i specifičnost od 88,6 %. Sa visokim stepenom tačnosti moguća je diferencijacija karcinoma jajnika i benignih tumora jajnika. Osetljivost je bila veća a specifičnost manja u ispitivanoj grupi kod koje je prevalenca karcinoma jajnika bila najveća <sup>204</sup>.

U našem istraživanju senzitivnost konvencionalne transvaginalne sonografije u detekciji karcinoma jajnika bila je 93.7 % , uz specifičnost 73.6 % što je u korelaciji sa rezultatima drugih studija <sup>113,115</sup>. Obostrana lokalizacija tumora jajnika kao parametar maligniteta jajnika, u našoj studiji, nije bila statistički značajno veća kod pacijentkinja sa karcinomima jajnika u odnosu na kontrolnu grupu pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika. Objašnjenje ovog rezultata leži i u činjenici da je u ispitivanoj grupi 49,4 % karcinoma jajnika otkriveno u početnom stadijumu. Veličina tumora veća od 10 cm, statistički značajno je više bila prisutna u grupi pacijentkinja sa karcinomima (63,3 %) u odnosu na 33,3 % kod pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika. Multilokularno solidan izgled tumora bio je prisutan kod skoro 50% dijagnostikovanih karcinoma, uz odličnu specifičnost od 95 % (prisutan kod 8 slučajeva od 159 pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika). Prisustvo ekscencija je jedan od prediktora malignih tumora jajnika, ali se sreće i kod benignih tumora npr. kod adenofibroma i često predstavlja uzrok lažnog pozitivnih ultrazvučnih nalaza maligniteta jajnika. Smatra se da se češće javlja kod borderline tumora u odnosu na invazivne karcinome jajnika <sup>205</sup>. Rezultati našeg istraživanja pokazuju da je prisustvo ekscencija u grupi pacijentkinja sa karcinomima jajnika bilo u 58,2 % slučajeva, a u grupi sa benignim tumorima jajnika u 6 % slučajeva, što nije u korelaciji sa rezultatima Valentina <sup>205</sup>. Analizom parametara konvencionalne transvaginalne

sonografije koji ukazuju na malignitet tumora jajnika, najveću senzitivnost u našoj studiji je pokazao nepravilan-neravan unutrašnji zid tumora (preko 95 %). Dijagnostički značaj za prisustvo 4, 5 ili 6 sonografskih karakteristika koje ukazuju na malignitet u našoj studiji je pokazao da sa više parametara opada senzitivnost a raste specifičnost. Sa prisutnih 6 sonografskih karakteristika odvajanje benignih tumora jajnika od karcinoma je 100 % , dok je sposobnost detekcije karcinoma jajnika sa prisutnih šest sonografskih karakteristika samo 22,8 %. Različiti rezultati u primeni konvencionalne transvaginalne sonografije u diferencijaciji malignih i benignih tumora jajnika su posledica i razlike u stepenu obučenosti ultrazvučnih operatora <sup>125,206-208</sup>.

#### 7.4. Dopler transvaginalna sonografija

Razlikovanje benignih i malignih tumora jajnika moguće je i ispitivanjem njihove vaskularizacije. Vaskularizacija benignih i malignih tumora jajnika značajno se razlikuje. Maligni tumori su znatno bolje prokrvljeni od benignih. Rast tumora čvrsto zavisi od procesa angiogeneze. Najveći broj tumora ne može rasti preko volumena od 1 do 2 cm<sup>3</sup> bez razvoja ishrane krvotokom <sup>112</sup>.

Obojenim doplerom analiziramo broj, izgled i raspored tumorskih krvnih sudova, dok pulsni doplerom kvantifikujemo registrovane zapise i analiziramo indeks otpora protoku krvi kroz krvne sudove u tumoru (RI), pulzatilni indeks (PI) i brzinu protoka krvi kroz tumorske krvne sudove. Ova tehnika je uvedena sa ciljem da se poboljša dijagnostička tačnost konvencionalne transvaginalne sonografije. Rezultati prikazani u literaturi su kontroverzni <sup>125,112-120</sup>.

S obzirom na histološku različitost unutar tumora, nailazi se na heterogenu prokrvljenost, što zahteva pažljiv i detaljan doplerski pregled od strane ultrazvučnog operatora, analizu svakog krvnog suda. U našoj studiji pulsni doplerskim pregledom analizirali smo indeks otpora (RI), pulzatilni indeks (PI) i brzinu protoka krvi (PSV). Kao diskriminatorska vrednost između benignih i malignih tumora jajnika upotrebljavane su različite granične vrednosti za RI (npr. 0,41; 0,50; 0,56). Uglavnom se kao granična vrednost za RI uzima 0,4. Veće granične vrednosti za RI od 0,4 smanjuju specifičnost metode <sup>112,116</sup>.

Rezultati naše studije pokazuju da je senzitivnost indeksa otpora protoku krvi kroz tumorske krvne sudove (za RI manje od 0,4) 74,7 %, dok je specifičnost 86,2 %. Meta analizom koja je uključila 35 studija dobijena je ukupna senzitivnost 77,2 % i specifičnost 89,8 % <sup>115</sup>.

U našem radu dobijena senzitivnost za graničnu vrednost pulzatilnog indeksa (PI) od 1.0 u diferencijaciji benignih i malignih tumora jajnika je 88,6 % uz specifičnost od 76,7 %. Meta analizom koja je analizirala 22 studije dobijena je ukupna senzitivnost PI od 80,6% i specifičnost 79,9 % <sup>115</sup>. Pored karcinoma jajnika, niske indekse otpora protoku krvi i visoke brzine protoka krvi nalazimo i kod upalnih procesa u karlici, kod žutog tela, hemoragičnih lutealnih cisti jajnika, endometrioma jajnika <sup>116</sup>. Ova stanja i bolesti se najvećim delom javljaju kod premenopauzalnih pacijentkinja. S obzirom da je u našoj studiji značajno veći broj pacijentkinja u premenopauzi, ovom činjenicom možemo da objasnimo nešto manju senzitivnost i specifičnost RI i PI koju smo dobili u odnosu na rezultate navedenih meta analiza. Indeks otpora protoku krvi kroz tumorske krvne sudove (RI) se u našem radu pokazao kao bolji prediktor maligniteta za tumore jajnika u odnosu na pulzatilni indeks (PI). Analizom dobijenih rezultata u našoj studiji, pulsna dopler transvaginalna sonografija u detekciji karcinoma jajnika pokazuje slabiju senzitivnost (73,4%) i značajniju specifičnost odnosno odlično odvajanje benignih tumora jajnika od karcinoma jajnika u 93.1 % slučajeva.

U našoj studiji nismo dobili statistički značajnu razliku u brzini protoka krvi između benignih i malignih tumora jajnika, što je u korelaciji sa većinom studija, za razliku od studije Prompelera i sar. koji su dobili statistički značajnu razliku u brzini protoka krvi kroz tumorske krvne sudove, između benignih i malignih tumora jajnika <sup>112,116,118-120,209</sup>.

