



УНИВЕРЗИТЕТ У НИШУ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ



Тања М. Николова

**ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4
У ПРЕДИКЦИЈИ ОВАРИЈАЛНОГ
КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА
ТУМОРОМ ЈАЈНИКА**

Докторска дисертација

Ниш, 2016.



UNIVERSITY OF NIS
FACULTY OF MEDICINE



Tanja M. Nikolova

**HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 IN
PREDICTION OF OVARIAN CARCINOMA
IN PATIENTS WITH OVARIAN TUMOR**

Doctoral Dissertation

Nis, 2016.

Страна са подацима о ментору и члановима комисије

Ментор:

Проф. др Радомир Живадиновић, Медицински факултет, Универзитет у Нишу

Чланови комисије:

Проф. др Јасмина Поповић, председник

Проф. др Радомир Живадиновић, ментор и члан

Проф. др Зорица Станојевић, члан

Проф. др Мирослав Фолић, члан са Медицинског факултета у Крагујевцу

Доц. др Александра Петрић, члан

Јун, 2016.

ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4 У ПРЕДИКЦИЈИ ОВАРИЈАЛНОГ КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА ТУМОРОМ ЈАЈНИКА

Резиме

Увод

Око 10% жена у Сједињеним Америчким Државама је у току живота хоспитализовано и подвргнуто хируршком третману због суспектне оваријалне масе на оваријалну неоплазму. Ограничене су могућности гинеколога у покушајима да открије болест у раном стадијуму, када су симптоми још увек неспецифични. Као последица тога, код око 70% укупног броја болесница дијагноза се поставља у напредним стадијумима карцинома, са петогодишњим преживљавањем мањим од 30%. Исход карцинома јајника је бољи уколико се лечење спроводи у специјализованим центрима од стране гинеколошких онколога.

У том правцу, правилна тријажа се намеће како императив у обезбеђивању оптималних оперативних третмана за болеснице са оваријалним тумором.

Циљеви рада

Утврдити валидност туморског маркера *HE4* у дијагнози карцинома јајника и упоредити је са валидношћу *CA125* и ултразвука. Утврдити валидност нашег Алгорита за предикцију оваријалних малигнитета и упоредити га са валидношћу биохемијских туморских маркера и већ постојећих алгоритама и ултразвучних скорова (*ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI*, *PI* и *RI*). Поставити наш модел за предикцију епителних малигнитета јајника.

Материјал и методе

Проспективно клиничко истраживање обухватило је 200 болесница у оквирима испитиване групе са тумором јајника дијагностикованим ултразвуком. Инклузиони критеријуми: жене старије од 18 година, болеснице са детектованим тумором јајника помоћу ултразвука који је био планиран за хируршко одстрањивање. Ексклузиони критеријуми: труднице и доиље, болеснице са претходном једностраном и обостраном оофоректомијом, болеснице са анамнезом за било коју тренутну или прошлу малигну болест, тешка хронична обољења. Контролна група, која представља здраву популацију жена, састојала се од 100 жена са нормалним ултразвучним налазом мале карлице.

После ултразвучног прегледа на апарату *GE Voluson E8* трансвагиналном сондом *RIC5-9D*, 4-9 *MHz* (морфологија тумора јајника и доплер крвних судова тумора), приступило се узимању венске крви за туморске маркере *HE4* и *CA125*. После хируршког третмана и анализе

хистолошког материјала, болеснице су биле подељене у групу са малигним и групу са бенигним туморима јајника.

Резултати

Од 181 болеснице са тумором јајника, 40 је било са малигним епителним туморима, две са стромалним, 6 са “borderline” и 133 са бенигним туморима јајника. Анализирали смо укупно 79 здравих испитаница. Валидност маркера *HE4* и *CA125* је израчунавана само за случајеве са малигним епителним туморима јајника и бенигним туморима јајника.

Сензитивност, специфичност, *PPV*, *NPV* за *HE4*: 75,00%; 87,69; 65,22; 91,94 и 84,71; консеквентно. За *CA125*: 80,80%; 59,23%; 37,65%; 90,59 и 64,12; консеквентно. За *ROMA*: 97,50%; 69,23%; 49,37%; 98,90 и 75,88. За *CPH-I*: 92,50%; 84,62%; 64,91% 97,35% и 86,47%. За *RMI*: 92,50%; 83,85%; 63,79%; 97,32% и 85,88%. За *MI*: 85,00%; 56,23%; 92,77%и 65,29%. За *PI*: 65,00%; 52,31%; 29,55%, 82,93% и 55,29%. За *RI*: 52,50%; 90,77%; 63,64; 86,13; и 81,76%. За *APOM*: 90,00%; 97,69%; 92,31%; 96,95% и 95,88%.

ROC – AUC за *HE4*: 0,946; *CA125*: 0,876; *ROMA*: 0,957; *CPH-I*: 0,956; *RMI*: 0,934; *MI*: 0,836; *PI*: 0,717; *RI*: 0,746; *APOM*: 0,977.

Закључак

CA125 се показао као нешто сензитивнији од *CA125*, али је *HE4* далеко специфичнији маркер. Од свих испитиваних параметара, *ROMA* је најсензитивнији, а *APOM* је најспецифичнији у предикцији карцинома јајника.

Кључне речи:

HE4, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI*, доплер, *APOM*, оваријални карцином, предикција

Научна област – Медицина

Ужа научна област – Гинекологија

УДК: 618.11-006.6-036:577.112

HUMAN EPIDIDYMIS PROTEIN 4 IN PREDICTION OF OVARIAN CARCINOMA IN PATIENTS WITH OVARIAN TUMOR

Summary

Background

In the United States of America, near 10% of women in their lifetime will be hospitalized and operated on because of ovarian mass suspected for an ovarian cancer. Diagnostic options are limited for a gynecologist to detect ovarian cancer in its early stages. As a result, around 70% of ovarian cancer cases are diagnosed in the advanced disease stages, when 5-year survival is sometimes less than 30%. The prognosis is better, if the surgery is performed by gynecological oncologist in specialized cancer care centers. In that direction, a proper triage is of pivotal importance for an optimal surgical treatment and consequently a better survival.

Objectives

To find out the validity of tumor marker *HE4* in diagnosis of ovarian cancer and compare it with the validities of *CA125* and ultrasound. To find out the validity of our Algorithm for prediction of ovarian malignancy (*APOM*) and compare it with validities of biochemical tumor markers previously mentioned, algorithms, ultrasound scores and doppler indices (*ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI*, *PI* and *RI*).

Material and methods

Prospective clinical trial included 200 cases in the study group with detected ovarian tumor by ultrasound. Inclusion criteria were: women 18 years of age and older with an ovarian mass, scheduled for surgical intervention. Exclusion criteria: pregnant women, women during lactation, women with prior unilateral and/or bilateral oophorectomy, women with history of current or past malignancy and advanced chronic diseases. The control group represented by healthy women included 100 women with normal ultrasound scan of the ovaries.

Ultrasonography was performed using *GE Voluson E8* ultrasound machine with a transvaginal ultrasound probe *RIC5-9D*, 4-9 MHz (ovarian tumor morphology and doppler of the tumor vasculature). Afterward, patients were scheduled for vein blood sampling for *HE4* and *CA125* determination. After the surgery and histology verification of the operative material, patients were grouped according to the finding in a group with malign ovarian tumor and a group with benign ovarian tumor.

Results

Out of 181 cases with ovarian tumor, 40 were diagnosed with epithelial ovarian cancer, 2 with stromal malign tumor, 6 “borderline”, and 133 with benign ovarian tumor. We have analyzed in total 79 healthy women. Validities of tumor markers *HE4* and *CA125* were calculated only for epithelial ovarian cancer cases and benign ovarian tumors.

Sensitivity, Specificity, *PPV*, *NPV* and Accuracy for *HE4*: 75,00%; 87,69; 65,22; 91,94 and 84,71; respectively. For *CA125*: 80,80%; 59,23%; 37,65%; 90,59 and 64,12; respectively. For *ROMA*: 97,50%; 69,23%; 49,37%; 98,90 and 75,88. For *CPH-I*: 92,50%; 84,62%; 64,91% 97,35% and 86,47%. For *RMI*: 92,50%; 83,85%; 63,79%; 97,32% and 85,88%. For *MI*: 85,00%; 56,23%; 92,77% and 65,29%. For *PI*: 65,00%; 52,31%; 29,55%, 82,93% and 55,29%. For *RI*: 52,50%; 90,77%; 63,64; 86,13 and 81,76%. For *APOM*: 90,00%; 97,69%; 92,31%; 96,95% and 95,88%.

ROC – AUC analyses for the tested parameters as follows: *HE4 AUC* = 0,946; *CA125 AUC* = 0,876; *ROMA AUC* = 0,957; *CPH-I AUC* = 0,956; *RMI AUC* = 0,934; *MI AUC* = 0,836; *PI AUC* = 0,717; *RI AUC* = 0,746; *APOM AUC* = 0,977.

Conclusions

On the whole population tested (both pre- and postmenopausal together), *CA125* appeared to more sensitive than *HE4*, but, *HE4* was far more specific. Of all tested parameters, *ROMA* was the most sensitive, and *APOM* was the most specific in the prediction of epithelial ovarian cancer in patients with ovarian tumor.

Key words:

HE4, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI*, doppler, *APOM*, ovarian cancer, prediction

Scientific field – Medicine

Scientific discipline – Gynecology

UDC: 618.11-006.6-036:577.112

Садржај

1. УВОД.....	1
1.1 Бенигни тумори јајника	2
1.1.1 Физиолошке оваријалне цисте.....	2
1.1.1.1 Једноставне фоликуларне цисте.....	2
1.1.1.2 Цисте жутог тела (<i>Corpus luteum</i>)	2
1.1.2 Патолошки тумори јајника.....	3
1.1.2.1 Бенигни герминативни тумори	3
1.1.2.2 Бенигни епителни тумори	3
1.1.2.3 Бенигни стромални тумори полне врпце.....	5
1.2 Ендометриоза.....	6
1.3 Тубооваријални апсцес	6
1.4 Малигни тумори јајника	7
1.4.1 Епидемиологија.....	7
1.4.2 Етиологија	7
1.4.3 Класификација малигнух тумора јајника	9
1.5 Тумори ниског малигног потенцијала - “ <i>Borderline</i> ” епителни тумори јајника	13
1.6 Дијагностика аднексалних тумора.....	14
1.6.1 Серумски туморски маркери	14
1.6.1.1 Хумани епидидимисни протеин 4 (<i>Human epididymis protein 4 – HE4</i>)	14
1.6.1.2 Карциномски антиген 125 (<i>Cancer antigen 125 – CA125</i>).....	15
1.6.2 Ултразвук.....	15
1.6.2.1 Улога доплера у разликовању бенигнух од малигнух пелвичних маса.....	16
1.6.2.2 Ултразвучне карактеристике зрелих цистичних тератома	16
1.6.2.3 Ултразвучне карактеристике ендометриоза	16
1.6.2.4 Ултразвучне карактеристике хеморагичног <i>Corpus luteum</i>	17
1.6.2.5 Ултразвучне карактеристике пелвичне инфламаторне болести.....	17
1.6.2.6 Ултразвучне карактеристике параоваријалних цисти.....	17
1.6.2.7 Ултразвучне карактеристике перитонеалних псеудоциста.....	17
1.6.2.8 Ултразвучне карактеристике солидних бенигнух тумора јајника	17
1.6.2.9 Ултразвучне карактеристике оваријалних серозних и муцинозних цистаденома ...	18
2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА	19
3. НАУЧНА ХИПОТЕЗА	20
4. МАТЕРИЈАЛЕ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА	21
4.1 Избор испитаница.....	21
4.1.1 Ултразвучни преглед.....	22
4.1.1.1 Доплер и тип протока.....	23
4.1.2 Венепункција и лабораторијске анализе туморских маркера.....	23
4.1.2.1 Одређивање туморских маркера.....	23

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА.....	32
5.1 Материјали и методе	32
5.2 Опис свих испитаница	33
5.3 Дескриптивна статистика здравих испитаница	34
5.4 Дескриптивна статистика испитаница са верификованим тумором јајника	40
5.5 Малигни тумори јајника	55
5.6 Бенигни тумори јајника	64
5.7 Валидност <i>HE4</i> , <i>CA125</i> , <i>ROMA</i> , <i>CPH-I</i> , <i>RMI</i> , <i>MI</i> , <i>PI</i> и <i>RI</i>	78
5.8 Фактори које утичу на ниво маркера <i>HE4</i>	120
5.9 Алгоритам предикције оваријалног малигнитета	121
5.9.1 Валидност Алгоритма предикције оваријалног малигнитета.....	122
5.9.2 Компарација Алгоритма предикције оваријалног малигнитета са осталим тестовима	129
5.10 Ендометриозе.....	134
5.11 Инфламаторни тумори.....	144
6. ДИСКУСИЈА.....	150
6.1 <i>HE4</i>	151
6.2 <i>CA125</i>	154
6.3 Валидност биохемијских туморских маркера <i>HE4</i> и <i>CA125</i> , алгоритма <i>ROMA</i> и <i>CPH-I</i>	156
6.4 Валидност налаза ултразвука и колор доплера	162
6.5 Валидност Алгоритма предикције оваријалног малигнитета (<i>Algorithm for Prediction of Ovarian Malignancy – APOМ</i>)	164
6.6 Компарација валидности <i>APOМ</i> алгоритма са осталим тестовима	165
6.7 Валидност маркера <i>HE4</i> , <i>CA125</i> , <i>ROMA</i> , <i>CPH-I</i> , <i>RMI</i> , <i>MI</i> и <i>APOМ</i> у сепарацији оваријалне ендометриозе од оваријалних карцинома јајника.....	165
6.8 Валидност маркера <i>HE4</i> , <i>CA125</i> , <i>ROMA</i> , <i>CPH-I</i> , <i>RMI</i> , <i>MI</i> и <i>APOМ</i> у сепарацији инфламаторних тумора од оваријалних карцинома јајника.....	167
7. ЗАКЉУЧАК.....	169
8. ПРИЗНАЊА.....	170
9. РЕФЕРЕНЦЕ	171
10. АНЕКСИ.....	181

Листа скраћеница

- HE4* – Хумани епидидимисни протеин 4 (*Human epididymis protein 4*);
- CA125* – Канцерски антиген 125 (*Cancer antigen 125*);
- ROMA* – Ризик за оваријални малигнитет алгоритам (*Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*);
- CPH-I* – Копенхаген индекс (*Copenhagen Index*);
- RMI* – Индекс ризика за малигнитет (*Risk of Malignancy Index*);
- MI* – Морфолошки индекс (*Morphology Index*);
- PI* – Индекс пулсације (*Pulsatility Index*);
- RI* – Индекс резистенције (*Resistance Index*);
- APOM* – Алгоритам предикције оваријалног малигнитета;
- ПРМ – Пременопауза;
- ПОМ – Постменопауза;
- SD* – Стандардна девијација;
- SE* – Стандардна грешка;
- CI* – Интервал поузданости (*confidence interval*);
- BMI* – Индекс телесне тежине;
- S* – Сензитивност;
- Sp* – Специфичност;
- PPV* – Позитивна предиктивна вредност;
- NPV* – Негативна предиктивна вредност;
- Acc* – Прецизност;
- ns* – Несигнификантно;
- Mdn* – Медијана;
- M* – Средња вредност;

ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4 У ПРЕДИКЦИЈИ ОВАРИЈАЛНОГ КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА ТУМОРОМ ЈАЈНИКА

1. УВОД

Око 10% жена у Сједињеним Америчким Државама буде у току живота хоспитализовано и подвргнуто хируршком третману због суспектне туморе јајника на оваријални карцином (1).

Оваријални тумори се могу срести код жена различите старости, али су чешћи код жена у постменопаузи, код којих је примећена преваленција од око 18% (2). Ризик за малигнитет варира у зависности од старости, са медијаном од 63 године.

Процењује се 21.280 нових случајева оваријалног карцинома за 2016. годину на територији Сједињених Америчких Држава, а од којих је 14.240 нових смртних случајева (3).

За разлику од других гинеколошких карцинома, карцином јајника нема своје преканцерозне лезије. Ограничене су могућности гинеколога да покуша да открије болест у раном стадијуму, када су симптоми још увек неспецифични. Као последица тога, код око 70% укупног броја болесница дијагноза се поставља у напредним стадијумима карцинома, са петогодишњим преживљавањем мањим од 30% (4).

Уколико се тумор јајника дијагностикује у раном стадијуму, максимална циторедукција обећава бољи исход, што је и циљ гинеколошких онколога (5), (6).

Досадашње публиковане студије показују да је исход карцинома јајника бољи уколико се лечење спроводи у специјализованим центрима од стране гинеколошких онколога (7).

Анализирајући популацију од 291 болеснице са дијагностикованим карциномом јајника у раном стадијумима, *McGowan L.* и сар. су закључили да је 97% гинеколошких онколога правилно стадирано оваријални карцином, насупрот 52% општих гинеколога/акушера и 35% општих хирурга (8).

Гинеколошки онколози су специјализовани за обављање максималних циторедукција, али само половина од укупног броја болесница које имају дијагностикован карцином јајника стиже до гинеколошких онколога (9).

Међутим, лапароскопија и лапаротомија се често због лоше тријаже изводе од стране општих гинеколога, који нису упућени у онколошку хирургију, па неадекватни хируршки третман и стадирање болести утиче на краће преживљавање болесница (10), (11).

Идентификација болесница са високим ризиком за епителни карцином јајника и њихово упућивање у субспецијалистичке установе омогућава бољи третман болести и дуже преживљавање.

Имајући у обзир важност правилне дијагнозе и тријаже болесница са аднексалним тумором, биохемијским маркерима, примењеним засебно или заједно са ултразвуком, као и њиховим комбинацијама у склопу алгоритама за предикцију малигнитета, може се у великој мери допринети обезбеђивању оптималних преоперативних и оперативних третмана за болеснице са оваријалним тумором.

1.1 Бенигни тумори јајника

Бенигни тумори јајника се могу јавити као цистичне, солидне или мешане структуре. Око 90% свих оваријалних маса је бенигно и четврти су најчешћи узрок хоспитализовања жена (12). Цисте су често асимптоматске и спонтано нестају. Важно је разликовати оваријалне цисте, за које су потребне даље претраге и интензивнији третман, од оних које се спонтано повлаче.

Бенигни тумори јајника могу бити физиолошки и патолошки.

1.1.1 Физиолошке оваријалне цисте

Физиолошке оваријалне цисте могу нарасти и добити туморозне карактеристике. Ипак, углавном су асимптоматске, налазе се случајно, приликом пелвичних клиничких испитивања или ултразвучним прегледом. Најчешће се налазе код жена у репродуктивном периоду. Пушење повећава ризик за њихову појаву, насупротив контрацепцији. (13), (14).

1.1.1.1 Једноставне фоликуларне цисте

Једноставне фоликуларне цисте се јављају као резултат ановулације. Настају неруптурирањем доминантног фоликула или услед одсутне атрезије недоминантних фоликула. Најчешће су бенигне и откривају се случајно код жена у репродуктивном добу, уобичајено у првим постменархалним годинама. Једностране су, са јасним ивицама и без папиломатозних ефлоресценција према лумену. Могу руптурирати и презентовати се клиничком сликом за акутни абдоминални синдром.

1.1.1.2 Цисте жутог тела (*Corpus luteum*)

Corpus luteum често иде уз централну цистификацију, удруженом са хеморагијом у лумену. Могуће је стварање коагулума од излирене крви у лумену цисте, која може дати лажну слику

малигног тумора јајника. Није ретко да ове цисте руптурирају и буду пропраћене клиничком сликом абдоминалне хеморагије. Цистична дилатација од 2 до 3 cm оправдава да се *corpus luteum* именује као циста *corpus luteum* или циста жутог тела. Цисте су једностране, са јасним ивицама. Хеморагије се могу јавити у самој цисти у периоду овулације или након ње, најчешће од 20. до 26. дана (15).

1.1.2 Патолошки тумори јајника

Највећи део бенигнух оваријалних тумора је цистичан, а налаз солидних зона повећава вероватноћу за малигнитет. Ипак, фиброми, текоме, дермоидне цисте и неки од транзициоцелуларних тумора су бенигни и поред делимично или комплетно солидне грађе.

1.1.2.1 Бенигни герминативни тумори

Дермоидне цисте (зрели цистични тератоми)

Дермоидне цисте или тзв. зрели цистични тератоми чине око 58% свих бенигнух тумора (16). Појављују се углавном код млађих жена око 30. године живота (17).

Макроскопски, дермоидне цисте су овоидни тумори, најчешће мултилокуларне, са дијаметром од 0,5 до 40 cm, са глатком спољашњом површином и испуњене лојем, длакама и кожом. Малигнизација настаје у 1–2% дермоидних циста. Треба их разликовати од незрелих (малигнух) тератома. Јављају се билатерално у 10% случајева (18). Описане компликације су торзије око сопствене петље и руптура.

1.1.2.2 Бенигни епителни тумори

Око две трећине свих бенигнух тумора јајника је епителног порекла, а ризик се повећава са старашћу.

Већина њих произлазе из епитела оваријалних површина који се развија из мезотела, тј. целомског епитела који покрива ембрионалне гонаде. У току ембрионалног развоја, овај епител је у континуитету са целомским епителом, који пенетрира у мезенхим и формира Милерове канале. Постоје различити правци одвајања овог епитела. Када се одвајање врши према епителу јајовода, развијају се серозни тумори, одвајање у правцу ендocerвикалног епитела доводи до појаве муцинозних и транзициоцелуларних тумора, у правцу ендометријалног епитела развија се ендометриоидни тумор, и у правцу епитела уротракта серозни или светлоћелијски тумори.

Сматра се да највећи део ових тумора потиче од прекурзорне лезије, као што су серозне инклузије, површинске пролиферације, метаплазије и ендометриозе јајника. Ови тумори се

претежно јављају у млађе животно доба, у поређењу са њиховим малигним варијантама, па се најчешће откривају код жена у четрдесетим (19).

Бенигни серозни тумори

Серозни цистаденоми су најчешћи тип бенигну епителних тумора и њима припада 66% свих бенигну тумора јајника код жена млађих од 50 година (16). Најчешће су унилатерални, али у 10 до 20% су билатерални (20). Могу бити уни- или мултилокуларни. Могу достићи огромне величине, са дијаметром од 15 до 20 *cm*. Цисте су глатке површине, али могу имати и полипоидне екскреције. Испуњене су бистрим садржајем жућкасте боје. *Psammoma* тела, које су регије фине калцификације, могу бити расејана по тумору и лако их је визуелизирати радиографом.

Хистолошки, ове цисте су типично покривене епителом сличним епителом јајовода, са варијабилним степеном цилијације.

Бенигни муцинозни тумори

Бенигни муцинозни тумори су други најчешћи тип епителних тумора јајника. Могу достићи огромне димензије, са дијаметром изнад 30 *cm* и масом изнад 4 *kg* (19). Покровни епител цисте је колумнарни и излучује муцин. Најчешћи тип је епител интестиналног типа, а скоро увек се нађу гоблет ћелије. Ређе, епителни покривач може бити цервикалног порекла. Тумор је у 5 до 7% случајева билатералан (20). Малигно је 5 до 10% муцинозних тумора јајника (18).

Бенигни ендометријални тумори

Ови су тумори ретки. Хистолошке одлике чине добро диференциране ћелије ендометријалног типа. Уобичајено су унилатералне и немају специфичне клиничке симптоме. Када је строма проминентна, лезија се класификује као ендометриоза.

Транзициоцелуларни тумори (Бренеров тумор)

Ови тумори су сачињени од епителних елемената, сличних епителу уротракта (*transitional epithelium*). У највећем броју случајева тумор је бенигни и солидне је грађе. Овом типу тумора припада око 1–2% свих тумора јајника и у 10–15% случајева они су билатерални (19). Макроскопски се одликују глатком лобулираном површином.

Серозни или светлоћелијски (мезонефроид) тумори

Ови тумори воде порекло из серозних ћелија и показују малу диференцијацију. Ређе су бенигни. Типични хистолошки изглед је детерминисан светлим или клинастим ћелијама, различитих пропорција фиброматозних компонената.

1.1.2.3 Бенигни стромални тумори полне врпце

Гранулоза-ћелијски тумори

Ови спорорастући малигни тумори јајника су најчешћи стромални тумори полне врпце. Око 5% тумора јавља се код девојчица пре пубертета или током пубертета, а 95% код жена у постменопаузи и у више од половине случајева праћени су вагиналним крварењем, што је резултат естрогенске секреције тумора (19).

Thecoma

Текомама (Thecoma) припада мање од 1% свих оваријалних тумора. Појављују се код жена у постменопаузи, а само је неколико забележених случајева жена млађих од 30 година (19).

Око 70% текома луче естрогене, 15% андрогене, а остале су хормонски неактивне (20). Постменопаузално крварење и абдоминални бол главне су манифестирајуће одлике. Андрогена активност је разлог хирзутизма.

Фиброми

Фибромима припада више од 66% свих стромалних тумора полне врпце. У више од 90% јављају се код жена старијих од 30 година (19).

Асцит је присутан у приближно 10% случајева и дешава се код тумора чији је дијаметар већи од 10 *cm*. Око 1% ових случајева доводи се у везу са Мејгсовим (*Meigs*) синдромом (асцит и плеурална ефузија) (19).

Тумори Сертоли-Лајдигових ћелија (аренобластом)

Тумори Сертоли-Лајдигових ћелија, названи још и аренобластоми, су ретки. Њима припада око 0,5% свих тумора јајника (20). Код жена, туморске ћелије могу лучити андрогене, што резултира вирилизацијом. Ипак, неки тумори Сертоли-Лајдигових ћелија луче естрогене, а око 80% су неактивни (20). Обично се јављају као унилатерални.

Гонадобластом

Гонадобластом је најчешћа неоплазма која се развија у дисгенетичким гонадама. И поред тога што је бенигни, више од 50% случајева је удружен са појавом малигнух герминативних тумора, уобичајено са дисгерминомама. У тим случајевима, метастазе су ретке, али када се јаве, прогноза је лоша.

Хилусни тумори (leydigoma)

Хилусни тумори су ретки, грађени од липоидних ћелија налик Лајдиговим. Глатке су површине, смеђо-жућкасте боје и величине од око 5 cm (20).

1.2 Ендометриоза

Ендометриоза се дефинише као присуство ендометријалног ткива (жлезде и строма) ван утеруса. Оваријалне ендометриозе су манифестација ендометриозе и друге су по реду као узрок за веће оперативне интервенције код жена млађих од 45 година. Сматра се да преваленција ендометриозе износи од 2 до 25% жена, у зависности од испитиване популације (21), (22), (23), (24).

Ендометриоза се може развити било где у подручју карлице и изван ње. Јајник, пелвични перитонеум, предњи и задњи *cul-de-sac* и утеросакрални лигаменат најчешће су захваћени процесом. Ректовагинални септум, уретер и ређе бешика, перикардијум, хируршке ране и плеура могу такође бити инвадиране.

Ови тумори јајника, мазних ивица, испуњени су густим садржајем чоколадног изгледа и могу бити уни- или мултилокуларни. Према теорији *Hughesdona*, постављеној 1957. године, сматра се да оваријални ендометријум настаје инвагинацијом оваријалног кортекса и субсеквентном инкорпорацијом менструалног дебриса који се ствара са стране ендометријално промењене оваријалне површине (25). Теорија *Nisollea* објашњава настајање ендометриозе као резултат целомске метаплазије инвагинираних епителних инклузија (26).

1.3 Тубооваријални апсцес

Тубооваријални апсцес је инфламаторни тумор који обухвата јајник, јајовод, а понекад и околне органе: мокраћни мехур и црева (27). Може се манифестовати као тубооваријални комплекс, аглутинација споменутих структура или колекцијом гноја. Ови апсцеси су најчешћи код жена у репродуктивном периоду и типично су резултат гениталних инфекција и компликација пелвичних инфламаторних болести. Клиничка симптоматологија, резултати лабораторијских анализа и ултразвук омогућавају laku диференцијацију тумора, али понекад оваријални апсцес може имати бизарну структуру и на ултразвуку имитирати малигнитет.

1.4 Малигни тумори јајника

1.4.1 Епидемиологија

Карцином јајника је најлеталнији међу гинеколошким карциномима и четврти по реду најчешћи узрок смрти код жена. Инциденција карцинома јајника широм света варира, при чему се ниске стопе бележе у Јапану, три на 100.000 жена, а неке од виших стопа евидентирају се у скандинавским земљама, 20 на 100.000 жена (19). Варијације се такође бележе у земљама Европе, и то са нижим стопама у медитеранским земљама. Карцином јајника се код већине жена јавља у својим напредним стадијумима, III и IV, а петогодишње преживљавање је око 40% (28). Углавном је болест жена у постменопаузи и са највишим процентом код жена од 50 до 75 година (19). Приближно један од осам тумора јајника код болесница млађих од 45 година је малигни. Са друге стране, један од три тумора јајника је малигни код групе болесница старијих од 45 година (29). Најчешћи хистолошки типови су карциноми епителног порекла, око 90% случајева (30). Серозни карциноми су најчешћи и због тога што су тубарни карциноми серозни, идентификација примарног тумора може бити врло тешка.

1.4.2 Етиологија

Главна теорија која се подржавала дуги низ година је “теорија овулације”. Према овој теорији, ризик за малигнитет оваријума је пропорционалан броју овулација. Рана менарха и касна менопауза, а с тим и већи број овулација, резултира повећаним ризиком за карцином јајника. Трудноћа и дуготрајнија контрацепција може умањити ризик спречавањем овулација. Брзи обртај ћелија у току развоја јајне ћелије, повреда јајника током избачаја зреле јајне ћелије из фоликула, као и стромална инвагинација која се јавља са самом овулацијом, доприносе повећаном ризику за малигнитет. Ипак, сматра се да су овде у питању комплекснији фактори. Познато је да прогестерон у контрацептивним пилулама проузрокује апоптозу, тј. изумирање оваријалних ћелија, што може бити корисно као превентивна терапија у будућности.

Разлози за оваријални карцином могу бити: инфертилитет и ендометриоза, али и деловање гонадотропина као и контаминација споља.

Дуго година се сматрало да постоји веза између инфертилитета и ризика за оваријални карцином, али, ипак, постоји низ опречних извештаја (31), (32). Тешко је да се ове две појаве повежу због недовољно доступних радова са подацима о типу медикамената у третману инфертилитета, трајању третмана, као и исходу трудноће. Постоји студија у којој се открива велики проценат дисплазије јајника код болесница подвргнутим *in vitro* фертилизацији (33),

(34). Ипак, неопходне су даље лонгитудиналне студије које би потврдиле везу између инфертилитета и карцинома јајника.

Ендометриоза често претходи малигним оваријалним туморима. Тумори који су у вези са ендометриозом су серозни или светлоћелијски карциноми. Ендометриодни тумори су такође познати својом повезаношћу са ендометриозом, али је ова веза слабија. Нађено је да су светлоћелијски тумори најчешћи у Јапану, и поред чињенице да Јапан има најнижу преваленцију у поређењу са случајевима широм света. Становиште да је ендометриоза премалигно стање заснива се на способности ендометриозе да метастазира, а такође и на честој повезаности ендометриозе са оваријалним карциномима. Потребно је више радова у овој области, али је сигурно да болеснице са ендометриозом имају већи релативни ризик за карцином јајника (35), (36).

Гонадотропинска хипотеза претпоставља да дуготрајна изложеност јајника високим циркулишућим нивоима гонадотропина повећава опасност од настанка карцинома, и обрнуто, фактори који смањују циркулишући ново ових хормона, смањују ризик за карцином (37), (38).

Хипотеза карличне контаминације настоји објаснити улогу неког од спољних утицаја у настанку епителног карцинома јајника и полази од тога да карциногене материје могу стићи до јајника путем гениталног тракта. Ова хипотеза потврђује чињеница да употреба талка повећава ризик од настанка овог карцинома, као и да је ризик мањи код жена којима је урађена хистеректомија или обострано лигирање јајовода.

У односу на генетику, процењено је да је око 10% карцинома јајника наследно, а потврђено је да постоји наследност и код карцинома јајовода (19). Други је знатно ређи, али представља довољан разлог за одстрањивање јајовода током извођења профилактичких хируршких третмана. Две главне мутације су *BRCA 1* и *BRCA 2*. Ове мутације су у вези са ефикасношћу тумор-супресорског гена *p53*, а то доводи до прогресије малигних процеса. Већи је ризик код жена који имају *BRCA 1* мутацију, чији је ризик 20–45% да у току живота оболе од карцинома јајника за разлику од носилаца *BRCA 2* мутације, код којих је ризик 10–20% (39), (24). Карцином јајника код жена са генетским оптерећењем јавља се 10 година раније у упоређењу са онима без генетског оптерећења (40).

Друга фамилијарна повезаност је карцином јајника и *Lynch 2* синдром, који иду уз мутацију петог хромозома. Код ових породица чешћи је карцином црева, али је и ризик за оваријални карцинома већи и износи 12% у поређењу са нормалном популацијом, код које износи 2% (19). Код ових болесница постоји ризик за ендометријални карцином, што наводи да током профилактичке интервенције треба одстранити и утерус. Карцином јајника код жена са генетским оптерећењем јавља се 10 година раније у упоређењу са генетски неоптерећеним женама (40).

Један од аспеката карцинома јајника је ограничено разумевање биологије тумора и природног тока болести. Највећи проценат болесница јавља се у напреднијим стадијумима болести, због касне презентације симптома болести.

Код карцинома јајника, молекуларни маркери су екстензивно истраживани и поред недовољног разумевања биологије тумора.

Протеомичне студије се интензивно раде и очекује се од њих да резултирају корисним информацијама које би олакшале разумевање карцинома јајника (41).

1.4.3 Класификација малигнух тумора јајника

Најчешће коришћена класификација тумора јајника дефинише Светска здравствена организација (42). То је морфолошка класификација која доводи у везу ћелијски тип и структуре туморског ткива са ткивима која су нормално присутна у јајнику. Примарни тумори су на тај начин подељени на туморе епителног порекла, који строго сугеришу порекло карцинома од епитела на површини јајника и подлежеће строме, стромалне туморе полне врпце гонадалног типа и туморе герминативно-ћелијског типа, који воде порекло од герминативних ћелија.

Класификација малигнух тумора јајника

Малигни тумори епителног порекла (90% свих малигнух тумора јајника):

Серозни;

Муцинозни;

Ендометриоидни;

Светлоћелијски;

Папиларни серозни;

Бренеров тумор;

Недиференцирани аденокарциноми и саркоми.

Малигни тумори пореклом од герминативних ћелија (5% свих инвазивних тумора) (43):

Тератоме;

Матурне тератоме;

Иматурне тератоме;

Struma ovarii;

Карциноид;
Dysgerminoma;
Embryonal cell carcinoma;
Endodermal sinus;
Primary choriocarcinoma;
Gonadoblastoma.

Остали карциноми (5% инвазивних тумора јајника):

Stromal cell;
Granulosa cell;
Theca cell;
Тумори Сертоли-Лајдигових ћелија.

Малигни епителни тумори

Епителни тумори пореклом су из епитела површине јајника и представљају 90% свих инвазивних тумора (16).

Према типу епителне ћелије извршена је субкласификација на: серозни, муцинозни, ендометриоидни, светлоћелијски, транзициоцелуларни, сквамoцелуларни карцином. У зависности од макроскопског изгледа, подела тумора врши се на: солидне, цистичне и папиларне.

Добро диференцирани карциноми јајника се чешће откривају у ранијем стадијуму болести, а степен диференцијације је у вези са преживљавањем, осим у најнапреднијим стадијумима. Бољу прогнозу имају диплоидни тумори у ранијим стадијумима болести. Хистолошко-ћелијски тип није прогностички битан.

Уколико се упореде болеснице са истим стадијумом и степеном диференцијације, не постоје разлике у преживљавању код различитих епителних типова. Ипак, у поређењу са серозним цистаденокарциномима, муцинозни и ендометриоидни карциноми откривају се у ранијим стадијумима и они су са нижим градусом диференцијације.

Серозни карцином

Око 75% свих епителних карцинома јајника серозног су хистолошког типа. Развијају се инвагинацијом површине оваријалног епитела (18).

Макроскопске карактеристике

Највећи део показује мешавину солидних и цистичних елемента. Серозни карциноми имају особину билатералности у око 50% до 90% случајева (19). Само код 25–30% случајева дијагностикују се у првом стадијуму (19).

Микроскопске карактеристике

Боље диференцирани тумори имају очигледну папиларну структуру са неравномерном стромалном инвазијом и *Psammoma* телашца која се сусрећу код 80% серозних карцинома (18). Високо диференциране форме серозних папиларних карцинома, тзв. ”*Psammoma* карциноми”, садрже велики број *Psammoma* телашца, имају повољну прогнозу и поред чињенице да се највећи број тумора детектује у трећем стадијуму болести. Ниједна од ових карактеристика, посматрана индивидуално, нема дијагностички значај за серозне туморе. Поред њих, и ендометриоидни и светлоћелијски карциноми, као и муцинозни карциноми јајника, могу формирати папиларне структуре.

Муцинозни карциноми

Муцинозни карциноми чине 8 до 10% свих епителних малигних тумора јајника (18).

Макроскопске карактеристике

Муцинозни карциноми су типично мултилокуларни, са танким зидовима, глатком вањском површином и садрже муцинозну течност. Локуле варирају у димензијама и тумор се често састоји од једне велике шупљине са пуно малих циста у саставу зида велике цисте. Муцинозни карциноми су међу највећим туморима јајника, а дијаметар цисте од 25 *cm* је прилично честа појава (19), (30). У око 8 до 10 % случајева су билатерални (18).

Неки малигни тумори могу манифестовати изразито солидне зоне, понекад са некрозом и хеморагијом. Карциноми у напредним стадијумима су у адхезијама са околним органима. Присутан је и малигни асцит.

Микроскопске карактеристике

Муцинозни аденокарциноми презентују разноликост хистолошких слика. Они могу да садрже ћелије сличне онима на ендоцервиксу, ћелије сличне цревима или комбинацију оба типа. Међутим, често су састављене и од муцинозних ћелија које се не могу класификовати према изгледу. Присутна је стромална инвазија. Због тога што је диференцијација изгубљена, ћелије постају теже препознатљиве и њихов муцинозни садржај нестаје.

Ендометриоидни карциноми

Ендометриоидни карциноми чине око 6 до 8% свих епителних тумора јајника (18). Удружени су са пелвичном ендометриозом у 11–42% случајева (19).

Макроскопске карактеристике

Личе на малигне неоплазме епителног, стромалног или мешовитог порекла, које се обично налазе на ендометријуму (44). Патолог мора правити разлику између метапластичних и реактивних промена код ендометриозе и правих неопластичних промена у случају ендометриоидних карцинома. У 15 до 20% случајева јавља се заједно са карциномом ендометријума (18).

Постоји мало карактеристика према којима се тумор јајника може диференцирати као ендометриоидни тип голим оком. Углавном је цистичан, обично унилокуларан и садржи турбидно браон течност. Унутрашња површина цисте је уобичајено рапава, са округлим, полипоидним пројекцијама и солидних зона, по чему се разликује од папиларних екресценција серозних тумора.

Микроскопске карактеристике

Грађа је уобичајено тубуларна и може сличити пролиферативном ендометријуму. Ендометриоидни карциноми јајника су више папиларни него примарни ендометријални карциноми. Истовремено са препознатљивом ендометриозом, виде се у 5–10% свих случајева (19).

Светлоћелијски карциноми

Према учесталости, светлоћелијски карциноми су најређи од свих малигних епителних тумора јајника. Њима припада 5–10% свих карцинома јајника (45). Понекад се сусрећу заједно са фокалним просторима ендометриозе и ендометриоидних карцинома.

Макроскопске карактеристике

Нема било каквих карактеристика по којима би се светлоћелијски карцином јајника разликовао од осталих цистаденокарцинома. Највећи део тумора има дебело зид, унилокуларни су и садрже турбидно браон или крвави садржај, са солидним, полипоидним пројекцијама које расту из унутрашње површине. Око 10% су билатерални (19).

Микроскопске карактеристике

Светлоћелијски карциноми јајника карактеришу се својим варијететом архитектонских структура. Добили су име по светлим ћелијама, али неке зоне показују тубуло-цистичну структуру уз карактеристични клинасти изглед епитела.

Транзициоцелуларни карциноми

Транзициоцелуларни карциноми су ретки. Чине око 1–2% свих тумора јајника и најчешће су бенигни (19). Када се јаве у облику карцинома, стромална компонента им је слична оној у фибромима, а малигна је представљена малигно-алтерираним транзиционим ћелијама. За разлику од малигног Бренеровог тумора, по томе што се чешће открива у напреднијим стадијумима, стопа преживљавања је нижа (46).

1.5 Тумори ниског малигног потенцијала - “*Borderline*” епителни тумори јајника

Око 10% свих епителних тумора јајника су ниског малигног потенцијала или тзв. “*borderline*” и у 50% случајева се јављају код жена испод 40 година (18). Од њих је 30% муцинозног типа, после којих следи серозни тип (19). Други “*borderline*” тумори су ретки. Хистолошка дијагноза за “*borderline*” тумор може бити тешка, посебно код муцинозних типова. Они показују варијабилни степен нуклеарне атипичности и повећање у оквирима митотичке активности, вишеслојност неопластичних ћелија и формирање ћелијских пупољка. Не постоји инвазија строма. Највећи део “*borderline*” тумора остаје ограничен на јајнику, што је значајно за бољу прогнозу болести (46).