Benigne tumore jajnika i karcinome jajnika možemo razlikovati i pomoću kolor (obojenog) doplera, primenom subjektivnog kolor skora. U našem radu 1/3 svih benignih tumora jajnika su veći od 10 cm. Specifičnost kolor doplera kao metode u diferencijaciji karcinoma jajnika i benignih tumora jajnika, smanjuju veliki tumori jajnika, koji imaju izmenjenu vaskularizaciju koja je neophodna u ishrani velikih tumorskih masa. Kao rezultat dobijamo kolor skor koji je sumnjiv na malignitet. Veličina tumora opredeljuje neophodnost operativnog lečenja, kao i operativni pristup, pa dobijeni rezultati utiču samo na smanjenje dijagnostičke tačnosti same metode obojenog doplera u diferencijaciji adneksalnih tumoroznih masa. Rezultati našeg istraživanja pokazuju senzitivnost obojenog doplera od 84,8 % i specifičnost 80,5% u diferencijaciji benignih tumora i karcinoma jajnika. Bolju dijagnostičku tačnost pokazuju pojedinačno parametri i RI i PI u odnosu na obojeni dopler.

Kombinovanje pulsog i obojenog doplera u našim rezultatima daje nešto bolju senzitivnost (75%) i specifičnost (93.1 %) ali bez statističke značajnosti u odnosu na pulsni dopler. Zbirni

rezultati 12 najznačajnijih studija o primeni Doplera u dijagnostici tumora jajnika ukazuju na to da osetljivost metode iznosi 87 %, a specifičnosti 92 %, uz zaključak da ona predstavlja koristan preoperativni test za ocenu malignog potencijala tumora jajnika <sup>120</sup>.

Na osnovu naših rezultata, zaključujemo da primena konvencionalne transvaginalne sonografije sa dopler transvaginalnom sonografijom daje pozitivan pomak u specifičnosti i prediktivnoj vrednosti, što je u korelaciji sa rezultatima Valentina i sar. Oko 7 % adneksalnih tumoroznih masa primenom konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije ne može biti preoperativno diferencirano kao benigni tumor ili karcinom jajnika <sup>210</sup>.

U zaključku istraživanja može se reći da ispitivani tumorski markeri, konvencionalna i dopler transvaginalna sonografija imaju dobar dijagnostički potencijal u predikciji ovarijalnih karcinoma, kao i u klasifikaciji benignih i malignih ovarijalnih tumora odnosno u pravilnoj trijaži bolesnica. Ne postoji jedan patognomonični pokazatelj ili metoda koja bi sa apsolutnom sigurnošću mogla razdvojiti karcinome jajnika od benignih tumora jajnika, potrebno je koristiti multiparametarski pristup u dijagnostici. Rano otkrivanje i odgovarajuća operacija predstavljaju najvažniji cilj za poboljšanje preživljavanja i bolji kvaliteta života pacijenata sa ovarijalnim karcinomom. Upućivanje pacijenata sa sumnjom na karcinom jajnika kod subspecijaliste ginekologa onkologa ili odgovarajućeg tercijernog centra će povećati šanse za bolju prognozu, a kod pacijenata sa uznapredovalom bolešću može biti od presudnog značaja za bolji i duži životni vek.

## 8. Zaključci

- Pacijentkinje sa karcinomima jajnika su statistički značajno starije u odnosu na pacijentkinje sa benignim tumorima jajnika. Ispitivani faktori rizika (rana menarha) kao i mogući protektivni faktori (dojenje, nedonesene trudnoće, abortusi) nisu pokazali statistički značajne razlike između pacijentkinja sa karcinomima jajnika i pacijentkinja sa benignim tumorima jajnika.
- Kod žena sa karcinomima jajnika u našoj studiji, najčešće zastupljen patohistološki tip je serozni cistadenokarcinom "high-grade". Kod najvećeg broja pacijentkinja karcinom je dijagnostikovao u prvom FIGO stadijumu bolesti. U kontrolnoj grupi sa benignim tumorima jajnika najčešće zastupljeni patohistološki tipovi su dermoidalne ciste, simplex ciste i endometriomi jajnika.
- Tumorski markeri HE4, CA125 i ROMA indeks mogu biti markeri za odvajanje malignih i benignih tumora jajnika u pre i postmenopauzi. Vrednosti ovih tumorskih markera su statistički značajno veće kod žena sa karcinomom jajnika u odnosu na njihove vrednosti kod benignih tumora jajnika. Dokazane su statistički značajno više vrednosti HE4 i CA125 u uznapredovalim FIGO stadijumima karcinoma jajnika u odnosu na rane stadijume, kao i kod „high grade“ u odnosu na „low grade“ serozni cistadenokarcinom.
- Postoji statistički značajna razlika između tumorskih markera HE4 i CA125 u diferencijaciji karcinoma i benignih tumora jajnika. Tumorski marker HE4 pokazuje bolju specifičnost od CA125 u odvajanju benignih tumora od karcinoma jajnika posebno endometrioze od karcinoma jajnika. ROMA indeks pokazuje bolju senzitivnost od tumorskih markera HE4 i CA125 u detekciji karcinoma jajnika.



- Bolju senzitivnost u detekciji karcinoma jajnika pokazala je konvencionalna transvaginalna sonografija u odnosu na druge dve ispitivane metode (dopler transvaginalnu sonografiju i određivanje vrednosti tumorskih markera iz krvi), dok najbolju specifičnost u odvajanju benignih tumora jajnika od karcinoma jajnika pokazuje dopler transvaginalna sonografija. Udružena primena konvencionalne sa dopler transvaginalnom sonografijom daje pozitivan pomak u specifičnosti i prediktivnoj vrednosti.
- Ne postoji statistički značajna razlika u brzini protoka krvi kroz krvne sudove unutar tumora (PSV) između benignih tumora i karcinoma jajnika, odnosno nema dijagnostičkog značaja određivanje brzine protoka krvi kroz krvne sudove tumora u detekciji karcinoma jajnika.
- Naj snažniji prediktori maligniteta za tumore jajnika su: koncentracija tumorskog markera HE4 iz krvi, određivanje ROMA indexa kao matematičkog modela za procenu rizika od ovarijalnog karcinoma, indeks otpora protoku krvi kroz tumorsko tkivo (RI) dobijen doplerskim ultrazvučnim pregledom, neravan unutrašnji zid tumora i izraštaji unutar tumora viđeni konvencionalnim transvaginalnim ultrazvukom.
- Ne postoji jedan parametar ili metoda koja bi sa apsolutnom sigurnošću mogla razdvojiti karcinome jajnika od benignih tumora jajnika. Ispitivani tumorski markeri HE4, CA125, konvencionalna i dopler transvaginalna sonografija imaju dobar dijagnostički potencijal u predikciji ovarijalnih karcinoma, kao i u preoperativnom razlikovanju benignih i malignih tumora jajnika, što je značajno za planiranje operativnog zahvata.

Multimodalni skrining pristup koji kombinuje korišćenje tumorskih markera izmerenih u određenim intervalima sa morfološkim i doplerskim parametrima može dati veću osetljivost i specifičnost i može da predstavlja strategiju isplativu za rano otkrivanje karcinoma jajnika.