Перитонеалне лезије су присутне у неким случајевима и поред тога што само мали део даје метастазе. Код многих се не примећује раст, чак и регрестирају након одстрањивања примарног тумора. Хируршки патолошки стадијум и субкласификација екстраоваријалне болести на инвазивне и неинвазивне су најважнији прогностички индикатори за серозне “*borderline*” туморе. Преживљавање у напредним стадијумима серозних “*borderline*” тумора са неинвазивним имплантима је 95% у поређењу са 66% тумора са инвазивним имплантима (47).

1.6 Дијагностика аднексалних тумора

1.6.1 Серумски туморски маркери

Биомаркери би могли имати највећи значај у дијагностици и за преживљавање болесница уколико се употребе као део ефективне скрининг стратегије. Уколико се болест открије у раном стадијуму (стадијум I), петогодишње преживљавање би достигло 90%, уз оптималну циторедукцију и тренутно доступних комбинација хемотерапијских средстава. Међутим, карцином јајника који се проширио у перитонеалној шупљини или ван абдомена (стадијуми III и IV) даје изгледе за петогодишње преживљавање мање од 30% (48). Мање од 25% карцинома јајника открива се у раном стадијуму болести (I стадијум) (49). И кад би туморски маркер CA125 открио свих 80% случајева карцинома јајника у раном стадијуму, ипак, преостаје још најмање 20% случајева који би били пропуштени (50), (51). Употреба мултипних биомаркера, укључујући хумани епидидимисни протеин 4 (*HE4*), могла би надоместити тај недостатак.

1.6.1.1 Хумани епидидимисни протеин 4 (*Human epididymis protein 4 – HE4*)

Хумани епидидимисни протеин 4 (*HE4*) открили су *Korchoff* и сар. 1991. године. Припада породици киселих протеина са четири дисулфидна језгра која типично функционишу као протеазни инхибитори (52). На почетку је ген за *HE4* лоциран у епителним ћелијама дисталних делова епидидимис дуктуса, указавши на могућу улогу протеина у сазревању спермијума (52). Као и већина других биомаркера, *HE4* је експримиран у многим нормалним и малигним ткивима. Нормална жлездана ткива дојке, женски генитални тракт, епидидимис, семеновод, дисталне реналне тубуле, респираторни епител, пљувачне жлезде и слузница дебелог црева показују имунореактивност за *HE4*. Мање концентрације су запажене у плућима, простати, хипофизи, тироидној жлезди и бубрезима (53). Позитивна *HE4* имунореактивност, као прилично проминентна, присутна је код карцинома јајника, али и код: перитонеалних излива, мезотелиома, ендометријалног карцинома, карцинома дојке, гастроинтестиналног, реналног и плућног карцинома (53), (54), хроничне бубрежне болести и бубрежне слабости (55), (56). Поменути стања морају се искључити приликом интерпретације резултата *HE4* код болесница са аднексалном масом.

Обављени су *cDNA* упоредни хибридни експерименти који потврђују да постоји повећана експресија *HE4* код неких карцинома јајника у односу на нормално ткиво (57). И друге студије које користе серијске анализе генетске експресије код оваријалних ћелија потврђују *HE4* као потенцијални маркер који је повећан код случајева карцинома јајника (58).

Секретирајући HE4

Због чињенице да је *HE4* прекомерно експримиран код карцинома јајника, у поређењу са нормалним ткивима, *Hellstrom* је почео испитивати *HE4* као секретирајући биомаркер за карциноме. Мурина моноклонална антитела *2H5* и *3D8* су припремљена против *HE4* протеина произведених у ћелијама сисара конструкцијом *IgG2a Fc* фрагмената. Слепа проба је показала специфичност и сензитивност за *HE4*, која је била упоредива са *CA125*, али је серумски *HE4* ређе био повишен код болесница са бенигним гинеколошким стањима (59).

HE4 се често може детектовати у урину болесница са карциномом јајника због своје мале молекуларне масе која износи 25 *kD* (60). Дакле, маркер се може користити и као неинвазивна метода.

1.6.1.2 Карциномски антиген 125 (*Cancer antigen 125 – CA125*)

Туморски маркер *CA125* је добро установљен приликом испитивања оваријалних циста. И поред тога што није специфичан за карциноме јајника, ниво изнад 35 *U/mL* сматра се абнормалним. Бенигна стања која повећавају ниво *CA125* су ендометриоза и пелвична инфламаторна болест, затим оваријалне цисте, миоми и ендометриозе (61). Од малигну стања, ендометријални, цервикални и карцином плућа повећавају ниво *CA125* (51), (62). Може се повећати и код болести јетре и бубрега или перитонеалног излива (63).

Нивои изнад 250 *U/mL* увек указују на малигну болест. За нивое *CA125* који су повишени у преко 80% карцинома јајника, уколико се користи средња вредност од 30 *U/mL*, тестирањем се постиже сензитивност од 81% и специфичност од 75% (64).

1.6.2 Ултразвук

Приликом испитивања пелвичних органа користи се углавном трансвагинални ултразвук са фреквенцијом између 8 и 15 *MHz* (65).

Ултразвучни налаз тумора јајника је битан за одређивање степена малигнитета који се користи у преоперативној процени ризика од болести.

Ултразвучна морфологија у утврђивању разлика између бенигну и малигну пелвичних таса

Одсуство солидних компонената и било каквих неправилности у пелвичној маси током ултразвучног прегледа указује на бенигност тумора. Било која ирегуларност туморске капсуле или самог тумора сугерише малигнитет. Унилокуларне и мутилокуларне цисте у којима недостају солидне компоненте су бенигне цисте, и поред тога што неке цисте са екстремно

великим бројем локулуса, могу бити “*borderline*” муцинозне цистаденоме (66), чак и у случајевима са одсутним ирегуларностима или солидних компонената.

Код цистичних тумора са солидним компонентима, веће и ирегуларне солидне компоненте означавају већи ризик за малигнитет.

Код солидних тумора, већа ирегуларност површине капсуле и унутрашњости тумора, означава већи ризик за малигнитет (67). Многе лажно позитивне и лажно негативне дијагнозе у односу на малигнитет исто се тако могу објаснити присуством муцинозних цистаденома или муцинозних “*borderline*” тумора, због њихове преклапајуће ултразвучне морфологије.

1.6.2.1 Улога доплера у разликовању бенигну од малигну пелвичних маса

У највећем броју студија се коректна дијагноза поставља на основу тзв. сиве скале (*gray scale*) ултразвука. *Pulsatility Index (PI)* и *Resistance Index (RI)* су нижи код малигну тумора, али постоји преклапање резултата између ове две категорије тумора.

1.6.2.2 Ултразвучне карактеристике зрелих цистичних тератома

Најкарактеристичније ултразвучне одлике зрелих тератома су: присутност беле лопте (одговара садржају косе и масти), дуге, ехогене беле линије и проминентне ехогене тачке у течности цисте (одговара присутности длаке које пливају у немасном садржају и засенчењу) (68), (69). Засенчење често проузрокује потешкоће у одређивању праве димензије тумора. Зрели тератоми могу бити мали и не деформишу облик јајника. Интрацистичне слободне куглице масти се могу идентификовати код зрелих тератома, дајући драматични изглед. Диференцијална дијагноза зрелих тератома је понекад тешка ако су у питању: ендометриоме, муцинозне цистаденоме, *struma ovarii*, серозне цистаденоме, цистаденофиброме и Бренеров (*Brenner*) тумор (70), (71), (72).

1.6.2.3 Ултразвучне карактеристике ендометриоза

Ендометриозе карактеристише слика сломљеног стакла, која се приказује сивом скалом ултрасонографије (71), (73). Прилично често може се приметити једна или више солидних маса које протрудирају у лумен цисте. Око 20% свих ендометриоза презентују се као протрузије, тј. нодуларности (74). *Patel* и сар. обавештавају о много израженијој учесталости хиперехогених фокуса на зидовима ендометриотичне цисте него остатак аднексалне патологије (74). Ендометриозе могу бити унилатералне или билатералне, а у случају билатералности, ехогеност на обе стране може бити различита. Постоје диференцијално-дијагностичке потешкоће у односу на дермоидне цисте, апсцес, оваријалне аденофиброме, оваријалне фиброме, муцинозне и серозне цистаденоме и хеморагичне цисте (75), (70), (71), (72), (76).

1.6.2.4 Ултразвучне карактеристике хеморагичног *Corpus luteuma*

Хеморагични *corpus luteum* је циста која има типично паучинасту структуру (74). У унутрашњости цисте могу се видети бизарни коагулуми, који каткад наликују на папиларне пројекције и остављају утисак да је у питању малигни тумор (74). Доплер ултразвучна евалуација може помоћи код оваквих стања. Доплер сигнал је увек одсутан у случајевима крвних коагулума и обрнуто. Доплер сигнал је присутан у случају папиларне пројекције.

1.6.2.5 Ултразвучне карактеристике пелвичне инфламаторне болести

Најкарактеристичнија ултразвучна одлика упале јајовода су цистичне структуре налик кобасице испуњене течномшћу, са непотпуним септама. Тубооваријални апсцес се може презентовати унилокуларном цистичном структуром или као комплексна мултицистична структура са дебелим зидовима и дебелим септама, испуњена хомогено-ехогеним материјалом, налик сломљеном стаклу. Имајући у виду комплексне ехогености, тубооваријални апсцес је често теже диференцирати од ендометриоза или малигнух тумора (75), (77).

1.6.2.6 Ултразвучне карактеристике параоваријалних цисти

Параоваријалне цисте се на ултразвуку виде као цисте које су јасно одвојене од јајника и ако се јајник не види, може бити практично немогуће да се циста дијагностикује као параоваријална. Циста може бити анехогена или ехогена. Такође, могу бити присутне и папиларне пројекције (78).

1.6.2.7 Ултразвучне карактеристике перитонеалних псеудоциста

Типична ултразвучна морфологија перитонеалних псеудоциста су цистичне масе које прате карличне контуре (и поред тога што ове цисте могу бити овалне или округле), са деформисаним јајником постављеним између адхезија централно или периферно. Садржај цисте може бити анехоген или ехоген, а циста може да садржи септе и папиларне пројекције (79), (80).

1.6.2.8 Ултразвучне карактеристике солидних бенигнух тумора јајника

Фиброми и фибротекме уобичајено дају ехо налаз који се не разликује од оног који даје педункуларни миом. Они су солидни, округли или овални, глатких ивица и имају регуларно тракасту ехогеност. Различити типови бенигнух солидних тумора могу манифестовати сличну ехогеност током сиве скале сонографије (81), (82). Због тога је важно разликовати бенигне од малигнух тумора (71).

1.6.2.9 Ултразвучне карактеристике оваријалних серозних и муцинозних цистаденома

Серозни и муцинозни цистаденоми могу се успешно дијагностиковати путем сиве скале ултрасонографије (83). *Виу* и *сар*. још сматрају да се серозни цистаденоми карактеришу унилокуларношћу или билокуларношћу са хомогеном воденом ехогеношћу, танким регуларним зидовима, танким регуларним септумима и одсуством вегетације (84). За разлику од њих, муцинозни цистаденоми су мутилокуларне цисте које садрже течности са различитом ехогеношћу, са регуларним зидовима и септумима, али без вегетације (84).

Велики број студија анализира панеле туморских маркера, сугеришући развој мултиваријантних дијагностичких модела, али због високе цене и недостатка људских и техничких ресурса, мултимаркерски дијагностички приступ се још не користи шире у клиничкој пракси. Зато је неопходно креирати једноставнији и практичнији предиктивни модел за дијагностику карцинома јајника, који би имао високу валидност и уједно омогућио болесницама са аднексалним туморима оптимални преоперативни третман.

2. ЦИЉЕВИ ИСТРАЖИВАЊА

1. Утврдити валидност туморског маркера *HE4* у дијагнози карцинома јајника.
2. Испитати могућности *HE4* теста у диференцијалној дијагнози ултразвучно потврђених тумора јајника.
3. Извршити компарацију сензитивности и специфичности туморског маркера *HE4*, маркера *CA125* и ултрасонографских параметара у предикцији карцинома јајника.
4. Утврдити која физиолошка стања и које бенигне хистолошке промене могу утицати на смањење валидности *HE4* и *CA125* маркера.

3. НАУЧНА ХИПОТЕЗА

Хумани епидидимисни протеин 4 (*HE4*) је туморски маркер који има високу сензитивност и специфичност у предикцији карцинома јајника.

Туморски маркер *HE4* повећава специфичност маркера *CA125* који се користио до сада и то нарочито код случајева специфичних хистолошких типова тумора јајника (код ендометриоидних типова и код инфламаторних тумора).

Прорачунавање *ROMA* индекса (*Risk of ovarian malignancy algorithm*), који представља комбинацију туморских маркера *HE4* и *CA125*, има значајну улогу у предикцији карцинома јајника код болесница са тумором откривеним ултразвуком.

4. МАТЕРИЈАЛЕ И МЕТОДЕ ИСТРАЖИВАЊА

4.1 Избор испитаница

Сprovedено је проспективно клиничко истраживање на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу.

Истраживање је обухватило 200 болесница у оквирима испитиване групе са тумором јајника дијагностикованим ултразвуком.

Након што је из групе искључено 19 испитаница, за циљеве анализе остали су резултати које се односе на 181 испитаницу.

Разлози за искључење 19 испитаница су следећи: код 11 није било могуће извршити хируршки оперативни захват због виталне угрожености (тешка анемија, кардио-пулмоналне слабости, тешка бубрежна инсуфицијенција); код 5 болесница добијени материјал из крви није био довољан за потребне лабораторијске анализе, а три болеснице су одбиле даљи третман на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство.

Критеријуми за укључивање у испитивање били су:

- Жене старије од 18 година;
- Болеснице са детектованим тумором јајника помоћу ултразвука, који је био планиран за хируршко одстрањивање.

Критеријуми за искључивање из испитивања били су:

- Труднице и доиље;
- Болеснице са претходном једностраном и обостраном оофоректомијом;
- Болеснице са анамнезом за било коју тренутну или прошлу малигну болест;
- Тешка хронична обољења.

Контролна група, која представља здраву популацију жена, састојала се од 100 жена са нормалним ултразвучним налазом мале карлице.

Након што је из ње искључена 21 испитаница, за циљеве анализе остали су резултати који се односе на 79 испитаница.

Разлози за искључење 21 испитанице су следећи: 11 испитаница одбило је венепункцију, 8 је имало хемолизирани узорак крви, и за две испитанице нисмо добили лабораторијски резултат.

Захтевало се да свака испитаница потпише сагласност о информисаности и на основу тога, истраживање је обухватило само оне које су се сагласиле да учествују.

Од свих испитаница узимана је детаљна лична и фамилијарна анамнеза. Добијени подаци су се уносили у специјализирани упитник.

Упитник обухвата податке о годинама старости, висини и телесној тежини, на основу чега се прорачунавао индекс телесне масе (*BMI*), лична анамнеза, фамилијарна анамнеза, пушачки статус (пушач/непушач), датум последње менструације, менструални циклус (дужина циклуса и трајање крварења), број трудноћа, број порођаја, број абортуса.

4.1.1 Ултразвучни преглед

Код свих испитаница, постављених у гинеколошки положај, био је урађен ултразвучни преглед мале карлице на ултразвучном апарату марке GE *Voluson E8* са трансвагиналном сондом *RIC5-9D*, 4-9 MHz. У периоду не дужем од 6 недеља болеснице су примљене на Одељење за гинеколошку онкологију за даљи хируршки третман.

У односу на карактеристике ултразвучног налаза узимани су и бележени су следећи подаци:

- величина аднексалног тумора представљена у три димензије и изражена у милиметрима (*mm*);
- локализација тумора (унилатералност/билатералност);
- конзистенција тумора (чврст/течни);
- изглед (хетерогени/хомогени);
- волумен тумора (прорачунат по формули: *дужина × висина × ширина × 0,523*);
- локуларност (унилокуларна/мултилокуларна);
- септум (присутан/одсутан);
- дебљина септума изражена у милиметрима (*mm*);
- дебљина капсуле изражена у милиметрима (*mm*);
- пролиферације (присутне/одсутне);
- дијаметар пролиферације изражен у милиметрима (*mm*);
- асцит (присутан/одсутан);
- “*peritoneal caking*” (присутан/одсутан);

4.1.1.1 Доплер и тип протока

Одређивао се доплер крвних судова тумора и електронском калкулацијом добијали се подаци о индексу пулсације (*PI*) и индексу резистенције (*RI*). За *PI* вредност узимана је најнижа добијена вредност, измерена на три места (цистични зид, септум, вегетација или солидни део цисте).

Како би добили репродуцибилне резултате, пулсна репетициона фреквенција колор доплера била је подешена на 400 Hz, док се за пулсни доплер аутоматски мењала са дужином промене, све до најниже могуће фреквенције. Филтри су били подешени на 50 Hz.

У случају туморских маса на оба јајника, за циљеве анализе узимао се нижи *PI* и *RI*, јер према досадашњој публикованој литератури, они су чешће у вези са малигнитетом.

Болеснице са високим ризиком за малигнитет биле су оне код којих је *PI* нижи од 1 и/или *RI* нижи од 0,4.

4.1.2 Венепункција и лабораторијске анализе туморских маркера

Максимално 48 сати пре хируршког третмана узимана је венска крв за циљеве овог истраживања.

Узимање и обрада крви

Крв се сакупљала у вакуум са ЕДТА (*Ethylenediaminetetraacetic acid*). Узимало се око 10 mL крви. У року од четири сата од узимања пуне крве, епрувете су центрифугиране ($1.500 \times g$) 10 минута, да би се серум одвојио. Затим се серум сакупљао у епрувете од по 5 mL и смрзавао се у фрижидерима на -20°C . Од ове крви одређивала се концентрација *HE4* и *CA125*. Серумска *HE4* и *CA125* концентрација анализирала се на *Architect HE4* и *Architect CA125* II анализаторима од стране тренираног оператера у лабораторији на Институту за онкологију и радиотерапију у Скопљу.

4.1.2.1 Одређивање туморских маркера

Architect HE4 (*Abbott Laboratory, Abbott Park, IL 60064 USA*) је хемилуминисцентни микро-партикуларни имуноесеј за квантитативно одређивање *HE4* антигена у хуманом серуму.

Architect HE4 је двоетапни имуноесеј.

У првој етапи комбинују се узорак серума са *2H5* анти-*HE4* обложеним пара-магнетским микропартикулима. Антиген *HE4* који је присутан у узорку серума веже се за анти-*HE4* обложених микропартикула.

После испирања, у другој етапи, додаје се 3D8 анти-HE4 акридинијум обележеног коњугата да би се постигла међуреакција.

Резултирајућа хемилуминисцентна реакција мери се као *RLUc* (*relative light unit*). Постоји директна корелација између количине HE4 антигена у узроку и *RLUc* детектованим помоћу *Architect i* Система.

На основу добијеног резултата за HE4, болеснице су биле категорисане у групе са ниским и високим ризиком за малигнитет, посебно за жене у пременопаузи и постменопаузи, због различитог *cut-off*-а понуђеног од стране произвођача.

Болеснице у пременопаузи:

HE4 < 70 pmol/L ниски ризик за малигнитет;

HE4 ≥ 70 pmol/L високи ризик за малигнитет.

Болеснице у постменопаузи:

HE4 < 140 pmol/L ниски ризик за малигнитет;

HE4 ≥ 140 pmol/L високи ризик за малигнитет.

Architect CA125 II (*Abbott Laboratory, Abbott Park, IL 60064 USA*) је хемилуминисцентни микро-партикуларни имуноесеј за квантитативно одређивање *OC 125* дефинисаног антигена у хуманом серуму на *Architect i* Систему.

CA125 II вредности се дефинишу помоћу *OC 125* моноклоналних антитела. *OC 125* је генерисан путем хибридизације мишјих мијелома ћелија у лијеналним ћелијама мишева претходно имунизираних хуманим серозним цистаденокарциномским ћелијским линијама названим *OVCA 433* (85).

Architect CA125 је туморски маркер друге генерације за откривање *OC 125* дефинисаног антигена. Користи *OC 125* моноклонална антитела, као фиксацијска антитела која вежу молекуле које садрже *OC 125* дефинисани антиген. Ови се антигени квантификују помоћу акридинијум обележених *M11* антитела.

На основу добијеног резултата за *CA125*, болеснице су биле категорисане у групе са ниским и високим ризиком за малигнитет.

CA125 < 35 U/mL низак ризик за малигнитет.

CA125 > 35 U/mL висок ризик за малигнитет.

Хируршки третман

Све болеснице биле су подвргнуте хируршком одстрањивању оваријалне масе не касније од шест недеља након ултразвучне визуализације тумора јајника.

Уколико је код болесница интраоперативно био дијагностикован карцином јајника, хируршко стадирање радило се према критеријумима Међународне федерације за гинекологију и акушерство (*FIGO*) (86) (Анекс 1).

Упитник садржи податке о хистолошкој анализи тумора и *FIGO* стадијуме болести: I (*IA*, *IB* и *IC*); II (*IIA* и *IIB*); III (*IIIA*, *IIIB* и *IIIC*); IV (*IVA* и *IVB*).

Хистолошка анализа оперативног материјала

Оперативни материјал је узиман од свих болесница и послат за хистолошку анализу на Институт за патолошку анатомију Медицинског факултета у Скопљу. Хистолози који су анализирали хируршки материјал нису били упознати са лабораторијским резултатима испитиваних туморских маркера.

Исто тако, лабораторијска тестирања су урађена без било какве информације лабораната о резултатима хистолошке анализе.

Морфолошки индекс (MI)

На основу волумена (*TV*) и структуре тумора (*TS*), прорачунавао се морфолошки изглед (*MI*) тумора према *Uelandovim* критеријумима (87). Резултати су се уносили у упитник.

На основу укупног скорa за *туморски волумен (TV)* израчунаван је *MI* (морфолошки индекс) путем скорова од 0 до 5 и *туморска структура (TS)* скоровима од 0 до 5.

Укупни скор морфолошког индекса може варирати од 0 до 10. Категоризација је приказана на Слици 1.

Туморски волумен (TV) мерио се у три димензије и прорачунавао помоћу формуле:

$$TV = \text{дужина} \times \text{ширина} \times \text{висина} \times 0,523 \text{ (фактор корекције);}$$

$$TV = 0 \text{ за } TV < 10 \text{ cm}^3;$$

$$TV = 1 \text{ за } TV > 10 \text{ и } < 50 \text{ cm}^3;$$

$$TV = 2 \text{ за } TV > 50 \text{ и } < 100 \text{ cm}^3;$$

$$TV = 3 \text{ за } TV > 100 \text{ и } < 200 \text{ cm}^3;$$

$$TV = 4 \text{ за } TV > 200 \text{ и } < 500 \text{ cm}^3;$$

$$TV = 5 \text{ за } TV > 500 \text{ cm}^3;$$

Туморска структура (TS) одређивала се према изгледу тумора јајника (Слика 1):

$$TS = 0 \text{ за хомогену цистичну формацију, бистрог садржаја;}$$

$$TS = 1 \text{ за хомогену цистичну формацију, гушћег садржаја;}$$

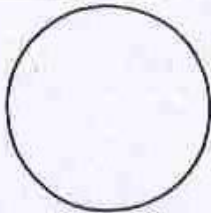


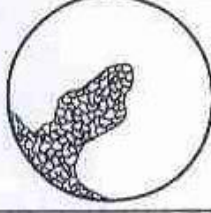
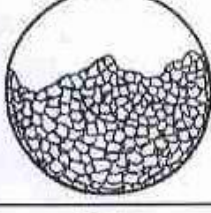
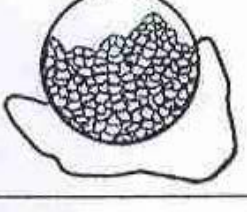
$$TS = 2 \text{ за хетерогену туморску формацију, без пролиферације и танким септумом;}$$

$$TS = 3 \text{ за хетерогену туморску формацију са солидним интралуминалним пролиферацијама;}$$

$$TS = 4 \text{ за хетерогену и доминантно солидну туморску формацију;}$$

$$TS = 5 \text{ за хетерогену и доминантно солидну туморску формацију са присутним асцитом.}$$

MORPHOLOGY INDEX

	TUMOR VOLUME	TUMOR STRUCTURE
0	$<10 \text{ cm}^3$	
1	$10-50 \text{ cm}^3$	
2	$>50-100 \text{ cm}^3$	
3	$>100-200 \text{ cm}^3$	
4	$>200-500 \text{ cm}^3$	
5	$>500 \text{ cm}^3$	

Слика 1. Категоризација морфолошког индекса (Ueland FR. и сар., 2003)

На основу скорa добијеног за морфолошки индекс (MI), вршила се категоризација болесница у групе са ниским ризиком, где је $MI < 5$, и оне са високим ризиком где је $MI \geq 5$.

Индекс ризика за малигнитет (Risk of malignancy index – RMI)

На основу ултразвучног налаза цисте, менопаузалног статуса и вредности *CA125* прорачунавао се индекс ризика од малигности по *Jacobsu (RMI)* (88).

RMI скор је израчунат помоћу формуле:

$$RMI = U \times M \times CA125 \text{ (64).}$$

“*U*” се односи на ултразвучни налаз, “*M*” на менопаузални статус и “серумски *CA125*” је концентрација *CA125* туморског маркера у серуму, изражен у *mL (U/mL)*.

У односу на ултразвучни налаз, даје се један бод за сваку од следећих, присутних ултразвучних карактеристика: *мултилокуларност, солидне зоне, билатерални тумор, асцит и удаљене метастазе.*

Ултразвучни скор означили смо вредностима 0, 1 и 3, у зависности од броја присутних ултразвучних карактеристика предметних тумора (мултилокуларност, билатералност, солидне зоне, асцитес, сумња на метастатске промене).

Ултразвучни скор је 0 (нула), уколико није присутна ниједна од ултразвучних карактеристика тумора; 1 (један), уколико је присутна једна карактеристика и 3 (три), уколико су присутне две до 5 карактеристика.

$$U = 0 \text{ за } imaging \text{ збир бодова} = 0;$$

$$U = 1 \text{ за } imaging \text{ збир бодова} = 1;$$

$$U = 3 \text{ за } imaging \text{ збир бодова од } 2 \text{ до } 5.$$

У односу на менопаузални статус “*M*”, жене у пременопаузи добијале су скор 1 у формули, а жене у постменопаузи скор 3.

$$M = 1 \text{ за жене у пременопаузи};$$

$$M = 3 \text{ за жене у постменопаузи.}$$

Сва три параметра су помножена да би се прорачунао вредност *RMI* индекса.

На основу добијеног резултата, болеснице су класификоване у групама са ниским, средњим и високим ризиком за карцином јајника.

скор < 25 U/mL – ниски ризик;

скор од 25 до 250 U/mL – средњи ризик;

скор > 250 U/mL – високи ризик.

Алгоритам за ризик од малигнитета јајника (*Risk of ovarian malignancy algorithm – ROMA*)

На основу добијених резултата *CA125* и *HE4* и менопаузалног статуса болесница, прорачунавао се *ROMA* алгоритам и уносио у упитник (89).

CA125 је приказан у јединицама кроз милилитар (U/mL), а *HE4* у пикомол кроз литар (pmol/L).

Код болесница за које недостаје податак о последњој менструацији и старости 48–55 година, као и код оних са претходно урађеном хистеректомијом, одређивала се вредност фоликуло-стимулирајућег хормона (*FSH*).

Вредност *FSH* већа од 40 mg-dl узимала се као индикативна за постменопаузу.

Одређивање предикције вероватноће

Један од циљева клиничког истраживања је класификација болесница са оваријалним тумором и група са високим и ниским ризиком за карцином јајника.

Ово је урађено помоћу предиктивног алгоритма *ROMA*, који је посебно израчунат за жене у пременопаузи и постменопаузи на следећи начин:

жене у пременопаузи:

$$\text{Predictive value (PI)} = -12,0 + 2,38 \times \ln(\text{HE4}) + 0,06268 \times \ln(\text{CA125});$$

жене у постменопаузи:

$$\text{Predictive value (PI)} = -8,09 + 1,04 \times \ln(\text{HE4}) + 0,732 \times \ln(\text{CA125});$$

$$\text{Вероватноћа} = e^{(PI)} / (1 + e^{(PI)}).$$

ROMA предиктивни алгоритам је израчунат према моделу који је приказан у студији *Moora* и сар. (89).

На основу добијеног *ROMA* алгоритма, болеснице су категорисане у групе са ниским и високим ризиком и то посебно за оне у пременопаузи и постменопаузи, због различитих *cut-off* вредности за *ROMA* алгоритам понуђених од стране произвођача.

болеснице у пременопаузи:

$< 7,4\%$ ниски ризик за малигнитет;

$\geq 7,4\%$ високи ризик за малигнитет.

болеснице у постменопаузи:

$< 25,3\%$ ниски ризик за малигнитет;

$\geq 25,3\%$ високи ризик за малигнитет.

Копенхаген индекс (Copenhagen Index – CPH-I)

На основу добијених резултата CA125 и HE4 и старости болесница, прорачунавао се CPH-I и уносио се у упитник.

CA125 је приказан у јединицама за милилитар (U/mL), а HE4 у пикомолима за литар (pmol/L).

Одређивање предикције вероватноће

Болеснице су биле категорисане у групе са високим и ниским ризиком за карцином јајника помоћу формуле:

$$CPH-I = -14,0647 + 1,0649 \times \log_2(HE4) + 0,6050 \times \log_2(CA125) + 0,2672 \times \frac{AGE}{10};$$

$$PP = e^{(CPH-I)} / (1 + e^{(CPH-I)});$$

PP – предвиђена вероватноћа (*predicted probability*).

CPH-I предиктивни алгоритам је израчунат према моделу који је приказан у студији *Karlsona* и сар. (90).

На основу добијеног CPH-I индекса, болеснице су категорисане у групе са ниским и високим ризиком, према оригиналним *cut-off* вредностима предложеним од *Karlsona* и сар. (90).

$< 0,07$ – ниски ризик за малигнитет;

$\geq 0,07$ – високи ризик за малигнитет

Алгоритам предикције оваријалног малигнитета (Algorithm for Prediction of Ovarian Malignancy – АРОМ)

На основу добијених резултата *CA125* и *HE4* и електронски обрачуваног индекса резистенције (*RI*), прорачунавао се *АРОМ* и уносио се у упитник.

CA125 је приказан у јединицама за милилитар (*U/mL*), а *HE4* у пикомолима за литар (*pmol/L*), а *RI* у апсолутним бројкама.

Одређивање предикције вероватноће

Болеснице су биле категорисане у групе са високим и ниским ризиком за карцином јајника помоћу формуле:

$$APOM = -11,442 + 2,534 \times \ln HE4 + 0,632 \times \ln CA125 - 10,538 \times (Doppler RI)$$

$$PP_{APOM} = e^{APOM} / (1 + e^{APOM})$$

PP_{APOM} – предвиђена вероватноћа (*predicted probability*).

АРОМ је наш логистичко-регресиони модел за предикцију епителног оваријалног малигнитета (карцинома јајника).

На основу добијеног *АРОМ* индекса, болеснице су категорисане у групе са ниским и високим ризиком, према *cut-off* вредности од 0,3.

$\leq 0,3$ – ниски ризик за малигнитет;

$> 0,3$ – високи ризик за малигнитет.

5. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

5.1 Материјали и методе

Статистичка анализа је урађена коришћењем статистичких програма *SPSS 22,0 (IBM Corp. Released 2013. Armonk, NY)* и *MedCalc*. Нумеричке варијабле су описане применом дескриптивне статистике (*mean ± SD, median* и *min-max*) и упоређиване Студентовим т-тестом, Ман-Витнијевим *U* тестом и Крускал-Валисовим тестом (*multiple sample statistics*). Категоријске варијабле су упоређиване *Chi – квадрат тестом (χ^2 test)*. Корелација је утврђена Спирмановом ранг корелацијом (*Spearman Rank correlation*).

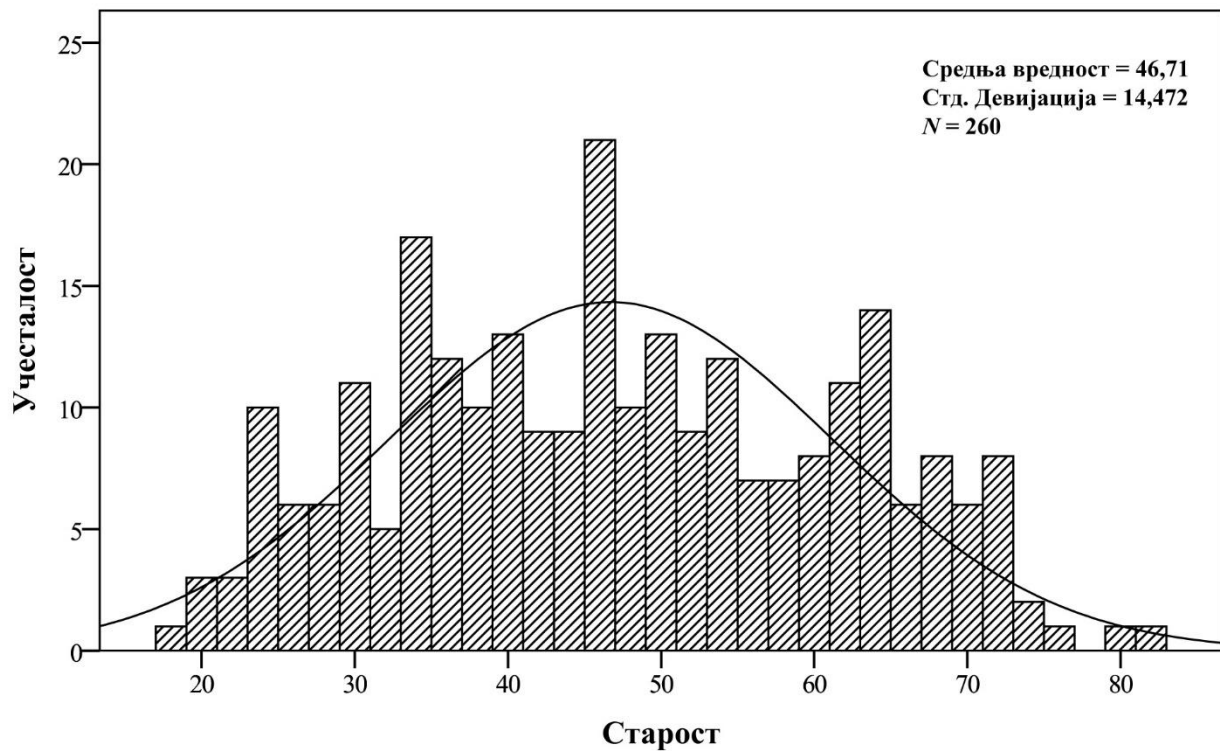
Валидност туморских маркера *HE4* и *CA125*, алгоритам *ROMA* и *CPH-I, RMI*, морфолошки индекс (*MI*), индекс резистенције (*RI*), индекс пулсације (*PI*) били су одређивани прорачунавањем сензитивности, специфичности, позитивне и негативне предиктивне вредности, глобалне тачности и *Youden Indexa*. Израчунате су *ROC* крива и површина испод криве (*ROC – AUC*) са 95% интервала поузданости (*confidence interval*). Коришћен је метод који описује *DeLong at all* (1988) да би се прорачунале разлике између *ROC – AUC*.

Све статистичке компарације направљене су за ниво поузданости од 95%, тј. тест се сматра сигнификантним за $p < 0,05$.

5.2 Опис свих испитаница

Овај део истраживања даје приказ резултата који смо добили обрадом и анализом 260 испитаница, од којих је 181 испитаница са ехотомографски верификованим тумором јајника и 79 испитаница са уредним ехотомографским налазом мале карлице.

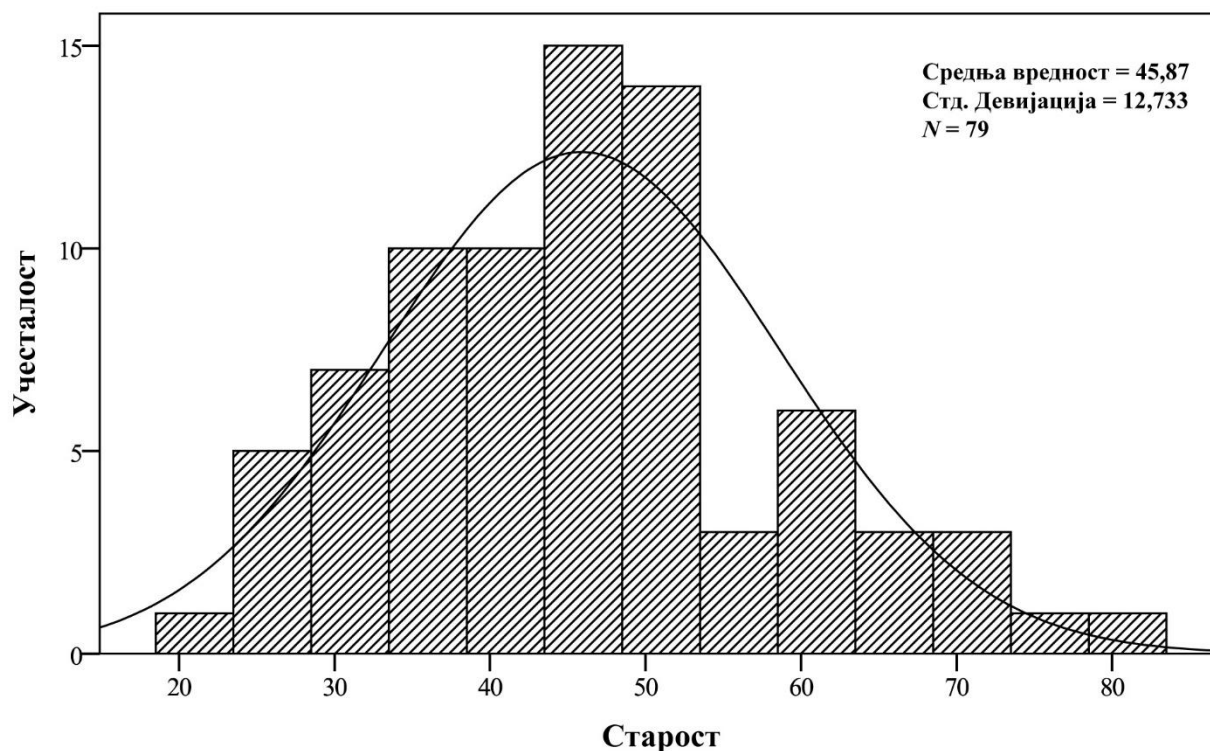
Старост испитаница је у границама од 18 до 81 године, а просечна старост износи $46,71 \pm 14,47$ година ($SE = 0,9$ год.) (Графикон 1).



Графикон 1. Хистограм, старост свих испитаница

5.3 Дескриптивна статистика здравих испитаница

Здраве испитанице су старости од 21 до 79 година, а просечна старост је од $45,87 \pm 12,73$ године ($SE = 1,43$ год.) (Графикон 2).



Графикон 2. Хистограм, старост здравих испитаница

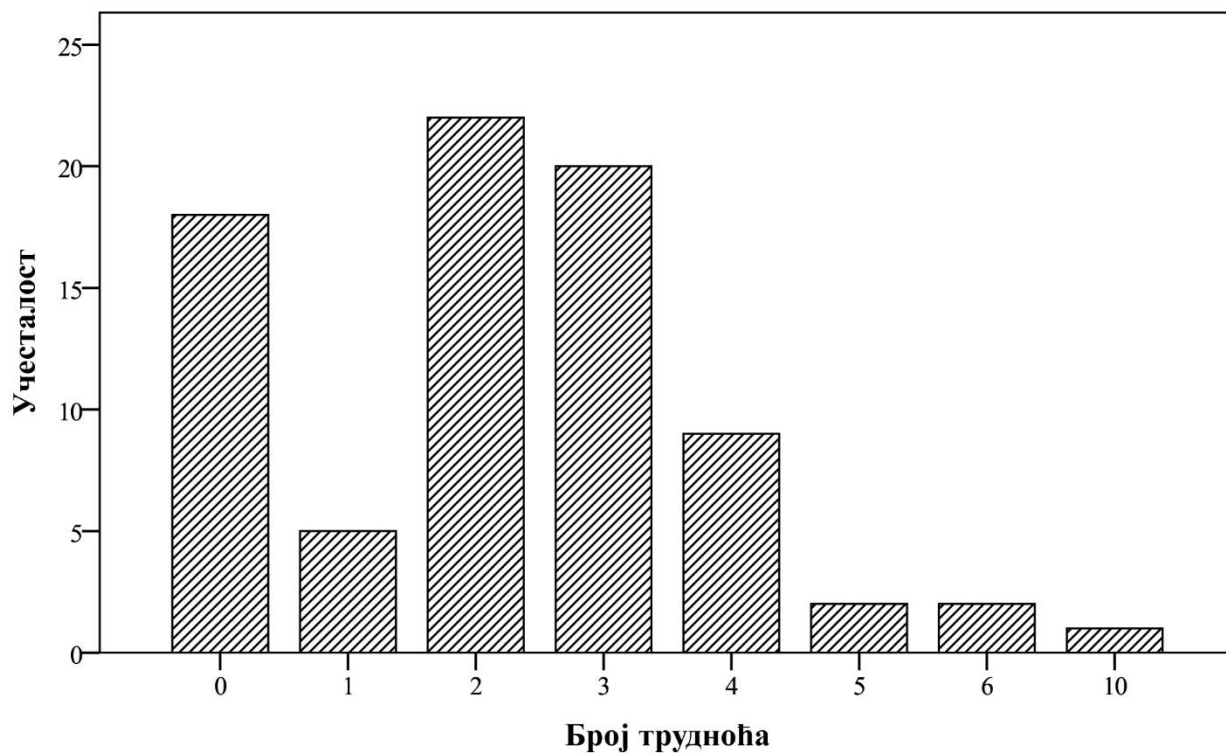
Најнижа измерена телесна маса је 47 kg, максимална телесна маса 85 kg, а просечна вредност телесне масе је $65,98 \pm 7,79$ kg ($SE = 0,88$ kg). Индекс телесне масе креће се у границама од 17,51 до 31,99 и просечно износи $24,01 \pm 2,98$ ($SE = 0,33$).