---

## 9. Literatura

1. Mijač M, Draganić V, Radonjić V. Anatomija čoveka – Trbuh i mala karlica. Savremena administracija, Beograd, 2001.
2. Witschi E. Embriology of the ovary. In Grady HG, Smidt DE, eds. The ovary. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962; 1-10.
3. Larsen WJ. Human Embryology, 3rd ed. New York: Churchill Livingstone, 2001.
4. Pažin V. i sar. Maligni tumori jajnika. U: Ginekološka Onkologija. Đurđević S., Kesić V. Novi Sad: Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije, Medicinski fakultet Novi Sad; 2009; 11: 223-292.
5. Hoskins WJ, Perez CA, Young RC. Principles and practice of gynecologic oncology 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000; 981-1059.
6. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11. 2013; Available from: <http://globocan.iarc.fr>.
7. National Cancer Institute. Surveillance Epidemiology and End results. SEER Stat Fact Sheets: Ovary. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>. Accessed January 11, 2013.
8. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2011, National Cancer Institute. Bethesda, MD, [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2011/](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2011/), based on November 2013 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2014.
9. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, Rosso S, Coebergh JW, Comber H, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. Eur J Cancer 2013; 49: 1374–403.
10. Knežević T, Ivanović I, Radović Lj, Gajić S, Krstić M, Lončarević G, Miljuš D, Nikosavić D, Živadinović D, Matić B. Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia 2010, Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2010. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Institut - Batut, Beograd, 2011. Available at: <http://www.batut.org.rs>
11. Miljuš D, Živković S, Savković S. Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia – 2010, Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji – 2010. Registar za rak u

- centralnoj Srbiji, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 2012. Available at:  
<http://www.batut.org.rs/>
12. Weiderpass, E., et al., Risk factors for epithelial ovarian cancer in Japan - results from the Japan Public Health Center-based Prospective Study cohort. *Int J Oncol.*, 2012. 40(1): p. 21-30.
  13. Fathalla MF. Insensant ovulation a factor in ovarian neoplasia? *Lancet* 1971; 2:163-170.
  14. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. «Incensant ovulation» and ovarian cancer. *Lancet* 1979;2:170-173.
  15. Tsilidis KK, Allen NE, Key TJ, 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: 1436–42.
  16. Havrilesky LJ, Gierisch JM, Moorman PG, et al. Oral contraceptive use for the primary prevention of ovarian cancer. *Evid Rep Technol Assess (Full Rep)*. 2013;(212):1-514.
  17. Beral V, Doll R, Hermon C, Peto R, Reeves G. Ovarian cancer and oral contraceptives: collaborative reanalysis of data from 45 epidemiological studies including 23 257 women with ovarian cancer and 87 303 controls. *Lancet*. 2008;371:303–14.
  18. Moorman PG, Havrilesky LJ, Gierisch JM, et al. Oral Contraceptives and Risk of Ovarian Cancer and Breast Cancer Among High-Risk Women: A Systematic Review and Meta-Analysis [PDF]. *J Clin Oncol*. 2013;31(33):4188-98. Oct 21.
  19. Li DP, Du C, Zhang ZM, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of 40 epidemiological studies. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15(12):4829-37.
  20. Luan NN, Wu QJ, Gong TT, et al. Breastfeeding and ovarian cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies. *Am J Clin Nutr* 2013;98(4):1020-31.
  21. Hankinson SE, Danforth KN (2006) Ovarian cancer. In *Cancer Epidemiology and Prevention*, Schottenfeld D, Fraumeni Jr JF (eds) 3 edn Oxford University Press, Inc.: New York, NY, USA.
  22. Bodelon C, Wentzensen N, Schonfeld SJ, et al. Hormonal risk factors and invasive epithelial ovarian cancer risk by parity. *Br J Cancer* 2013;109(3):769-76.
  23. Fleming GF, Ronnett BM and Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M and Randall ME, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:763-836.

24. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2011
25. Rice MS, Murphy MA, Tworoger SS. Tubal ligation, hysterectomy and ovarian cancer: A meta-analysis. *J Ovarian Res* 2012;5(1):13.
26. Liu Y, Qin A, Li T, et al. Effect of statin on risk of gynecologic cancers: a meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Gynecol Oncol* 2014; 133(3): 647-55.
27. Granstrom C, Sundquist J, Hemminki K. Population attributable fractions for ovarian cancer in Swedish women by morphological type. *Br J Cancer* 2008; 98(1):199-205.
28. Jervis S, Song H, Lee A, 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.
29. Hemminki K, Sundquist J, Brandt A. Incidence and mortality in epithelial ovarian cancer by family history of any cancer. *Cancer* 2011;117(17):3972-80
30. Lynch HT, Snyder C, Casey MJ. Hereditary ovarian and breast cancer: what have we learned? *Ann Oncol* 2013;24 Suppl 8:83-95.
31. Ingham SL, Warwick J, Buchan I, et al. Ovarian cancer among 8,005 women from a breast cancer family history clinic: no increased risk of invasive ovarian cancer in families testing negative for BRCA1 and BRCA2. *J Med Genet* 2013;50(6):368-72.
32. Mavaddat N, Peock S, Frost D, et al. Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(11):812-22.
33. Friebel TM, Domchek SM, Rebbeck TR. Modifiers of cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2014;106(6):dju091.
34. Watson P, Vasen HF, Mecklin JP, et al. The risk of extra-colonic, extra-endometrial cancer in the Lynch syndrome. *Int J Cancer* 2008;123(2):444-9.
35. Giardiello FM, Brensinger JD, Tersmette AC, et al. Very high risk of cancer in familial Peutz-Jeghers syndrome. *Gastroenterology* 2000;119(6):1447-53.
36. Schonfeld SJ, Berrington de Gonzalez A, Visvanathan K, et al. Declining second primary ovarian cancer after first primary breast cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(6):738-43

37. Ahmed F, Goodman MT, Kosary C, et al. Excess risk of subsequent primary cancers among colorectal carcinoma survivors, 1975-2001. *Cancer* 2006;107(5 Suppl):1162-71.
38. Beral V, Bull D, et al. Ovarian cancer and hormone replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2007; 369(9574):1703-10.
39. Ose J, Fortner RT, Rinaldi S, et al. Endogenous androgens and risk of epithelial invasive ovarian cancer by tumor characteristics in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer* 2015;136(2):399-410.
40. Langseth H, Hankinson SE, Siemiatycki J, Weiderpass E. Perineal use of talc and risk of ovarian cancer. *J Epidemiol Community Health*. 2008 Apr;62(4):358–60.
41. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans: Carbon black, titanium dioxide, and talc. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum* 93: 1-413, 2010.
42. Terry KL, Karageorgi S, Shvetsov YB, et al. Genital powder use and risk of ovarian cancer: a pooled analysis of 8,525 cases and 9,859 controls. *Cancer Rev Pres (Phila)* 2013;6(8):811-21.
43. Reid A, de Klerk N, Musk AW. Does exposure to asbestos cause ovarian cancer? A systematic literature review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(7):1287-95.
44. Camargo MC, Stayner LT, Straif K, et al. Occupational exposure to asbestos and ovarian cancer: a meta-analysis. *Environ Health Perspect* 2011;119(9):1211-7.
45. 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.
46. Kim HS, Kim TH, Chung HH, et al. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2014;110(7):1878-90.
47. Dr Celeste Leigh Pearce, PhD, et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. *The Lancet Oncology*. Volume 13, No. 4, p385–394, April 2012.
48. Lee JY, Jeon I, Kim JW, et al. Diabetes mellitus and ovarian cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Int J Gynecol Cancer* 2013;23(3):402-12.
49. Starup-Linde J, Karlstad O, Eriksen SA, et al. CARING (CAncer Risk and INsulin analogues): The Association of Diabetes Mellitus and Cancer Risk with Focus on