Коморбидитетна стања су регистрована код 25 (31,6%) испитаница, од којих је у већем делу, 20 (80,0%) есенцијална хипертензија.

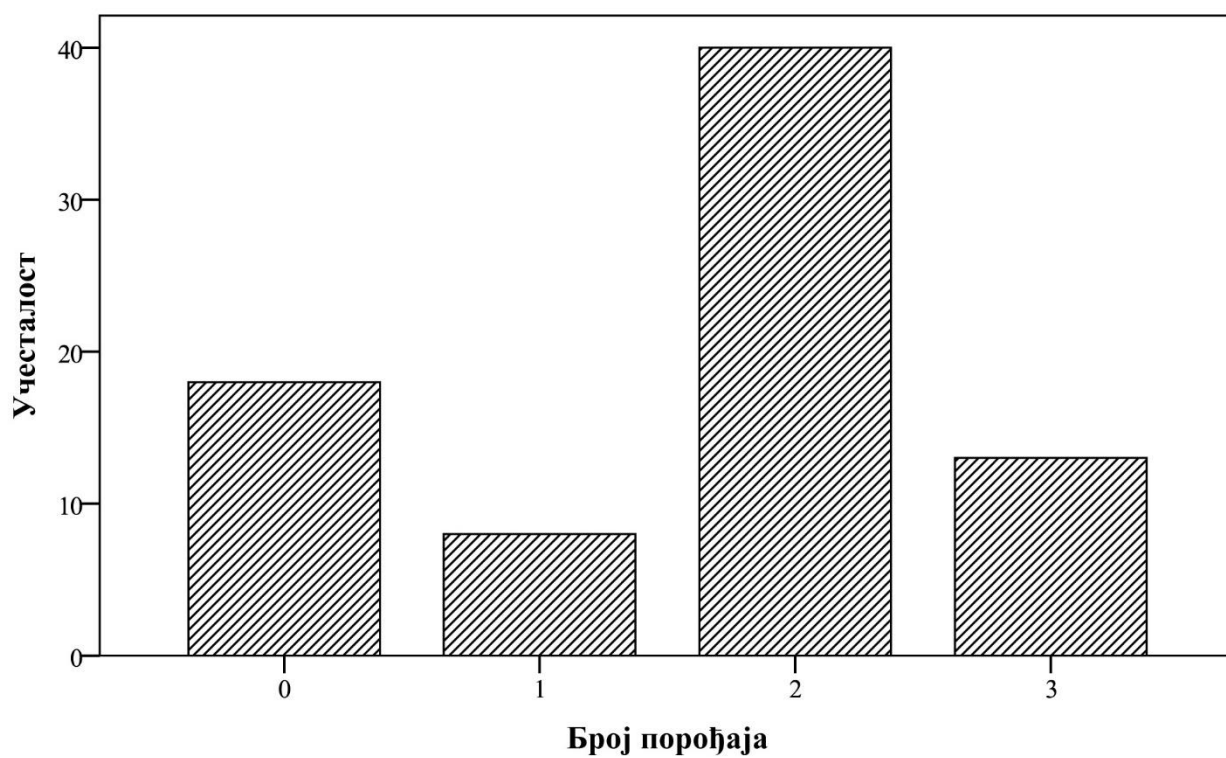
Позитивну анамнезу малигних болести имало је 20 (25,3%) испитаница, од којих 18 (90,0%) са фамилијарном анамнезом малигних болести дојке и две (10,0%) испитанице са малигном болешћу јајника.

У односу на пушачки статус, 23 (29,1%) испитанице су се изјасниле да су активни пушачи.

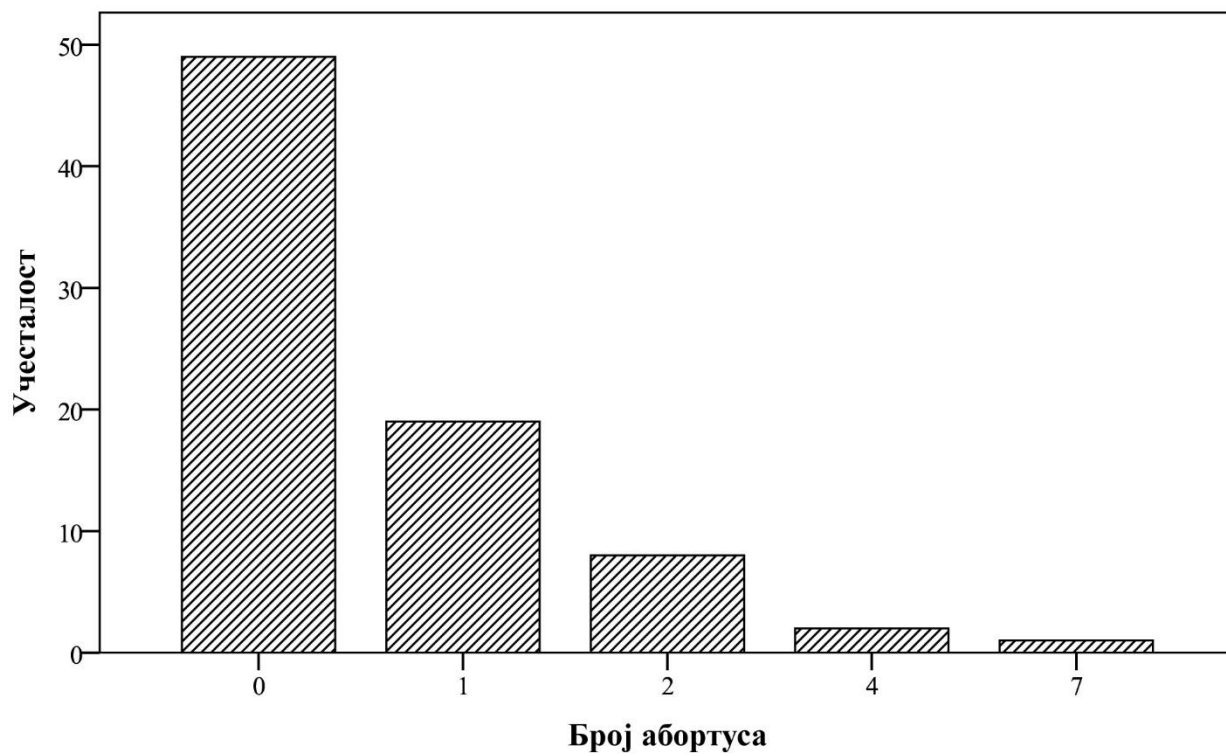
Подаци из гинеколошке анамнезе приказују да је 50% испитаница већ имало више од две трудноће и више од два порођаја (Табела 1, Графикон 3, Графикон 4, Графикон 5).



Графикон 3. Бар графикон – број трудноћа здравих испитаница



Графикон 4. Бар графико – број порођаја здравих испитаница



Графикон 5. Бар графикон – број абортуса здравих испитаница

Табела 1. Дескриптивне карактеристике здравих испитаница

Варијабла	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)		<i>min–max</i>
Старост (године)	45,87 ± 12,7 (1,43)		21,0–79,0
Телесна маса (<i>kg</i>)	65,98 ± 7,79 (0,88)		47,0–85,0
<i>BMI</i>	24,01 ± 2,98 (0,33)		17,5–32,0
Лична анамнеза о присуству коморбидитета	<i>N</i>	(%)	
<i>негативна</i>	54	(68,4%)	
<i>позитивна</i>	25	(31,6%)	
Позитивна анамнеза малигних болести <i>N</i> (%)	20/79	(25,3%)	
фамилијарна анамнеза карцинома дојке <i>N</i> (%)	18/20	(90,0%)	
фамилијарна анамнеза оваријалних карцинома <i>N</i> (%)	2/20	(10,0%)	
Пушачки статус	<i>N</i>	(%)	
<i>непушач</i>	56	(70,9%)	
<i>пушач</i>	23	(29,1%)	
Број трудноћа	медијана; <i>min–max</i>	2	(0–10)
Број порођаја	медијана; <i>min–max</i>	2	(0–3)
Број абортуса	медијана; <i>min–max</i>	0	(0–7)

У односу на менопаузални статус, 74,7% испитаница или 59/79 је у пременопаузи, од којих 32 у првој фази, 25 у другој фази, а за две испитанице нема података, док је 25,3% или 20/79 испитаница у постменопаузи.

У табели 2 приказана је и дескриптивна анализа оба туморска маркера: *HE4* и *CA125*.

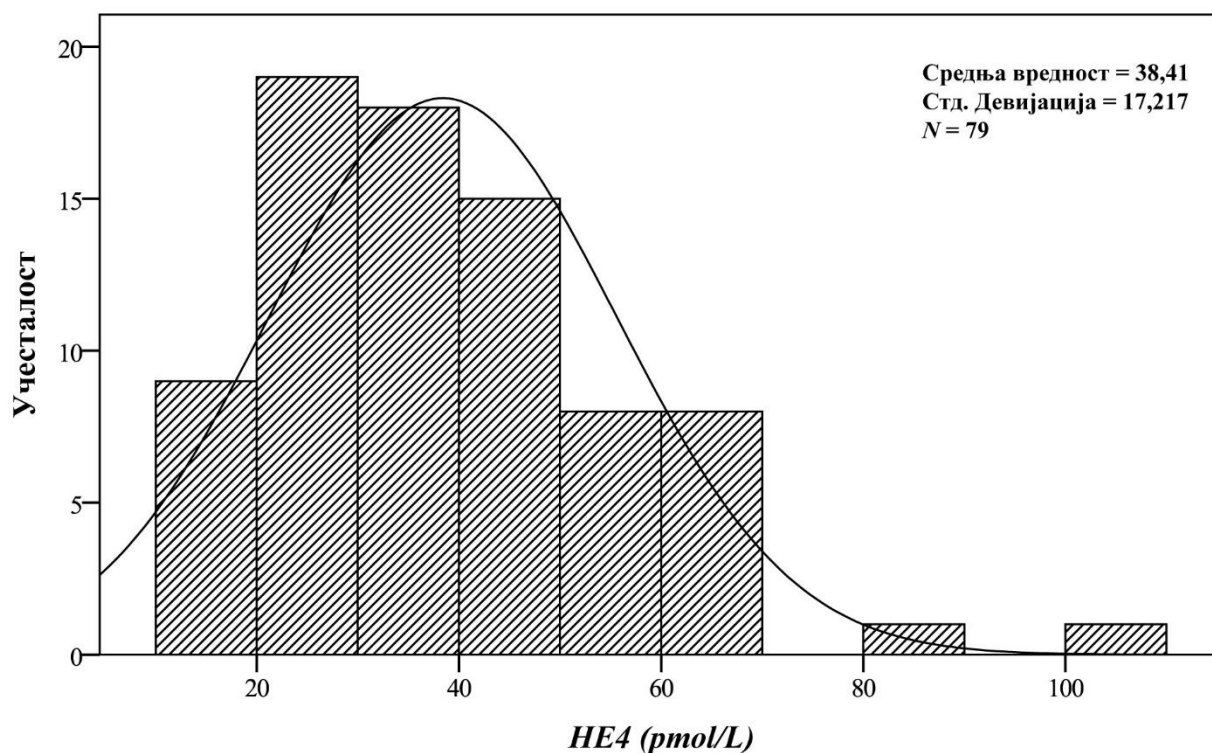
HE4 вредности крећу се од 13,3 до 105,9 *pmol/L*. Медијана, тј. средња вредност је 37,4 *pmol/L* (Табела 2, Графикон 6, Графикон 7).

CA125 вредности крећу се од 2,1 до 76,2 *U/mL*. Медијана износи 12,3 *U/mL* (Табела 2, Графикон 7, Графикон 8).

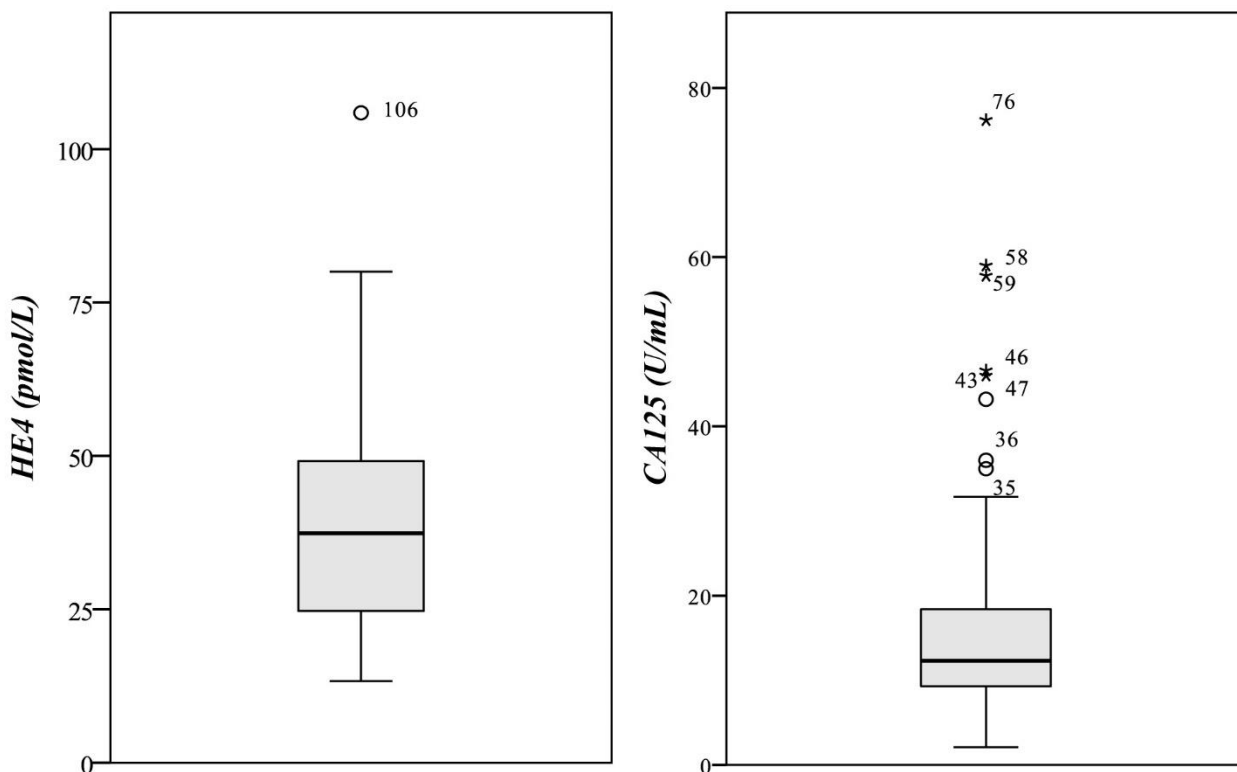
Табела 2. Клиничке карактеристике здравих испитаница

Варијабла			
Менопаузални статус		<i>N</i>	(%)
ПРМ (пременопауза)		59	(74,7%)
ПОМ (постменопауза)		20	(25,3%)
Менструална фаза		<i>N</i>	(%)
I фаза (фоликуларна)		32	(54,2%)
II фаза (лутеинизирајућа)		25	(42,4%)
Лабораторијске карактеристике		<i>mean</i> ± <i>SD</i> ; (<i>SE</i>); медијана; <i>min–max</i>	
<i>HE4</i> (pmol/L)		38,41 ± 17,22 (1,94); 37,4; 13,3–105,9	
<i>CA125</i> (U/mL)		16,94 ± 13,30 (1,50); 12,3; 2,1–76,2	

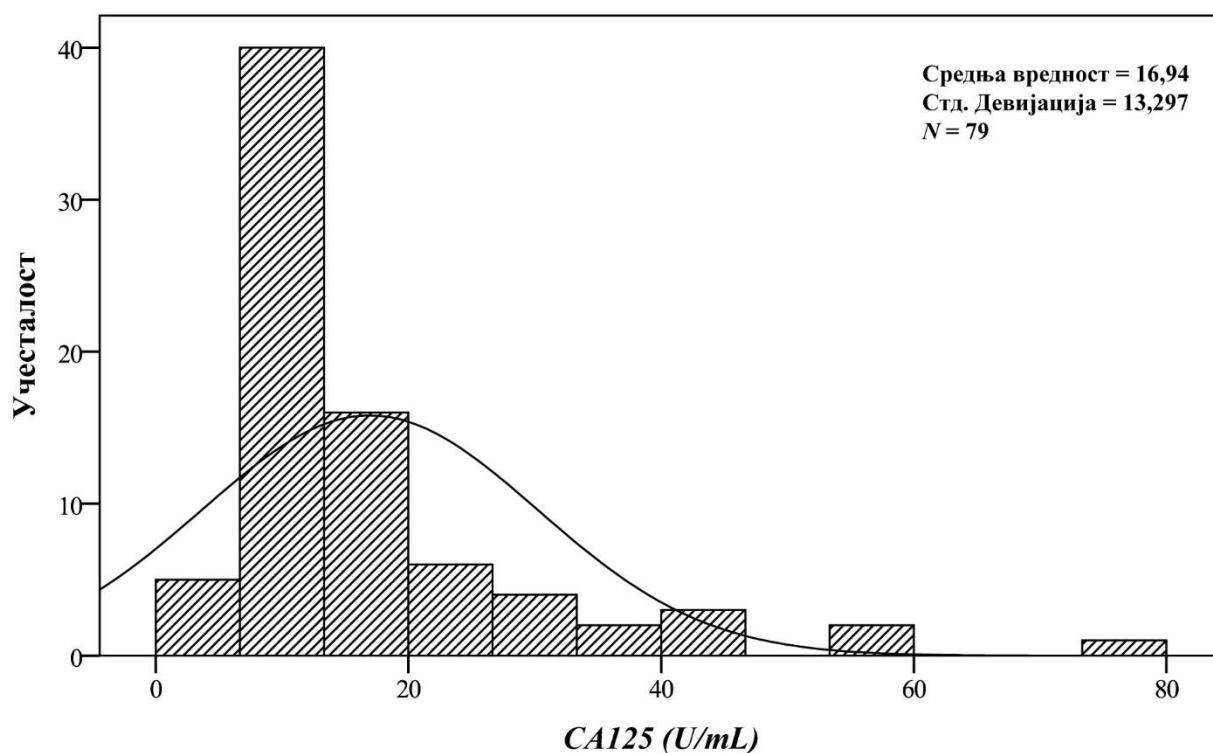
I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;



Графикон 6. Хистограм – маркер HE4 здравих испитаница



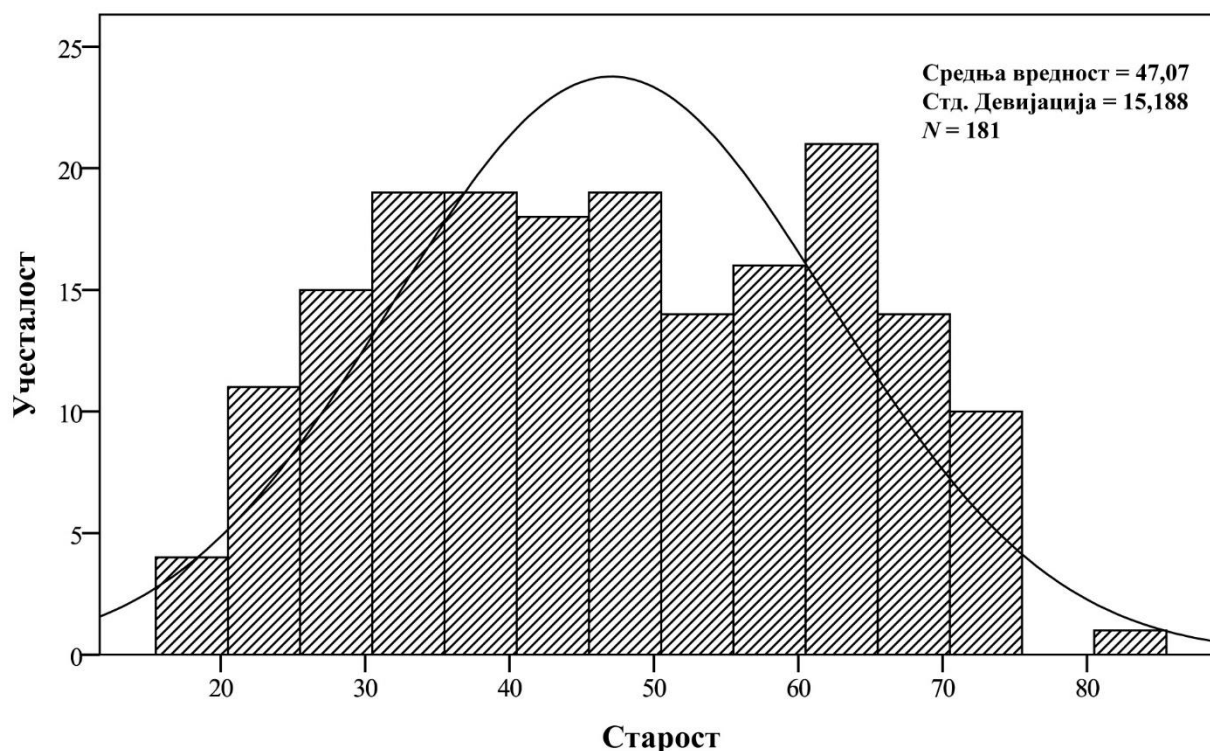
Графикон 7. Кутијаста дијаграм – маркер HE4 и CA125 здравих испитаница



Графикон 8. Хистограм – маркер CA125 здравих испитаница

5.4 Дескриптивна статистика испитаница са верификованим тумором јајника

Испитанице са верификованим тумором јајника су старости од 18 до 81 године, са просечном старашћу од $47,07 \pm 15,19$ година ($SE = 1,13$ год.) (Графикон 9).