- Possible Determinants- a Systematic Review and a Meta-Analysis. *Curr Drug Saf* 2013;8(5):296-332
50. Gapstur SM, Patel AV, Diver WR, et al. Type II diabetes mellitus and the incidence of epithelial ovarian cancer in the cancer prevention study-II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(11):2000-5
  51. Gordon C Jayson, Elise C Kohn, Henry C Kitchener, Jonathan A Ledermann. Ovarian cancer. *Lancet* 2014; 384: 1376–88.
  52. John R. van Nagell Jr., David M. Gershenson. Ovarian Cancer: Etiology, Screening, and Surgery. In: Te Linde's Operative Gynecology, 10th Edition. Rock, John A.; Jones, Howard W. Lippincott Williams & Wilkins. 2008;49:1307-1309.
  53. Shih IM, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004; 164: 1511–18.
  54. Kurman RJ, Shih Ie M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *The American Journal of Surgical Pathology.* 2010;34:433–443
  55. Tothill RW, Tinker AV, George J, et al, and the Australian Ovarian Cancer Study Group. Novel molecular subtypes of serous and endometrioid ovarian cancer linked to clinical outcome. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 5198–208.
  56. Vaughan S et al. Rethinking ovarian cancer: recommendations for improving outcomes. *Nature Reviews Cancer* 2011; 11: 719-725.
  57. Banet N, Shih IM, Kurman RJ. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer. In: *Textbook of gynaecological oncology.* Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursum P, Günes Publishing. 2012;68: 446-452.
  58. Gilks CB, Prat J. Ovarian carcinoma pathology and genetics: recent advances. *Hum Pathol* 2009;40(9):1213–23.
  59. Singer G, Oldt III R, Cohen Y, Wang BG, Sidransky D, Kurman RJ, et al. Mutations in BRAF and KRAS characterize the development of low-grade ovarian serous carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95(6):484–6.
  60. Singer G, Stöhr R, Cope L, Dehari R, Hartmann A, Cao DF, et al. Patterns of p53 mutations separate ovarian serous borderline tumors and low- and high-grade carcinomas and provide support for a new model of ovarian carcinogenesis: a mutational analysis with immunohistochemical correlation. *Am J Surg Pathol* 2005; 29(2):218–24.

61. Kurman R.J., Carcangiu M.L., Herrington C.S., Young R.H. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Fourth Edition. IARC: Lyon 2014.
62. W.Glenn McCluggage. Overview Epithelial Ovarian Carcinoma (OEC): Pathogenesis and General Considerations. In: Nafisa Wilkinson. Pathology of the Ovary, Fallopian Tube and Peritoneum. Springer-Verlag London. 2014. 8:177-196.
63. Subhash C Chauhan, Deepak Kumar and Meena Jaggi. Mucins in ovarian cancer diagnosis and therapy. Journal of Ovarian Research 2009, 2:21.
64. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. Int J Gynecol Pathol 2004;23:41–4.
65. Premal H. Thaker, Anil K. Sood. Molecular Pathogenesis of Ovarian Cancer. In: Gynecological Cancers: a multidisciplinary approach to diagnosis and management. Kunie Odunsi, Tanja Pejovic. Demos Medical Publishing. New York. 2014. 13:95-104.
66. Pearce CL, Templeman C, Rossing MA et al. Association between endometriosis and risk of histological subtypes of ovarian cancer: a pooled analysis of case-control studies. Lancet Oncol. 2012 Apr;13(4):385-94.
67. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007; 31: 161–69.
68. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006; 30: 230–36.
69. Levanon K, et al. Primary ex vivo cultures of human fallopian tube epithelium as a model for serous ovarian carcinogenesis. Oncogene. 2010;29:1103–1113.
70. Lee Y, et al. A candidate precursor to serous carcinoma that originates in the distal fallopian tube. J Pathol. 2007;211:26–35.
71. Munakata S, Yamamoto T. Incidence of serous tubal intraepithelial carcinoma (STIC) by algorithm classification in serous ovarian tumor associated with PAX8 expression in tubal epithelia: a study of single institution in Japan. Int J Gynecol Pathol. 2015 Jan;34(1):9-18.
72. Kaku T, Ogawa C, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H et al. Histological classification of ovarian cancer. Med Electron Microsc (2003) 36:9–17.

73. Morice Ph,Uzan C, Fauvet Ra, Gouy S, Duvillard P, Darai E. Borderline ovarian tumour: pathological diagnostic dilemma and risk factors for invasive or lethal recurrence. *Lancet Oncol* 2012; 13: e103–15.
74. Trillsch F, Ruetzel JD, Herwig U, Doerste U, Woelber L, Grimm D, Choschzick M, Jaenicke F and Mahner S. Surgical management and perioperative morbidity of patients with primary borderline ovarian tumor (BOT). *Journal of Ovarian Research* 2013, 6:48.
75. Markowska J, Grabowski JP.In: Textbook of gynaecological oncology. Ayhan A,Reed N.Gultekin M,Dursum P.Günes Publishing. 2012; 67: 442-445.
76. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma. In: De Vita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *De Vita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 9th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams, Wilkins; 2011. p. 1368–91.
77. Prat J, for the FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet* 2014;124:1–5.
78. Goff BA,Mandel LS, Melancon CH, Muntz HG. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primare care clinics.*JAMA* 2004; 291:2705-12.
79. Bankhead CR, Collins C, Stokes-Lampard H, et al. Identifying symptoms of ovarian cancer: a qualitative and quantitative study. *BJOG* 2008; 115: 1008–14.
80. Latifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 ;45:211-4.
81. John R. van Nagell, and Edward John Pavlik. Ovarian Cancer Screening.In: James R. Scott,Steven G.Gabbe. *CLINICAL OBSTETRICS AND GYNECOLOGY*. 2012, Lippincott Williams & Wilkins. Volume 55, Number 1, 43–51.
82. Sileny N Han,Anouk Lotgerink,Mina Mhallem Gziri,Kristel Van Calsteren,Myriam Hanssens and Frédéric Amant. Physiologic variations of serum tumor markers in gynecological malignancies during pregnancy:a systematic review. *BMC Medicine* 2012;10:86.
83. Đurđević S. Tumorski markeri.U: *Ginekološka Onkologija*.Đurđević S.,Kesić V. Novi Sad:Udruženje za ginekološku onkologiju Srbije,Medicinski fakultet Novi Sad.2009; 2:30-40.
84. Casey Crump, Martin W. McIntosh, Nicole Urban, Garnet Anderson, and Beth Y. Karlan. Ovarian Cancer Tumor Marker Behavior in Asymptomatic Healthy Women: Implications for Screening. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:1107-11.



85. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, et al. Development of a multimarker assay for early detection of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28:2159-66.
86. Gorelik E, Landsittel DP, Marrangoni AM, et al. Multiplexed immunobead-based cytokine profiling for early detection of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14:981-7.
87. Bast RC, Klugg TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, Berkowitz RS, Laevitt T, Griffiths CT, Parker I, Zurowski VR, Knapp RC. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N.Engl J Med* 1983;309:803-807.
88. Đurđević S., Stojanović S, Basta-Nikolić M. i Maksimović M. Racionalna primena tumor markera CA 125 u ginekološkoj onkologiji. *Med Pregl* 2010; LXIII (3-4): 195-199. Novi Sad: mart-april.
89. Duffy MJ, Bonfrer JM, Kulpa J. Et al. CA 125 in ovarian cancer : European Group on Tumor Markers guidelines for clinical use. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15, 679-691.
90. Nakae M, Iwamoto I, Fujino T, et al. Preoperative plasma osteopontin level as a biomarker complementary to carbohydrate antigen 125 in predicting ovarian cancer. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2006;32(3):309–314.
91. Brandon J, Rein D, Gupta S, Dada R, Safi J, Michener C, et al. Potential markers for detection and monitoring of ovarian cancer. *Journal of Oncology* 2011.
92. Jiwen Wang, Jia Gao, Hongwen Yao, Zongyong Wu, Minjie Wang, Jun Qi. Diagnostic accuracy of serum HE4, CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer: a meta-analysis. *Tumor Biol.* (2014) 35:6127–6138.
93. Moore RG, Jabre-Raughley M, Brown AK, Robison KM, Miller MC, Allard Wj, et al. Comparison of a novel multiple marker assay vs the Risk of Malignancy Index for the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Am J Obstet Gynecol* 2010;203:228-33.
94. Ortiz-Muñoz B. et all. HE4, CA125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol.* 2014 Jul; 35 (7):7249-58.
95. Van Dalen A, Favier J, Hallensleben E, Burges A, Stieber P, de Bruijn HW, et al. Significance of serum CA 125 and TPS antigen levels for determination of overall survival after three chemotherapy courses in ovarian cancer patients during long-term follow-up. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30:609–15.



96. Kirchoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* 1991 Aug;45(2):350-7.
97. 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;63:3695-700.
98. Galgano MT, Hampton GM, Frierson Jr HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol* 2006;19:847-53.
99. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, CrumCP, WelchWR, et al. Human Epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res* 2005;65:2162-9.
100. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumor Biol.* (2012) 33:141–148.
101. Anastasi E, Granato T, Marchei GG, Viggiani V, Colaprisca B, Comploj S, et al. Ovarian tumor marker HE4 is differently expressed during the phases of the menstrual cycle in healthy young women. *Tumour Biol.* 2010;31:411–5.
102. Park Y, Lee JH, Hong DJ, Lee EY, Kim HS. Diagnostic performances of HE4 and CA125 for the detection of ovarian cancer from patients with various gynecologic and non-gynecologic diseases. *Clin Biochem.* 2011;44(10–11):884–8.
103. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: a systematic review. *J Clin Pathol* 2013;66:273–281.
104. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, et al. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol* 2011;205:358.e1–6.
105. Moore RG, Miller MC, Steinhoff MM, Skates SJ, Lu KH, Lambert-Messerlian G, Bast RC Jr: Serum HE4 levels are less frequently elevated than CA125 in women with benign Gynecologic disorders. *Am J Obstet Gynecol* 2012,206(4):351
106. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storelli P, Ticino A, Frati L, Panici PB and Porpora MG. The use of HE4, CA125 and CA72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research* 2013, 6:44.

107. Piovano E, Attamante L, Macchi C, Cavallero C, Romagnolo C, Maggino T, Landon F, Gadducci A, Sartori E, Gion M, Zola P. The role of HE4 in ovarian cancer follow-up: a review. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Oct;24(8):1359-65.
108. Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, Gennarini G, Frati L, et al. HE4: a new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2010; 31:113–9.
109. Moore, R.G., et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA 125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecologic Oncology*. 2009.112: 40-46
110. Gizzo S, Berretta R, Di Gangi S, Guido M, Zanni GC, Franceschetti I, Quaranta M, Plebani M, Nardelli GB and Patrelli TS. 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 pages.
111. Givens V, Mitchell G, Harraway-Smith C, Reddy A, Maness DL. Diagnosis and management of adnexal masses. *Am Fam Physician* 2009; 80(8): 815-20.
112. Kurjak A, Kupešić S. Ultrazvuk i maligni tumori jajnika. U: Kurjak A. i suradnici. *ultrazvuk u ginekologiji i perinatologiji*. Zagreb: Medicinska naklada; 2007; 6:92-110.
113. Jeong YY, Outwater EK, Kang HK. Imaging evaluation of ovarian masses. *Radio Graphics* 2000; 20: 1445-70.
114. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2000; 16: 500-505.
115. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Aboud MD, Fung-Kee-Fung M and The Gynecology Cancer Disease Site Group. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: A systematic review and meta-analysis. *Gynecologic Oncology* 126 (2012) 157–166
116. Zalud I. Doppler ultrasonography for gynecologic malignancies. U: Maulik D. *Doppler ultrasound in obstetrics and gynecology*. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, New York. 2005; 40:599-609
117. Twickler DM, Moschos E. Ultrasound and assessment of ovarian cancer risk. *AJR* 2010; 194: 322-9. 118. Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Body G, Tranquart F. Power Doppler

- vascularity index for predicting malignancy of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 508-13
118. Marret H, Sauget S, Giraudeau B, Body G, Tranquart F. Power Doppler vascularity index for predicting malignancy of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005; 25: 508-13.
119. Marret H, Ecochard R, Giraudeau B, Golfier F, Raudrant D, Lansac J. Color Doppler energy prediction of malignancy in adnexal masses using logistic regression models. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002; 20: 597-604
120. 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
121. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64: 9-29
122. V. Gallotta, F. Ghezzi, E. Vizza, V. Chiantera, M. Ceccaroni, M. Franchi, A. Fagotti, A. Ercoli, F. Fanfani, C. Parrino, S. Uccella, G. Corrado, G. Scambia, G. Ferrandina. Laparoscopic staging of apparent early stage ovarian cancer: Results of a large, retrospective, multi-institutional series. *Gynecologic Oncology* 135 (2014) 428-434
123. Lu KH, Skates S, Hernandez MA, Bedi D, Bevers T, Leeds L, Moore R, Granai C, Harris S, Newland W, Adeyinka O, Geffen J, Deavers MT, Sun CC, Horick N, Fritsche H, Bast RC Jr. A 2-stage ovarian cancer screening strategy using the Risk of Ovarian Cancer Algorithm (ROCA) identifies early-stage incident cancers and demonstrates high positive predictive value. *Cancer*. 2013 Oct 1; 119(19):3454-61
124. Sharma A, Apostolidou S, Burnell M, Campbell S, Habib M, Gentry-Maharaj A, Amso N, Seif MW et al (2012) Risk of epithelial ovarian cancer in asymptomatic women with ultrasound detected ovarian masses: a prospective cohort study within the UK collaborative trial of ovarian cancer screening (UKCTOCS). *Ultrasound Obstet Gynecol* 40(3):338-344
125. Campbell S. Ovarian cancer: role of ultrasound in preoperative diagnosis and population screening. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012 Sep; 40(3):245-54
126. Kaijser J, Bourne T, Valentin L, Sayasneh A, Van Holsbeke C, Vergote I, Testa AC, Franchi D, Van Calster B, Timmerman D. Improving strategies for diagnosing ovarian cancer: a summary of the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) studies. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013 Jan; 41(1):9-20