Графикон 9. Хистограм – старост испитаница са верификованим тумором јајника

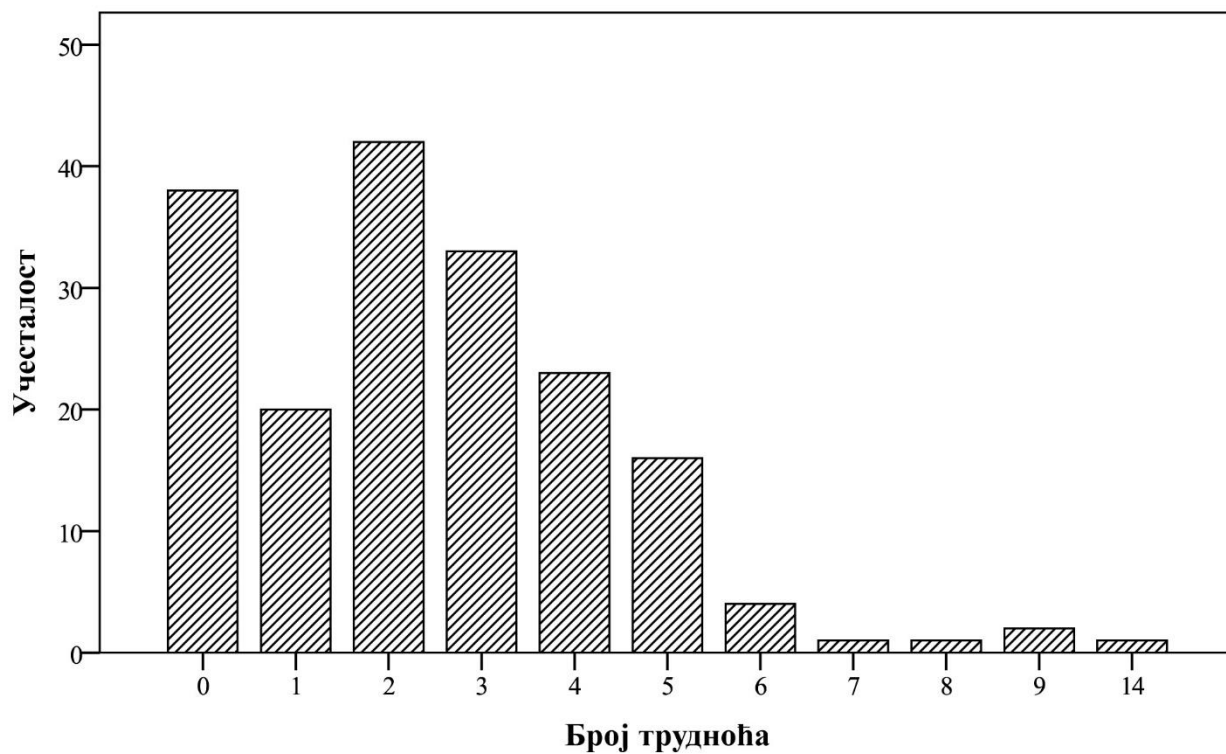
Најнижа измерена телесна маса је 48 kg, максимална телесна маса је 99 kg, просечна вредност телесне масе износи $66,58 \pm 7,07$ kg ($SE = 0,53$ kg). Индекс телесне масе креће се у границама од 18,07 до 47,96 и просечно износи $24,61 \pm 3,07$ ($SE = 0,23$).

Коморбидитетна стања су регистрована код 53 (29,3%) испитанице, од којих код већег дела, 42 (79,2%), есенцијална хипертензија.

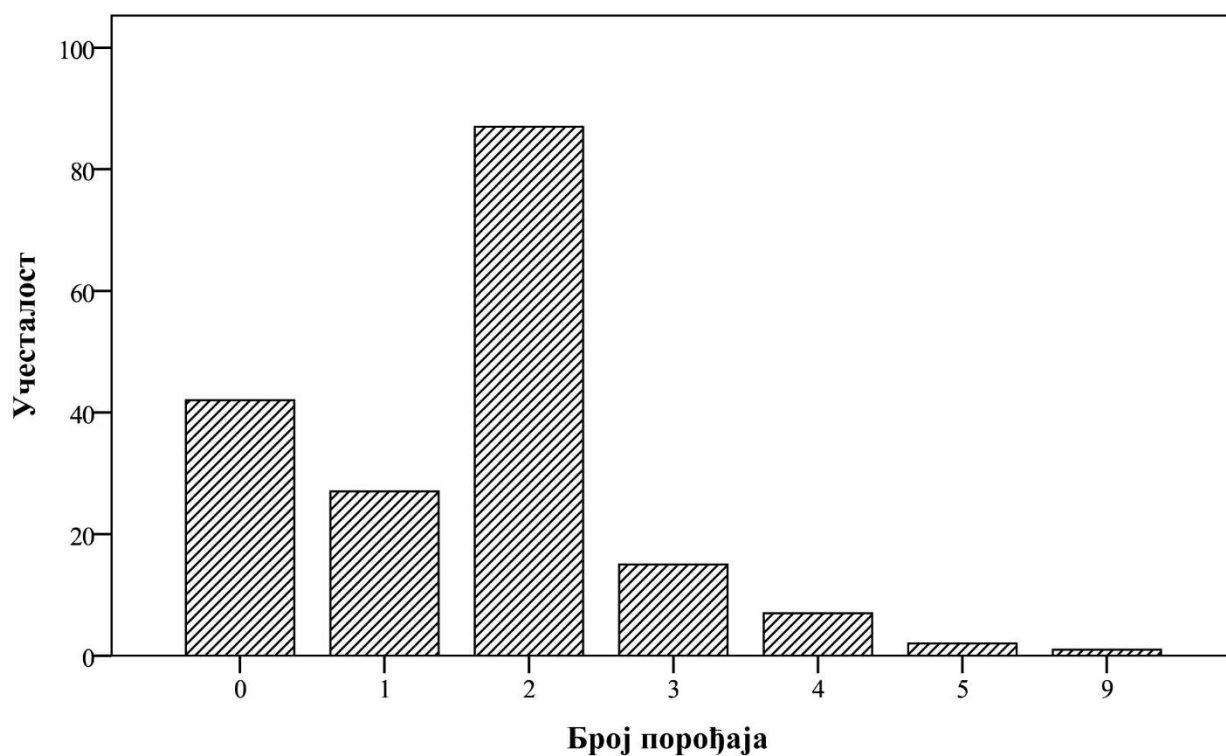
Позитивну анамнезу малигнух болести има 14 (7,7%) испитаница, и то 9 (64,3%) са фамилијарном анамнезом малигнух болести дојке и 5 (35,7%) са малигним болестима јајника.

У односу на пушачки статус, 59 (32,6%) испитаница се изјаснило да су активни пушачи.

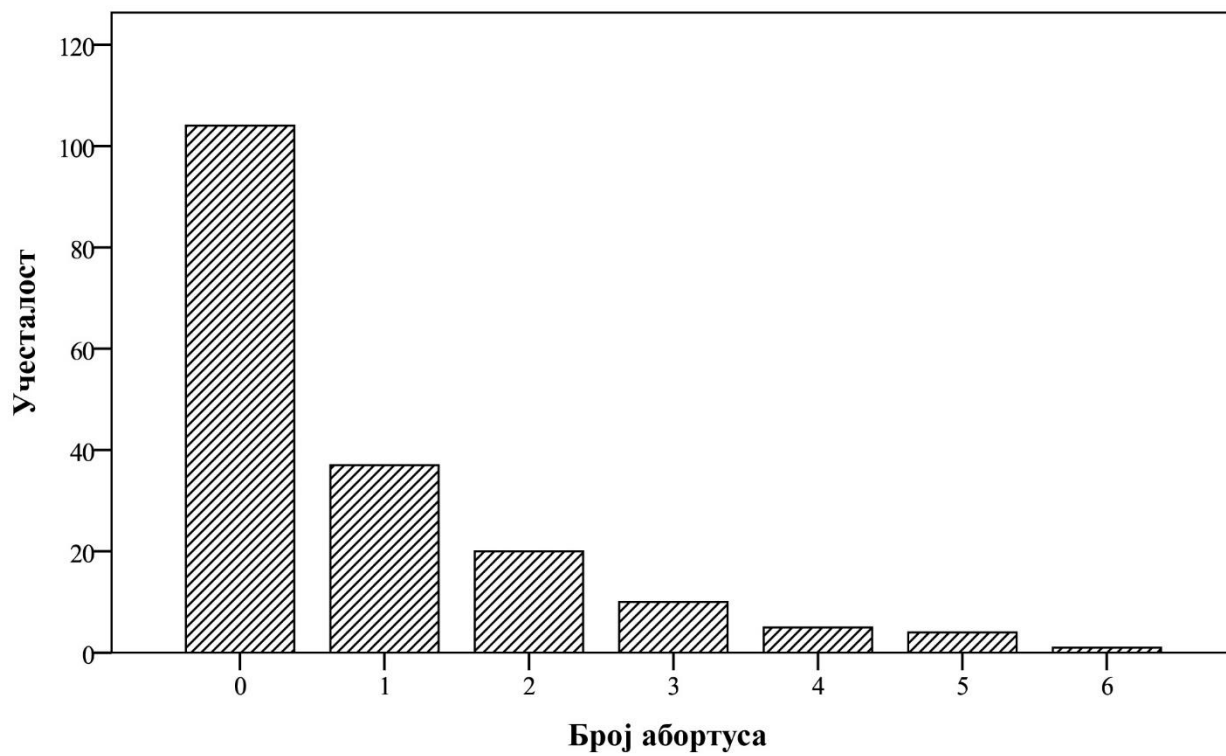
Подаци из гинеколошке анамнезе показују да је 50% испитаница имало више од две трудноће и више од два порођаја (Табела 3, Графикон 10, Графикон 11, Графикон 12).



Графикон 10. Бар графикон – број трудноћа испитаница са верификованим тумором јајника



Графикон 11. Бар графикон – број порођаја испитаница са верификованим тумором јајника



Графикон 12. Бар графикон – број абортуса испитаница са верификованим тумором јајника

Табела 3. Дескриптивне карактеристике испитаница са верификованим тумором јајника

Варијабла		<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	<i>min–max</i>
Старост (године)		47,07 ± 15,2 (1,13)	18,0–81,0
Телесна маса (<i>kg</i>)		66,58 ± 7,07 (0,53)	48,0–99,0
<i>BMI</i>		24,61 ± 3,07 (0,23)	18,1–48,0
Лична анамнеза о присуству коморбидитета		<i>N</i>	(%)
<i>негативна</i>		128	(70,7%)
<i>позитивна</i>		53	(29,3%)
Позитивна анамнеза малигнух болести <i>N</i> (%)		14/181	(7,7%)
фамилијарна анамнеза карцинома дојке <i>N</i> (%)		9/14	(64,3%)
фамилијарна анамнеза оваријалних карцинома <i>N</i> (%)		5/14	(35,7%)
Пушачки статус		<i>N</i>	(%)
<i>непушач</i>		122	(67,4%)
<i>пушач</i>		59	(32,6%)
Број трудноћа	медијана; <i>min–max</i>	2	(0–14)
Број порођаја	медијана; <i>min–max</i>	2	(0–9)
Број абортуса	медијана; <i>min–max</i>	0	(0–6)

У односу на менопаузални статус, 59,1% испитаница или 107/181 је у пременопаузи, од којих 43 у првој фази (фоликуларна), 64 у другој фази (лутеинизирајућа), док је 40,9% или 74/181 испитаница у постменопаузи.

У табели 4 приказана је и дескриптивна анализа туморских маркера: *HE4* и *CA125*, *ROMA* алгоритма, *SPH-I* алгоритма, *PI*, *RI* и *RMI*.

Вредности *HE4* крећу се од 9,7 до 6.488,0 *pmol/L*. Медијана, односно средња вредност је 52,3 *pmol/L* (Табела 4, Графикон 13, Графикон 14).

Вредности *CA125* крећу се од 3,3 до 8.092,0 *U/mL*, медијана износи 33,9 *U/mL* (Табела 4, Графикон 14, Графикон 15).

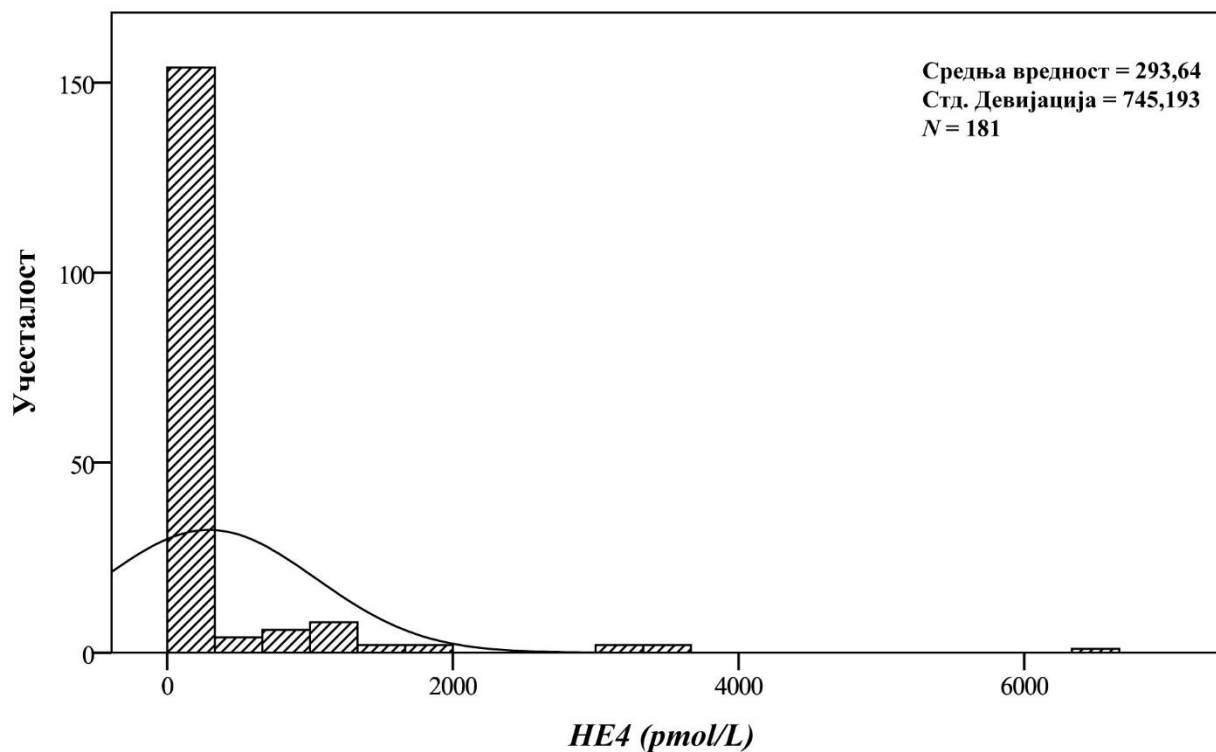
Вредности *ROMA* алгоритма крећу се од 0,4 до 99,99%. Медијана, односно средња вредност је 9,03%. Вредности *SPH-I* алгоритма крећу се од 0,001 до 0,999, са медијаном од 0,02. Вредности *PI*

крећу се од 0,38 до 1,20, са медијаном од 0,98. Вредности *RI* крећу се од 0,20 до 0,80, са медијаном од 0,60. Вредности *RMI* крећу се од 0,0 до 56.298,6, са медијаном од 95,7 (Табела 4).

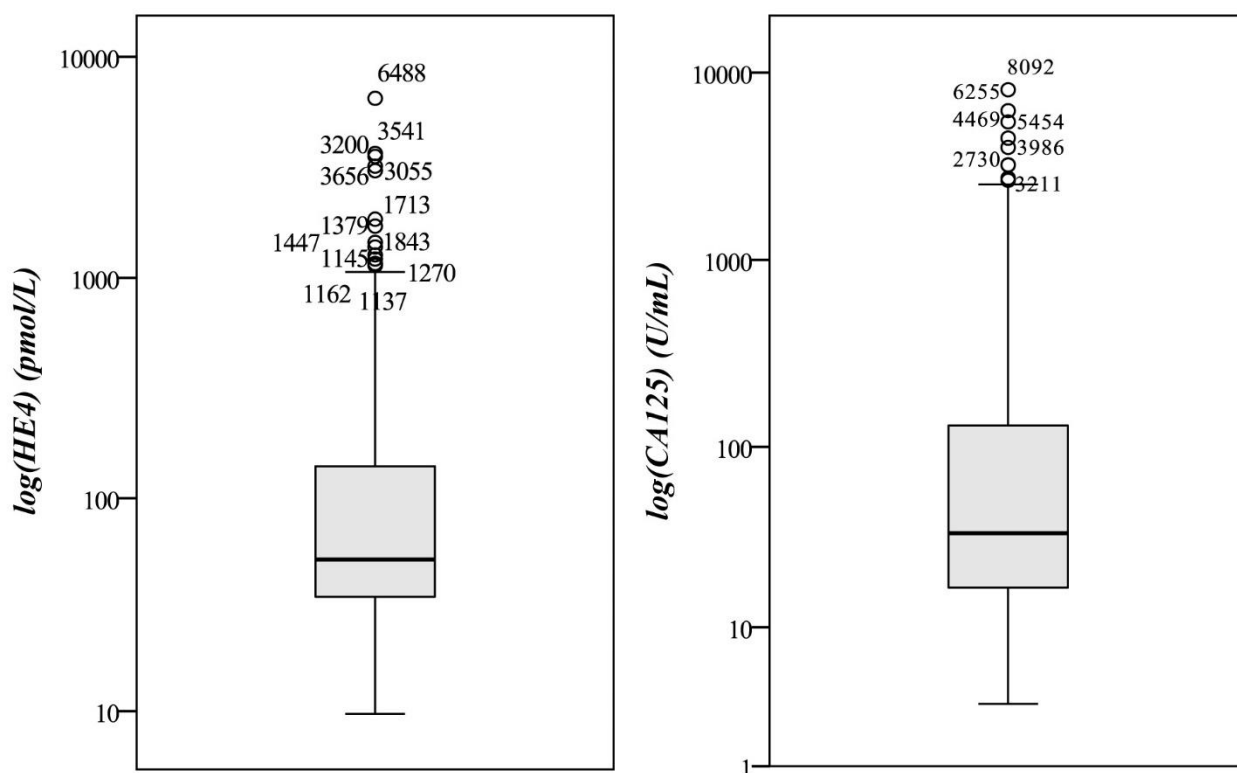
Табела 4. Клиничке карактеристике испитаница са верификованим тумором јајника