127. Bast RC, Brewer M, Zou C, Hernandez MA, Daley M, Ozols R, Lu K, Lu Z, Badgwell D, Mills GB, Skates S, Zhang Z, Chan D, Lokshin A, Yu Y. Prevention and early detection of ovarian cancer: mission impossible? *Recent Results Cancer Res* 2007; 174:91-100
128. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics* 2004;3:355-66
129. Joshua G Cohen, Matthew White, Ana Cruz, Robin Farias-Eisner. In 2014, can we do better than CA125 in the early detection of ovarian cancer? *World J Biol Chem* 2014 August 26; 5(3): 286-300
130. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature* 2011; 474: 609-615
131. Giede KC, Kieser K, Dodge J, Rosen B. 2005. Who should operate on patients with ovarian cancer? An evidence-based review. *Gynecol Oncol* 99:447–461
132. Jelovac D, and Armstrong DK. Recent Progress in the Diagnosis and Treatment of Ovarian Cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011 May-Jun; 61(3): 183–203
133. Romero I and Bast RC, Jr. Minireview: Human Ovarian Cancer: Biology, Current Management, and Paths to Personalizing Therapy. *Endocrinology.* 2012 Apr;153(4):1593–1602
134. Ulanday KT, Ward KK, Macera CA, Ji M, Plaxe SC. Regional variation in surgical assessment of lymph nodes for staging among women with early-stage epithelial ovarian cancer. *Gynecologic Oncology* 132 (2014) 411–415
135. Colombo N, Peiretti, Parma G, Lapresa M, Mancari R, Carinelli S, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010;21(Suppl.5):v23–30
136. Garcia-Soto AE, Boren T, Wingo SN, Heffernan T, Miller DS. Is comprehensive surgical staging needed for thorough evaluation of early-stage ovarian carcinoma? *Am J Obstet Gynecol* 2011;206(3):242.e1–5
137. Barton DPJ, Adib T, Butler J. Surgical practice of UK gynaecological oncologists in the treatment of primary advanced epithelial ovarian cancer (PAEOC): A questionnaire survey. *Gynecologic Oncology* 131 (2013) 347–351
138. Spirtos NM. Defining the role of lymphadenectomy in gynaecological oncology. *BJOG* Mar 2013;120(4):381–3

139. Fotopoulou C, Savvatis K, Kosian K et al. Quaternary cytoreductive surgery in ovarian cancer: does surgical effort still matter? *British Journal of Cancer* (2013) 108, 32–38
140. McCreath WA, Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Venkatraman ES, Caceres A, Bier R, Huh J, Cho J, Barakat RR, Chi Identification of prognostic factors after positive second-look surgery in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2006;102(1):8
141. Brett A Winter-Roach, Henry C Kitchener, and Theresa A Lawrie. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database. Syst Rev.* 2012;3:CD004706
142. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* Sep 2 2010;363(10):943-53
143. Eisenhauer EI, Abu-Rustum NR, Sonada Y et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gyn Oncol* 2008; 108: 276-281
144. Stuckey A, Don Dizon S. Choosing Treatments for recurrent ovarian cancer: The platinum free interval. In: *Textbook of gynaecological oncology.* Ayhan A, Reed N, Gultekin M, Dursum P. Günes Publishing. 134:816-820
145. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, Mannel RS, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente M, Birrer MJ, and Liang SX, for the Gynecologic Oncology Group. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment Of Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365:2473-2483
146. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol.* May 1 2014;32(13):1302-8
147. O'Shannessy DJ, Somers EB, Palmer LM, Thiel RP, Oberoi P, Heath R and Marcucci L. Serum folate receptor alpha, mesothelin and megakaryocyte potentiating factor in ovarian cancer: association to disease stage and grade and comparison to CA125 and HE4. *Journal of Ovarian Research* 2013, 6:29
148. Chornokur G, Amankwah EK, Schildkraut JM, Phelan CM. Global ovarian cancer health disparities. *Gynecologic Oncology.* 2013;129:258–264
149. Greimel E, Kristensen GB, Van der Burg M.E.L, Coronado P, Rustin G, Sanchez del Rio A, Reed NS, Randi R. Nordal, Coens C, Vergote I, for the European Organization for Research and Treatment Of Cancer -Gynaecological Cancer Group and the NCIC

- Clinical Trials Group. Quality of life of advanced ovarian cancer patients in the randomized phase III study comparing primary debulking surgery versus neo-adjuvant chemotherapy. *Gynecologic Oncology*.131 (2013) 437–444
150. Desjardins M, Xie J, Gurler H, Muralidhar GG, Sacks JD, Burdette JE and Barbolina MV. Versican regulates metastasis of epithelial ovarian carcinoma cells and spheroids. *Journal of Ovarian Research* 2014, 7:70.
  151. Gorelik E, Landsittel DP, Marrangoni AM, et al. Multiplexed Immunobead-Based Cytokine Profiling for Early Detection of Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:981-987.
  152. Menon U, Griffin M, Gentry-Maharaj A. Ovarian cancer screening- Current status, future directions. *Gynecologic Oncology* 132 (2014)490–495.
  153. Rosenthal AN, Fraser L, Manchanda R, Badman P, Philpott S, Mozersky J, Hadwin R, Cafferty FH, Benjamin E, Singh N, Evans DG, Eccles DM, Skates SJ, Mackay J, Menon U, Jacobs IJ. Results of annual screening in phase I of the United Kingdom familial ovarian cancer screening study highlight the need for strict adherence to screening schedule. *J Clin Oncol* 2013;31: 49-57.
  154. Chiara S, Lionetto R, Vincenti M et al. Advanced ovarian cancer in the elderly: results of consecutive trials with cisplatinum-based chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol* 2001;37:27–34.
  155. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics 2003. *CA Cancer J Clin* 2003;53:5– 26.
  156. Gol M, Saygili U, Saatli B, Uslu T, Erten O. Should advanced age alone be considered a contraindication to systemic lymphadenectomy in gynecologic oncologic patients? A university hospital experience in Turkey. *Int J Gynecol Cancer* 2004;14: 508– 14.
  157. Monfardini S, Ferrucci L, Fratino L, del Lungo I, Serraino D, Zugonel V. Validation of a multidimensional evaluation scale for use in elderly cancer patients. *Cancer* 1996;77:395– 401.
  158. Lee CK Pires de Miranda M Ledermann JA Ruiz de Elvira MC, Nelstrop AE, Lambert HE, Rustin GJ, Trask CW: Outcome of epithelial ovarian cancer in women under 40 years of age treated with platinum-based chemotherapy. *Eur J Cancer* 1999; 35: 727-732.
  159. Smedley H, Sikora K: Age as a prognostic factor in epithelial ovarian carcinoma. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92: 839-842.
  160. Swenerton KD, Hislop TG, Spinelli J, LeRiche JC, Yang N, Boyes DA: Ovarian carcinoma: a multivariate analysis of prognostic factors. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 264-270.

161. Quirk JT, Natarajan N: Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol* 2005;97: 519-523.
162. Duska LR, Chang YC, Flynn CE, Chen AH, Goodman A, Fuller AF, Nikrui N: Epithelial ovarian carcinoma in the reproductive age group. *Cancer* 1999; 85: 2623-2629.
163. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. IV. The pathogenesis of epithelial ovarian cancer. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol* 1992; 136:1212-20.
164. Chen Y, Wu PC, Lang JH, Ge WJ, Hartge P, Brinton LA. Risk factors for epithelial ovarian cancer in Beijing, China. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 23-9.
165. Shu XO, Brinton LA, Gao YT, Yuan JM. Population-based case-control study of ovarian cancer in Shanghai. *Cancer Res* 1989; 49:3670-4.
166. Mori M, Harabuchi I, Miyake H, Casagrande JT, Henderson BE, Ross RK. Reproductive, genetic, and dietary risk factors for ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 771-7.
167. Wu ML, Whittemore AS, Paffenbarger RS Jr, Sarles DL, Kampert JB, Grosser S, Jung DL, Ballon S, Hendrickson M, Mohle Boetani J. Personal and environmental characteristics related to epithelial ovarian cancer. I. Reproductive and menstrual events and oral contraceptive use. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 1216-27.
168. La Vecchia C, Franceschi S, Gallus G, Decarli A, Liberati A, Tognoni G. Incessant ovulation and ovarian cancer: a critical approach. *Int J Epidemiol*. 1983; 12: 161-4.
169. Risch HA, Weiss NS, Lyon JL, Daling JR, Liff JM. Events of reproductive life and the incidence of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol* 1983; 117: 128-39.
170. Hildreth NG, Kelsey JL, LiVolsi VA, Fischer DB, Holford TR, Mostow ED, Schwartz PE, White C. An epidemiologic study of epithelial carcinoma of the ovary. *Am J Epidemiol* 1981; 114: 398-405.
171. Ting-Ting Gong, Qi-Jun Wu, Emily Vogtmann, Bei Lin and Yong-Lai Wang. Age at menarche and risk of ovarian cancer: A meta-analysis of epidemiological studies. *Int. J. Cancer*. 2013; 132: 2894-2900.
172. Booth M, Beral V, Smith P. Risk factors for ovarian cancer: a case-control study. *Br J Cancer*. 1989; 60: 592-598.
173. Purdie D, Green A, Bain C, Siskind V, Ward B, Hacker N, Quinn M, Wright G, Russell P, Susil B. Reproductive and other factors and risk of epithelial ovarian cancer: an



- Australian case-control study. Survey of Women's Health Study Group. *Int J Cancer*. 1995;62:678–684
174. Titus-Ernstoff L, Perez K, Cramer DW, Harlow BL, Baron JA, Greenberg ER. Menstrual and reproductive factors in relation to ovarian cancer risk. *Br J Cancer*. 2001;84:714–721.
175. Riman T, Dickman PW, Nilsson S, Correia N, Nordlinder H, Magnusson CM, Persson IR. Risk factors for invasive epithelial ovarian cancer: results from a Swedish case-control study. *Am J Epidemiol*. 2002;156:363–373.
176. Pike MC, Pearce CL, Peters R, Cozen W, Wan P, Wu AH. Hormonal factors and the risk of invasive ovarian cancer: a population-based case-control study. *Fertil Steril*. 2004;82:186–195.
177. Gwinn ML, Lee NC, Rhodes PH, Layde PM, Rubin GL. Pregnancy, breast feeding, and oral contraceptives and the risk of epithelial ovarian cancer. *J Clin Epidemiol*. 1990;43:559–568.
178. Whittemore AS, Harris R, Itnyre J. Characteristics relating to ovarian cancer risk: collaborative analysis of 12 US case-control studies. II. Invasive epithelial ovarian cancers in white women. Collaborative Ovarian Cancer Group. *Am J Epidemiol*. 1992;136:1184–1203.
179. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. *Cancer Causes Control*. 2007;18:517–523.
180. Jordan SJ, Siskind V, Green AC, Whiteman DC, Webb PM. Breastfeeding and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer Causes Control*. 2010;21:109–116.
181. Negri E, Franceschi S, Tzonou A, Booth M, La Vecchia C, Parazzini F, Beral V, Boyle P, Trichopoulos D. Pooled analysis of 3 European case-control studies: I. Reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Int J Cancer*. 1991;49:50–56.
182. Hankinson SE, Colditz GA, Hunter DJ, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Hennekens CH, Speizer FE. A prospective study of reproductive factors and risk of epithelial ovarian cancer. *Cancer*. 1995;76:284–290.
183. Vachon CM, Mink PJ, Janney CA, Sellers TA, Cerhan JR, Hartmann L, Folsom AR. Association of parity and ovarian cancer risk by family history of breast or ovarian cancer in a population-based study of postmenopausal women. *Epidemiology*. 2002;13:66–71.
184. Tung KH, Goodman MT, Wu AH, McDuffie K, Wilkens LR, Kolonel LN, Nomura AM, Terada KY, Carney ME, Sobin LH. Reproductive factors and epithelial ovarian cancer



- risk by histologic type: a multiethnic case-control study. *Am J Epidemiol.* 2003;158:629–638.
185. Moorman PG, Palmieri RT, Akushevich L, Berchuck A, Schildkraut JM. Ovarian cancer risk factors in African-American and white women. *Am J Epidemiol.* 2009;170:598–606.
186. Kvale G, Heuch I, Nilssen S, Beral V. Reproductive factors and risk of ovarian cancer: a prospective study. *Int J Cancer.* 1988;42:246–251.
187. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 1994;140:585–597.
188. Bryan T Hennessy, Robert L Coleman, Maurie Markman. Ovarian cancer. *Lancet* 2009;374: 1371–82.
189. 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* Feb 2008; 108(2):402–8. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic use of serum epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma — a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer* 2012;22:1106–12.
191. Shah CA, Lowe KA, Paley P, Wallace E, Anderson GL, McIntosh MW, et al. Influence of ovarian cancer risk status on the diagnostic performance of the serum biomarkers mesothelin, HE4, and CA125. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* May 2009;18(5): 1365–72.
192. Sandri MT, Bottari F, Franchi D, Boveri S, Candiani M, Ronzoni S, Peiretti M, Radice D, Passerini R, Sideri M. Comparison of HE4, CA125 and ROMA algorithm in women with a pelvic mass: correlation with pathological outcome. *Gynecol Oncol.* 2013 Feb;128(2):233-8.
193. Shuai Zhen, Li-Hong Bian, Li-Li Chang and Xin Gao. Comparison of serum human epididymis protein 4 and carbohydrate antigen 125 as markers in ovarian cancer: A meta analysis. *Molecular and Clinical Oncology.* 2: 559-566, 2014.
194. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, Lejarcegui J, Pahisa J. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol.* 2011;32(6):1087–95.
195. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, et al. Evaluation of HE4, CA125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) as diagnostic tools of epithelial ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* 2012;127(2):379-83.

196. Wang J, Gao J, Yao H, Wu Z, Wang M, Qi J. Diagnostic accuracy of serum HE4,CA125 and ROMA in patients with ovarian cancer:a meta-analysis.Tumor Biol.(2014)35:6127-38.
197. Ghasemi N, Ghobadzadeh S, Zahraei M, Mohammadpour H, Bahrami S, Bakhshi M,Rajabi S. HE4 combined with CA125: favorable screening tool for ovarian cancer. Med Oncol (2014) 31:808.
198. Moore RG,Brown AK,Miller MC, et al. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass.Gynec Oncol 2007;108:402-8.
199. Chan KK, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Wilailak S, Choon AT, Sabaratnam S, Hebbar S, Sickan J, Schodin BA, Sumpaico WW. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. Gynecol Oncol 2013; 128:239-244.
200. Jacob F, Meier M, Caduff R, Goldstein D, Pochechueva T, Hacker N, Fink D, Heinzelmann-Schwarz V. No benefit from combining HE4 and CA125 as ovarian tumor markers in a clinical setting. Gynecol Oncol. 2011 Jun 1;121(3):487-91. Epub 2011 Mar 21.
201. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, Timmerman D, De Moor B and Vergote I. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. British Journal of Cancer (2011).104: 863 – 870.
202. Sasone AM,Timor-Trisch IE, Artner A,et al.Transvaginal sonographic characterization of Ovarian disease:Evaluation of new scoring system to predict ovarian malignancy.Obstet Gynecol 1991;78:70-73.
203. Kaijser J, Van Gorp T, Van Hoorde K, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Vergote I, Bourne T, Timmerman D, Van Calster B. A comparison between an ultrasound based prediction model (LR2) and the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) to assess the risk of malignancy in women with an adnexal mass. Gynecologic Oncology.(2013).129 : 377–383.
204. N. Nunes, G. Ambler, X. Foo, J. Naftalin, M. Widschwendter and D. Jurkovic. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol 2014; 44: 503–514.
205. Valentin L. Use of morphology to characterize and manage common adnexal masses. Best Pract Res Clin Obstet Gynecol. 2004 Feb; 18 (1): 71-89.