Варијабла		
Менопаузални статус	<i>N</i>	(%)
ПРМ (пременопауза)	107	(59,1%)
ПОМ (постменопауза)	74	(40,9%)
Менструална фаза	<i>N</i>	(%)
I фаза (фоликуларна)	43/107	(40,2%)
II фаза (лутеинизирајућа)	64/107	(59,8%)
Лабораторијске карактеристике	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>); медијана; <i>min</i>–<i>max</i>	
<i>HE4</i> (pmol/L)	293,6 ± 745,2 (55,4); 52,3; (9,7–6.488,0)	
<i>CA125</i> (U/mL)	395,2 ± 1.089,6 (81,0); 33,9; (3,3–8.092,0)	
<i>ROMA</i> (%)	28,76 ± 35,19 (2,62); 9,03; (0,4–99,99)	
<i>CPH-I</i>	0,220 ± 0,361 (0,03); 0,02; (0,001–0,999)	
<i>RMI</i>	2.481,8 ± 7.963,9 (591,9); 95,7; (0,0–56.298,6)	
<i>PI</i>	0,885 ± 0,204 (0,02); 0,98; (0,38–1,20)	
<i>RI</i>	0,554 ± 0,145 (0,01); 0,60; (0,20–0,80)	

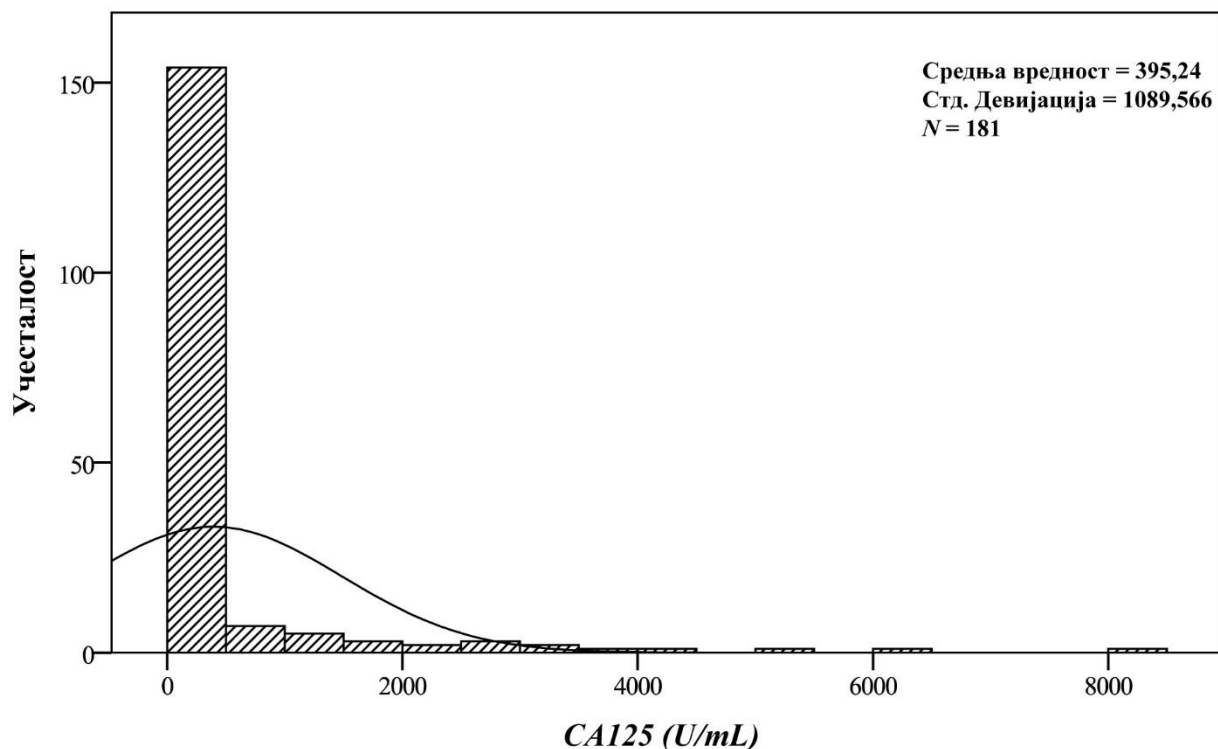
I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;



Графикон 13. Хистограм – маркер HE4 испитаница са верификованим тумором јајника



Графикон 14. Кутијаста дијаграм – маркер HE4 и CA125 испитаница са верификованим тумором јајника



Графикон 15. Хистограм – маркер CA125 испитаница са верификованим тумором јајника

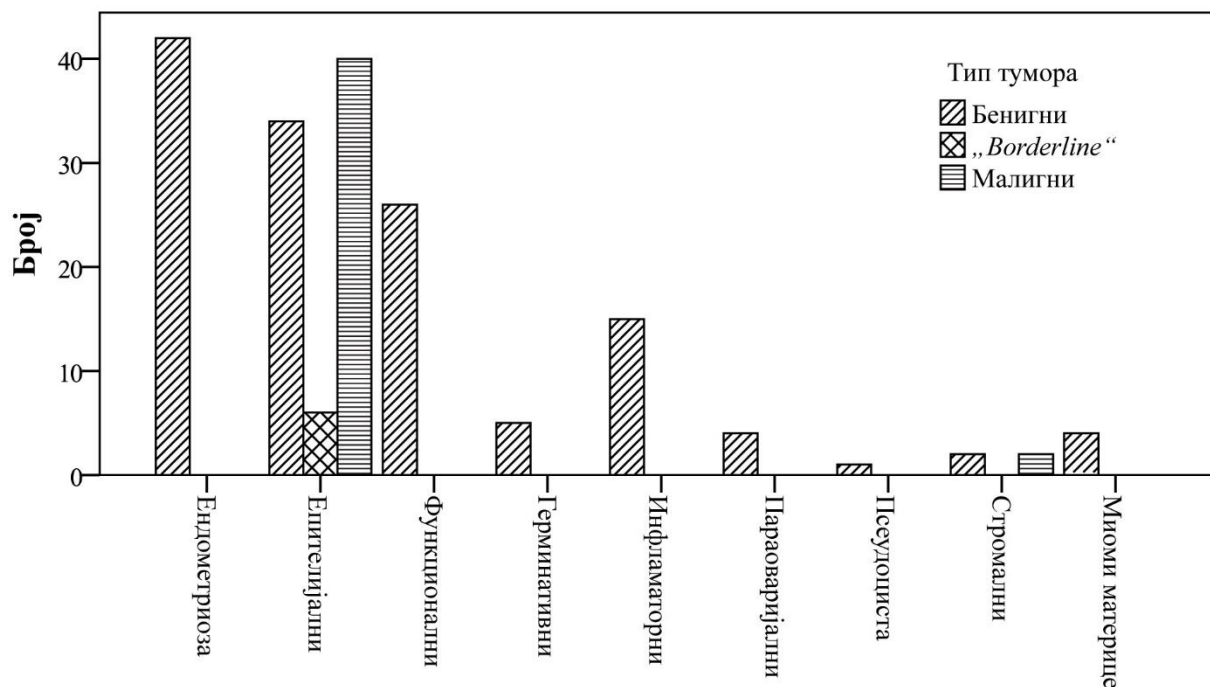
Од укупно 181 испитанице са ехотомографски верификованим тумором јајника, патохистолошки бенигни тумор је доказан код 133 (73,5%), код 42 (23,2%) испитанице ради се о малигној неоплазми јајника, док код 6 (3,3%) промена “borderline”.

У групи бенигнух тумора јајника, ендометриоза је најчешће заступљена са 31,6% случајева, а затим следе бенигни епителни тумори и функционалне цисте са 25,6% и 19,5%.

Од 42 малигна оваријална тумора, 40 (95,2%) су епителни. Свих 6 “borderline” тумора су такође епителна (Табела 5, Графикон 16).

Табела 5. Дистрибуција према патохистолошком налазу

Тип тумора	<i>N</i>	(%)
Бенигни	133	(73,5%)
инфламаторни тумори	15	(11,3%)
миом утеруса	4	(3,0%)
ендометриоза	42	(31,6%)
функционалне цисте	26	(19,5%)
псеудоцисте	1	(0,8%)
параоваријални тумори	4	(3,0%)
епителни тумори	34	(25,6%)
стромални тумори	2	(1,5%)
герминативни тумори	5	(3,8%)
Малигни	42	(23,2%)
епителни тумори	40	(95,2%)
стромални тумори	2	(4,8%)
“Borderline”	6	(3,3%)
епителни тумори	6	(100%)



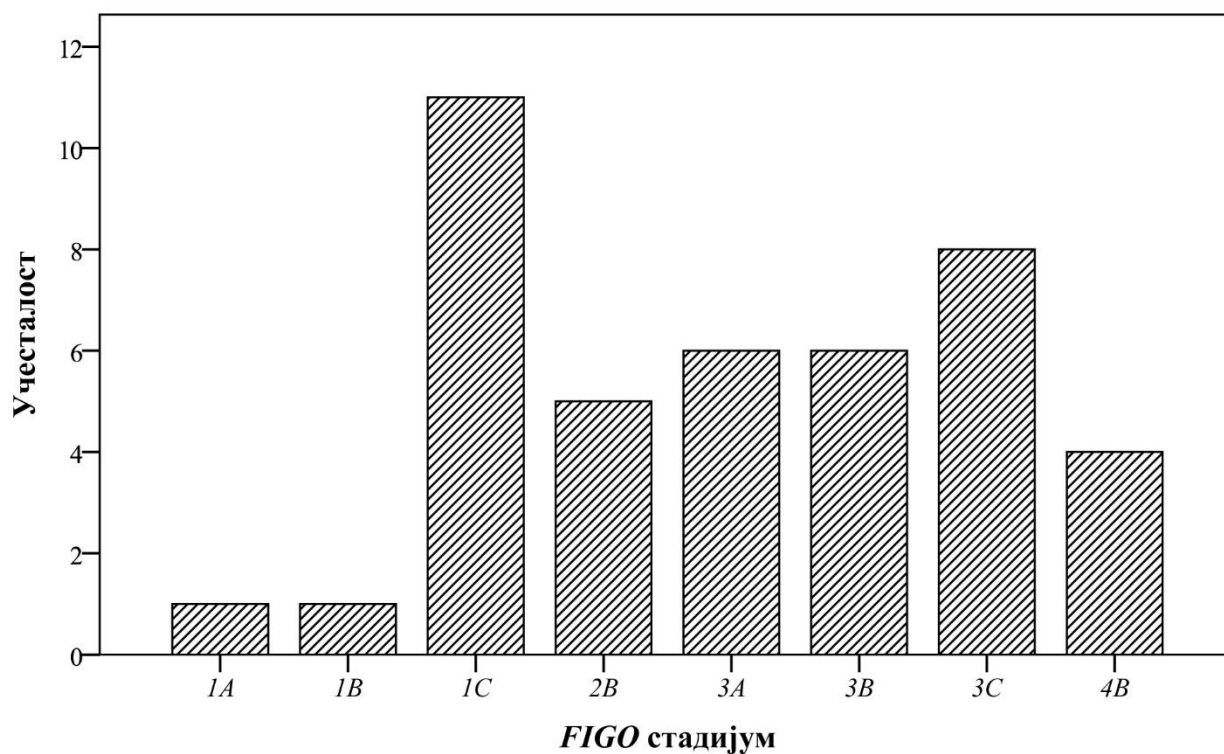
Бенигне пелвичне масе

Графикон 16. Бар графикон патохистолошких налаза

Од 42 малигна тумора јајника, према *FIGO* стадијуму, највећи број припада стадијуму “1C”, 11 (26,2%), следе малигни тумори у стадијуму “3C”, 8 (19,0%) док најмањи број припада стадијумима “1A” и “1B” један (2,4%) (Табела 6, Графикон 17).

Табела 6. Дистрибуција према *FIGO* стадијуму

<i>FIGO</i> стадијуми	<i>N</i>	(%)
1A	1	(2,4%)
1B	1	(2,4%)
1C	11	(26,2%)
2B	5	(11,9%)
3A	6	(14,28%)
3B	6	(14,3%)
3C	8	(19,5%)
4B	4	(9,5%)
Укупно	42	(100%)



Графикон 17. Бар графикон FIGO стадијума

У табели 7 приказујемо анализирани варијабле 175 испитаница, између групе испитаница са малигним туморима јајника, 42 (23,2%) и групе са бенигним туморима јајника, 133 (73,5%). “*Borderline*” тумори, њих 6 (3,3%), искључени су из даљих анализа.

Испитанице са бенигним туморима јајника су сигнификантно млађе у поређењу са испитаницама са малигним туморима ($43,37 \pm 14,44$ vs. $57,60 \pm 12,40$; $t(173) = -5,75$; $p < 0,001$).

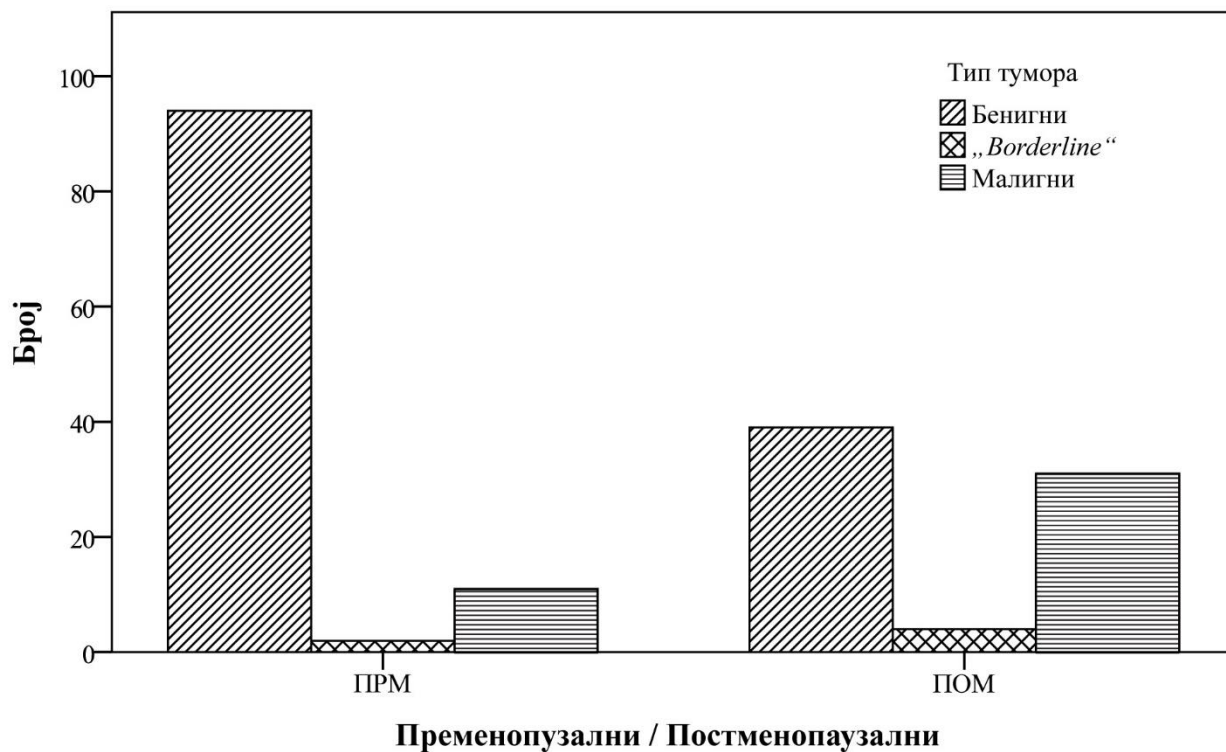
Просечна вредност индекса телесне масе у обе групе разликује се несигнификантно ($24,45 \pm 3,36$ vs. $25,14 \pm 2,12$; $t(173) = 1,24$; $p = 0,22$).

Chi – квадрат тест је потврдио да постоји сигнификантна разлика између малигнитета и менопаузалног статуса ($\chi^2(1, N = 175) = 26,3$; $p < 0,001$). Код испитаница у постменопаузи постоји већа вероватноћа да постоји малигнитет него код испитаница у пременопаузи и то у односу 44,3% : 10,5%. Корелација између малигнитета и менструалног статуса је умерено снажна ($r_c = 0,39$; $p < 0,001$) (Табела 7, Графикон 18).

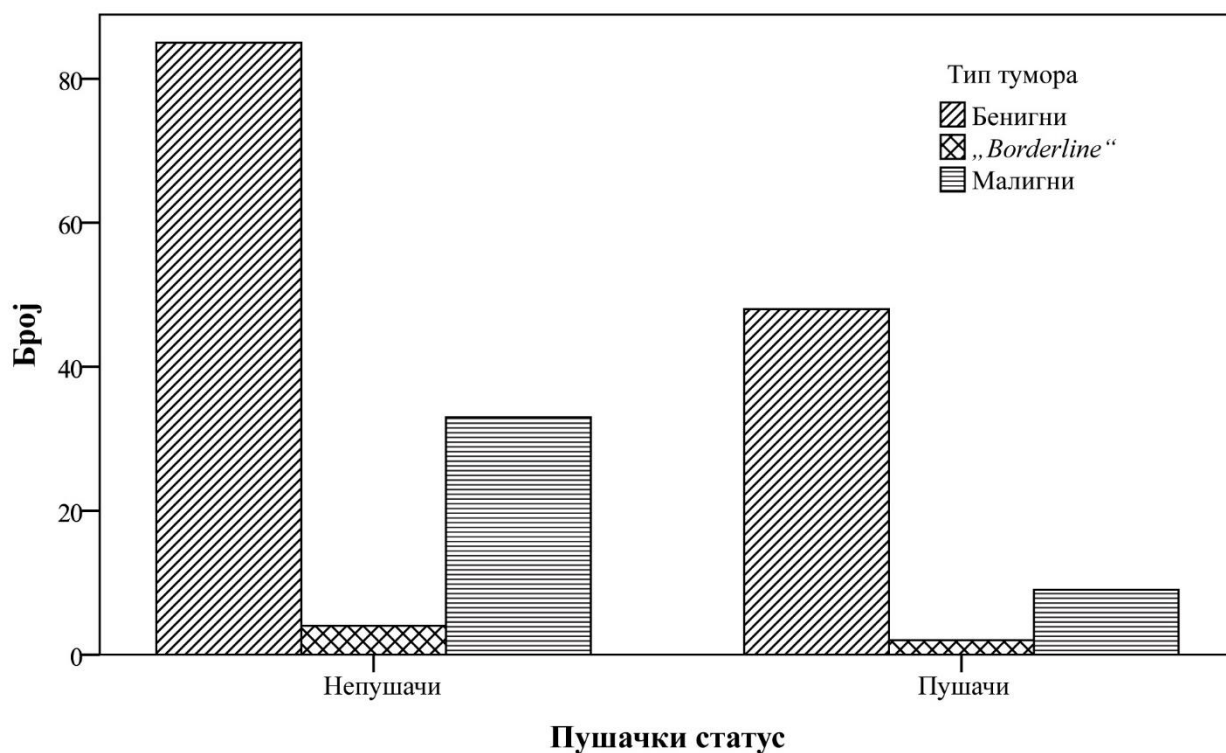
Код непушача, 85 (72,0%) њих има бенигни тумор јајника, а 33 (28,0%) малигни. Код пушача је 48 (84,2%) испитаница дијагностикован бенигни тумор, а код 9 (15,8%) малигни. *Chi* – квадрат тест је потврдио да не постоји повезаност између малигнитета и пушачког статуса ($\chi^2(1, N = 175) = 3,12$; $p = 0,08$) (Табела 7, Графикон 19).