206. Kaijser J, Van Gorp T, Smet M.E, Van Holsbeke C, Sayasneh A, Epstein E, Bourne T, Vergote I, Van Calster B and Timmerman D. Are serum HE4 or ROMA scores useful to experienced examiners for improving characterization of adnexal masses after transvaginal ultrasonography? *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 43: 89–97.
207. Zannoni L, Savelli L, Jokubkiene L, Di Legge A, Condous G, Testa A.C, Sladkevicius P, and Valentin L. Intra- and interobserver agreement with regard to describing adnexal masses using International Ovarian Tumor Analysis terminology: reproducibility study involving seven observers. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2014; 44: 100–108.
208. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Smith A.A, Raslan F, Johnson S, Husicka R, Ferrara L, Stalder C, Ghaem-Maghani S, Timmerman D. and Bourne T. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2015; 45: 605–612.
209. Prompeler HJ, Sauerbrei WM, Latternann U, Pfeiderer A. Quantitative flow measurements for classification of ovarian tumors by transvaginal color Doppler sonography in postmenopausal patients. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1994;4:406-13.
210. Valentin L, Ameye L, Savelli L, Fruscio R, Leone FPG, Czekierdowski A, et al Adnexal masses difficult to classify as benign or malignant using subjective assessment of gray-scale and Doppler ultrasound findings: logistic regression models do not help. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2011; 38: 456-65.

## 10. PRILOG

### 10.1. UPITNIK

**IME I PREZIME :** STAROST: ZANIMANJE: MENARHA:  
 MENOPAUAZA: TRUDNOĆE: POROĐAJI: UPOTREBA OHKC:  
 LIČNA ANAMNEZA (karcinom dojke: karcinom endometrijuma: ) DOJENJE:  
 PORODIČNA ANAMNEZA(karcinom jajnika u porodici: ) MB: PRIJEM:  
**TUMORSKI MARKERI :** HE4: CA125: ROMA INDEX:

#### TRANSVAGINALNA ULTRASONOGRAFIJA :

Lokalizacija: Jednostrano...1..... obostrano...2..... Veličina  
 Morfologija (izgled tumora ) unilokularan...1... multilokularan...2..... unilokularno-  
 solidan.....3..... multilokularno-solidan.....4..... solidan.....5.....  
 Septa ( tanka-manje od 3mm....., debela, više od 3mm.....)  
 kompletna.....inkompletna.....(1234)  
 Unutrašnji zid tumora : gladak...1..nepravilan-neravan...2.....  
 Papilarni izraštaji unutar tumora (ekscencije ) : broj..... veličina.....  
 Sadržaj tumora : anehogen...1..... slabo ehogen...2..... izgleda mutnog stakla ..3.....  
 hemoragičan...4.... mešovit...5...  
 Slobodna tečnost u Douglasovom prostoru..... Ascites..... (nema – 1, ima – 2 )  
 Artefakti.....Akustične senke.....

#### COLOR DOPLER

Lokalizacija krvnih sudova : odsustvo...0.... periferna ...1..... centralna.....2..... mešano.....3.....  
 Izgled krvnih sudova : odsustvo...0..... uredno grananje....1..... haotično (nepravilno )  
 grananje...2....Krvni protok kroz tumor : odsustvo protoka ..0..... minimalni protok samo u  
 kapsuli tumora..1.... umereni protok...2..... značajan protok kroz tumor (kr.  
 sudove prisutne u zidu,pregradama i solidnim poljima tumora).....3.....

#### PULSNI DOPLER

Indeks otpora ( RI ) : manji od 0.4 ....1..... veći od 0.4 .....2..... nema protoka..0.....  
 Pulsatilni index ( PI ) : manji od 1 .....1..... veći od 1 .....2.....  
 Brzina protoka kroz tumorske krvne sudove : više od 40 cm / sek...1..... manje od 40 cm  
 /sek...2.....

#### PATOHISTOLOŠKI NALAZ :

## 10.2. Informacioni formular i pristanak

### INFORMACIJE ZA ISPITANIKE

Poštovana gospođo,

U cilju naučnog istraživanja „Značaj tumorskih markera CA125 i HE4, konvencionalne i dopler transvaginalne sonografije u dijagnostici karcinoma jajnika“ pozivamo Vas da se uključite u ovo ispitivanje.

Ispitivanje će se vršiti na operativnom odeljenju Klinike za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Vojvodine u Novom Sadu. Istraživanjem će rukovoditi dr Miloš Pantelić, specijalista ginekolog akušer.

Ovim istraživanjem želimo da dijagnostikujemo vrstu promene na jajniku, radi daljeg adekvatnog i pravovremenog lečenja. Preoperativna procena prirode tumora jajnika omogućava izbor između konzervativnog i operativnog pristupa.

Ukoliko se odlučite da učestvujete u ovom ispitivanju, ispitivač će vam uraditi standardni ultrazvučni pregled transvaginalnom sondom i praćenje protoka krvi kroz krvne sudove jajnika i to je sve u sklopu jednog pregleda. Za određivanje tumorskih markera biće vam uzeta venska krv ( 5 ml ) iz podlaktice od strane laboranta naše kliničke laboratorije.

Vaše učešće u ispitivanju je dobrovoljno. Vaše ime i prezime i svi podaci koji će se dobiti tokom ispitivanja su poverljivi i ostaće anonimni.

Ukoliko ne želite da učestvujete u ispitivanju ili u toku ispitivanja želite da prekinete učešće, imate pravo da dobrovoljno bez objašnjenja napustite ispitivanje, bez posledica po dalje lečenje, niti će se odnos vašeg lekara prema vama promeniti.

U slučaju da želite da pristupite ovom ispitivanju, molimo vas da potpišete ponuđeni obrazac.

U toku ispitivanja za sva pitanja slobodno se obratite vašem ispitivaču.

Ispitivač

\_\_\_\_\_

Dr Miloš Pantelić

## PRISTANAK INFORMISANOG PACIJENTA

Ja, \_\_\_\_\_ (ime i prezime ispitanice) sam pročitala tekst o značaju dijagnostike karcinoma jajnika.

Pročitala sam i razumela informaciju o ispitivanju. Znam da se u ispitivanje uključujem dobrovoljno i da iz ispitivanja mogu istupiti po svom nahođenju, a da se pri tom odnos lekara prema meni neće promeniti.

Upoznata sam sa podacima vezanim za ispitivanje, kao i sa svim procedurama koje će biti vršene u toku ispitivanja. Jasno mi je da je moje uključivanje dobrovoljno, i da ne treba da očekujem nikakvu materijalnu korist.

Prihvatom da se podaci iz moje medicinske dokumentacije koriste u ovom ispitivanju, i da se sa njima postupa poverljivo, pri čemu će moja anonimnost biti zagarantovana.

Obaveštena sam da moje odbijanje učešća u ispitivanju neće imati uticaja na dalji tok moje terapije.

Pročitana tekst sam u potpunosti razumela i dobrovoljno pristajem da učestvujem u ispitivanju.

POTPIS ISPITANIKA

\_\_\_\_\_

Adresa:

\_\_\_\_\_

Kontakt telefon:

\_\_\_\_\_

Datum \_\_\_\_\_

POTPIS ISPITIVAČA

\_\_\_\_\_