Табела 7. Дескриптивне карактеристике испитаница са верификованим тумором јајника

Варијабла	Бенигни	Малигни	<i>t</i> (<i>df</i>)	<i>p</i> -вредност
	<i>N</i> = 133 (76%)	<i>N</i> = 42 (24%)		
Старост*	43,37 ± 14,44	57,60 ± 12,40	<i>t</i> (173) = -5,75	<i>p</i> < 0,001
<i>BMI</i>*	24,45 ± 3,36	25,14 ± 2,12	<i>t</i> (173) = -1,24	<i>p</i> = 0,22 <i>ns</i>
Менопаузални статус**				
ПРМ (пременопауза)	94 (89,5%)	11 (10,5%)	$\chi^2(1, N = 175) = 26,3$	<i>p</i> < 0,001
ПОМ (постменопауза)	39 (55,7%)	31 (44,3%)	$\phi_c = 0,39;***$	<i>p</i> < 0,001
Пушачки статус**				
непушач	85 (72,0%)	33 (28,0%)	$\chi^2(1, N = 175) = 3,12;$	<i>p</i> = 0,08 <i>ns</i>
пушач	48 (84,2%)	9 (15,8%)		
*варијабле су приказане средњом вредношћу ± стандардна девијација и упоређиване <i>t</i> -testом;				
** <i>Chi-Square test of independence</i> ; *** <i>Cramer's V association</i> ; <i>ns</i> – несигнификантно;				



Графикон 18. Бар графикон – менструални статус испитаница са верификованим тумором јајника



Графикон 19. Бар графикон – пушачки статус испитаница са верификованим тумором јајника

У табели 8 приказана је анализа три групе испитаница: са бенигним тумором 133, са малигним тумором 42 и здравих 79 испитаница. Медијана маркера *HE4* у групи бенигнух и малигнух тумора јајника, као и у групи здравих испитаница износи 41,0 (*min-max*; 9,7–221,2 *pmol/L*), 876,4 (*min-max*; 31,2–6.488,0 *pmol/L*) и 37,4 (*min-max*; 13,3–105,9 *pmol/L*). Анализа потврђује да се ниво маркера *HE4* сигнификантно разликује између три групе испитаница ($\chi^2(2, N = 254) = 91,57; p < 0,001$). *Post hoc* анализа, прилагођена за вишестепене компарације, уз модификовани ниво сигнификантности према “*Bonferroni correction*” ($\alpha = 0,016$), потврдила је да је ниво маркера *HE4* сигнификантно виши код испитаница са малигним туморима у односу на испитанице са бенигним туморима ($U = 388,5; p < 0,001$), код испитаница са бенигним туморима у односу на здраве испитанице ($U = 3.832,5; p < 0,001$), код испитаница са малигним туморима у односу на здраве испитанице ($U = 98,0; p < 0,001$) (“*U*” означава већу разлику између група) (Табела 8).

Табела 8. *Дескриптивне карактеристике маркера HE4 испитаница са верификованим тумором јајника*

Група	N	Дескриптивна статистика – <i>HE4</i> (<i>pmol/L</i>)			
		<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min-max</i>	<i>IQR</i>
Бенигни тумори јајника	133	58,78 ± 45,00 (3,9)	41,4	9,7–221,2	24,9
Малигни тумори јајника	42	1.062,4 ± 1.280,2 (197,5)	876,4	31,2–6.488,0	1.094,2
Здраве испитанице	79	38,41 ± 17,22 (1,94)	37,4	13,3–105,9	24,7
Тестиране разлике	статистички тест		p-вредност		
Б vs. М vs. ЗИ*	$\chi^2(2, N = 254) = 91,57$		$p < 0,001$		
М vs. Б**	$U = 388,5$	$Z = -8,40$	$p < 0,001$ ***		
Б vs. ЗИ**	$U = 3.832,5$	$Z = -3,29$	$p < 0,001$ ***		
М vs. ЗИ**	$U = 98,0$	$Z = -8,50$	$p < 0,001$ ***		

* χ^2 (*Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks*); ***U* (*Mann-Whitney rank test*);

****Bonferroni correction* подешена за *alpha levels*, 0,016 по тесту (0,05/3);

Б – бенигни тумори јајника; М – малигни тумори јајника; ЗИ – здраве испитанице;

У табели 9 представљен је маркер *CA125*. Медијана у групи бенигнух тумора износи 27,7 (*min-max*; 3,3–1.326,4 *U/mL*), у групи са малигним туморима јајника 633,4 (*min-max*; 8,3–8.092,0 *U/mL*), док у групи здравих испитаница маркер *CA125* има медијану од 12,3 (*min-max*; 2,1–76,2 *U/mL*). Анализа потврђује да се ниво *CA125* сигнификантно разликује код три групе испитаница

($\chi^2(2, N = 254) = 90,86; p < 0,001$). *Post hoc* анализа, прилагођена вишестепеним компарацијама, уз модификовани ниво сигнификантности према “*Bonferroni correction*” ($\alpha = 0,016$), потврђује да је ниво *CA125* сигнификантно виши код испитаница са малигним тумором у односу на испитанице са бенигним тумором ($U = 785,5; p < 0,001$), код испитаница са бенигним тумором у односу на здраве испитанице ($U = 2.757,5; p < 0,001$), од испитаница са малигним тумором у односу на здраве испитанице ($U = 183,0; p < 0,001$) (“*U*” означава већу разлику између група) (Табела 9).

Табела 9. Дескриптивне карактеристике маркера *CA125* код испитаница са верификованим тумором јајника

Група	Дескриптивна статистика – <i>CA125</i> маркер (<i>U/mL</i>)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min–max</i> ;	<i>IQR</i>
Бенигни тумори јајника	133	65,34 ± 149,5 (13,0)	27,7	3,3–1.326,4	47,6
Малигни тумори јајника	42	1.467,4 ± 1.893,2 (292,1)	633,4	8,3–8.092,0	2.168,2
Здраве испитанице	79	16,94 ± 13,3 (1,50)	12,3	2,1–76,2	9,2
Тестиране разлике	статистички тест		<i>p</i> -вредност		
Б vs. М vs. ЗИ*	$\chi^2(2, N = 254) = 90,86$		$p < 0,001$		
М vs. Б**	$U = 785,5$	$Z = -7,01$	$p < 0,001$ ***		
Б vs. ЗИ**	$U = 2.757,5$	$Z = -5,78$	$p < 0,001$ ***		
М vs. ЗИ**	$U = 183,0$	$Z = 8,04$	$p < 0,001$ ***		

* χ^2 (*Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks*); ***U* (*Mann-Whitney rank test*);

****Bonferroni correction* подешена за *alpha levels*, 0,016 по тесту (0,05/3);

Б – бенигни тумори јајника; М – малигни тумори јајника; ЗИ – здраве испитанице;

Најзаступљенији бенигни тумори јајника у групи жена у пременопаузалних су ендометриоза, функционалне цисте и епителни бенигни тумори, чија је заступљеност 39,4%, 20,2% и 16,0%.

У групи жена у постменопаузи најзаступљенији су епителни бенигни тумори, са 48,7%, а затим и функционалне цисте и ендометриоза са процентом појављивања код 17,9% и 12,8% жена (Табела 10).

Табела 10. Бенигни тумори јајника код испитаница у пременопаузи и постменопаузи

Бенигни тумори	ПРМ N	(%)	ПОМ N	(%)
инфламаторни тумори	13	(13,8%)	2	(5,1%)
миом утеруса	2	(2,1%)	2	(5,1%)
ендометриоза	37	(39,4%)	5	(12,8%)
функционалне цисте	19	(20,2%)	7	(17,9%)
псеудоцисте	0	(0,0%)	1	(2,6%)
параоваријални тумори	3	(3,2%)	1	(2,6%)
епителни тумори	15	(16,0%)	19	(48,7%)
стромални тумори	1	(1,1%)	1	(2,6%)
герминативни тумори	4	(4,3%)	1	(2,6%)
Укупно	94	(100%)	39	(100%)

ПРМ – пременопауза; ПОМ – постменопауза;

Свих 11 испитаница у пременопаузи имају епителни малигни тумор јајника, док у групи од 31 испитанице у постменопаузи, код 29 (93,6%) је дијагностикован епителни малигни тумор, код две (6,4%) стромални малигни тумор јајника (Табела 11).

Табела 11. Малигни тумори јајника код испитаница у пременопаузи и постменопаузи

Малигни тумори	ПРМ N	(%)	ПОМ N	(%)
Епителни тумори	11	(100%)	29	(93,6%)
Стромални тумори	0	(0,0%)	2	(6,4%)
Укупно	11	(100%)	31	(100%)

ПРМ – пременопауза; ПОМ – постменопауза;

У групи “borderline” тумора свих шест испитаница има епителни гранични тип тумора и то два су код жена у пременопаузи и четири код испитаница у постменопаузи (Табела 12).

Табела 12. “Borderline” тумори јајника код испитаница у пременопаузи и постменопаузи

“Borderline” тумори	ПРМ N	(%)	ПОМ N	(%)
Епителни тумори	2	(100%)	4	(100%)
Укупно	2	(100%)	4	(100%)

ПРМ – пременопауза; ПОМ – постменопауза;

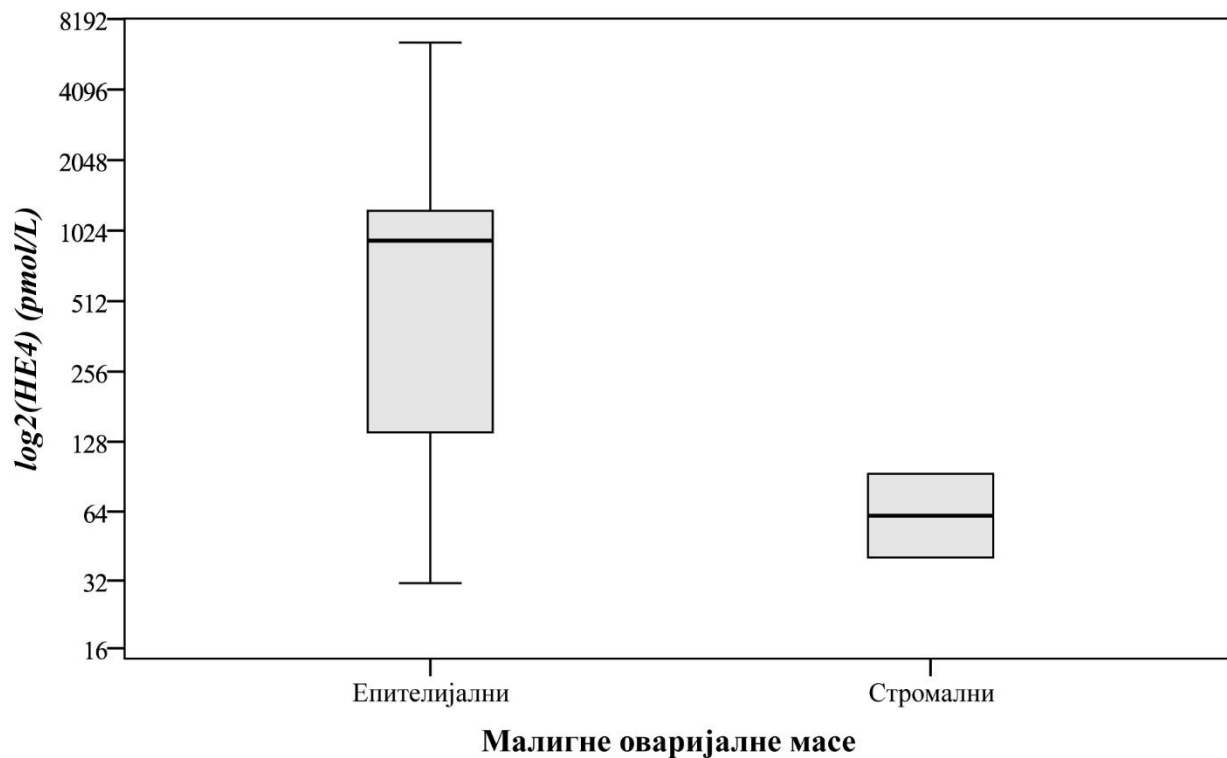
5.5 Малигни тумори јајника

У табели 13 приказана је дескриптивна анализа вредности маркера *HE4* код епителних и стромалних малигнух тумора јајника.

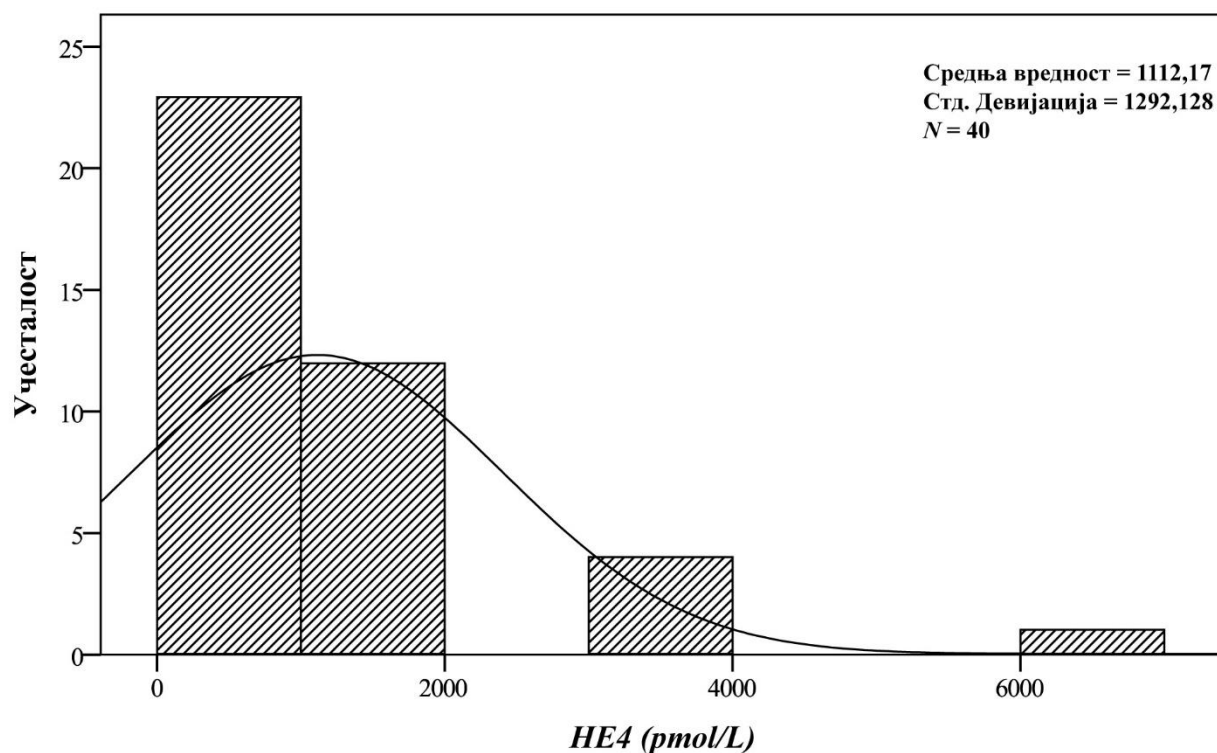
Медијана маркера *HE4* код епителних и стромалних малигнух тумора износи 928,5 *pmol/L* (*min-max*; 31,2–6.488,0) и 66,75 *pmol/L* (*min-max*; 40,4–93,1) (Табела 13, Графикон 20, Графикон 21).

Табела 13. Дескриптивне карактеристике маркера *HE4* епителних и стромалних малигнух тумора јајника

Тип малигног оваријалног тумора	Дескриптивна статистика – <i>HE4</i> (<i>pmol/L</i>)				
	<i>N</i>	<i>mean ± SD (SE)</i>	медијана	<i>min-max</i>	<i>IQR</i>
епителни	40	1.112,2 ± 1.292,1 (204,3)	928,5	31,2–6.488,0	1.117,5
стромални	2	66,75 ± 37,3 (26,4)	66,75	40,4–93,1	
Укупно	42				



Графикон 20. Кутијаста дијаграм – маркер HE4 епителних и стромалних малигнух тумора јајника



Графикон 21. Хистограм – маркер HE4 епителних малигнух тумора јајника

Резултати испитиваних корелација маркера *HE4*, у групи испитаница са малигним туморима јајника са старошћу испитаница, индексом телесне масе, бројем трудноћа, бројем порођаја и бројем абортуса приказани су у табели 14. Вредност коефицијента Спирмановог (*Spearman*) ранга корелације показује да постоји слаба корелација између проматране варијабле и маркера *HE4*, корелација је такође несигнификантна ($p > 0,05$). Можемо закључити да ниво *HE4* код испитаница са малигним туморима јајника није зависан од старости, *BMI*, броја трудноћа, порођаја и абортуса.

Табела 14. Спирманов ранг корелације маркера *HE4* малигнух тумора јајника

Корелација <i>HE4</i> /	<i>Spearman Rank</i> r_s	t (df)	p -вредност
старост	$r_s(42) = 0,022$	$t(40) = 0,14$	$p = 0,89$
<i>BMI</i>	$r_s(42) = -0,148$	$t(40) = -0,95$	$p = 0,35$
број трудноћа	$r_s(42) = 0,028$	$t(40) = 0,18$	$p = 0,86$
број порођаја	$r_s(42) = 0,142$	$t(40) = 0,91$	$p = 0,37$
Број абортуса	$r_s(42) = -0,156$	$t(40) = -0,99$	$p = 0,33$

Медијана *HE4* код испитаница са негативном и позитивном анамнезом коморбидитета износи 983,0 $pmol/L$ ($min-max$; 31,2–6.488,0) и 466,0 $pmol/L$ ($min-max$; 40,4–3.656,0).

Медијана *HE4* код испитаница са негативном и позитивном фамилијарном анамнезом карцинома дојке или јајника износи 862,7 $pmol/L$ ($min-max$; 40,4–6.488,0) и 1.002,4 $pmol/L$ ($min-max$; 31,2–3.541,0).

Медијана *HE4* код испитаница непушача и пушача износи 893,0 $pmol/L$ ($min-max$; 31,2–3.656,0) и 613,0 $pmol/L$ ($min-max$; 40,4–6.488,0) (Табела 15).

Код испитаница са малигним туморима јајника ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом ($U = 199,0$; $p = 0,62$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($U = 102,0$; $p = 0,85$), као и између испитаница пушача и непушача ($U = 140,0$; $p = 0,81$).

Табела 15. Дескриптивне карактеристике маркера *HE4* за коморбидитетна стања и пушачки статус испитаница са малигних туморима јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – <i>HE4</i> (<i>pmol/L</i>)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min–max</i>	<i>IQR</i>
Лична анамнеза					
негативна	23	1.132,6 ± 1.352,4 (282,0)	983,0;	31,2–6.488,0	932,0
позитивна	19	977,4 ± 1.218,1 (279,4)	466,0;	40,4–3.656,0	1.311,8
Mann-Whitney		<i>U</i> = 199,0	<i>Z</i> = –0,49	<i>p</i> = 0,62	<i>ns</i>
Фамилијарна анамнеза					
негативна	36	1.048,4 ± 1.299,1 (216,5)	862,7	40,4–6.488,0	1.121,3
позитивна	6	1.146,2 ± 1.271,0 (518,9)	1.002,4	31,2–3.541,0	1.645,5
Mann-Whitney		<i>U</i> = 102,0	<i>Z</i> = –0,22	<i>p</i> = 0,85*	<i>ns</i>
Пушачки статус					
непушач	33	1.010,9 ± 1.041,0 (181,2)	893,0	31,2–3.656,0	1.192,1
пушач	9	1.251,2 ± 2.003,5 (667,8)	613,0	40,4–6.488,0	878,4
Mann-Whitney		<i>U</i> = 140,0	<i>Z</i> = –0,26	<i>p</i> = 0,81*	<i>ns</i>

*тачна сигнификантност; *ns* – несигнификантно;

Медијана маркера *HE4* у групи жена у пременопаузи са малигним туморима јајника износи 997,0 *pmol/L* (*min–max*; 31,2–6.488,0), док у групи испитаница у постменопаузи медијана *HE4* има нижу вредност и износи 859,9 *pmol/L* (*min–max*; 40,4–3.656,0).

Код испитаница у пременопаузи које су у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса медијана *HE4* износи 3.879,0 *pmol/L* (*min–max*; 1.270,0–6.488,0), док код испитаница у II фази (лутеинизирајућа) менструалног циклуса има нижу вредност и износи 287,0 *pmol/L* (*min–max*; 31,2–1.843,0) (Табела 16).

Ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница које су у пременопаузи у односу на испитанице које су у постменопаузи (*U* = 154,0; *p* = 0,65). За 11 испитаница у пременопаузи ниво маркера *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница код којих је тест урађен у I фази

(фоликуларна) менструалног циклуса у односу на оне у II фази (лутеинизирајућа) менструалног циклуса ($U = 2,0$; $p = 0,15$).

Табела 16. Дескриптивне карактеристике маркера HE4 за менструални статус и менструалну фазу малигнух тумора јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – HE4 (pmol/L)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min–max</i>	<i>IQR</i>
Менструални статус					
ПРМ	11	1.279,6 ± 1.839,9 (554,8)	997,0	31,2–6.488,0	1.295,5
ПОМ	31	985,3 ± 1.043,1 (187,3)	859,9	40,4–3.656,0	1.009,8
<i>Mann-Whitney</i>		$U = 154,0$	$Z = -0,47$	$p = 0,65^*$	<i>ns</i>
Менструални циклус					
I фаза (фоликуларна)	2	3.879,0 ± 3.689,7 (2.609)	3.879,0	1.270,0–6.488,0	
II фаза (лутеинизирајућа)	9	701,9 ± 682,1 (227,4)	287,0	31,2–1.843,0	1.227,0
<i>Mann-Whitney</i>		$U = 2,0$	$Z = -1,65$	$p = 0,15^*$	<i>ns</i>

I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;

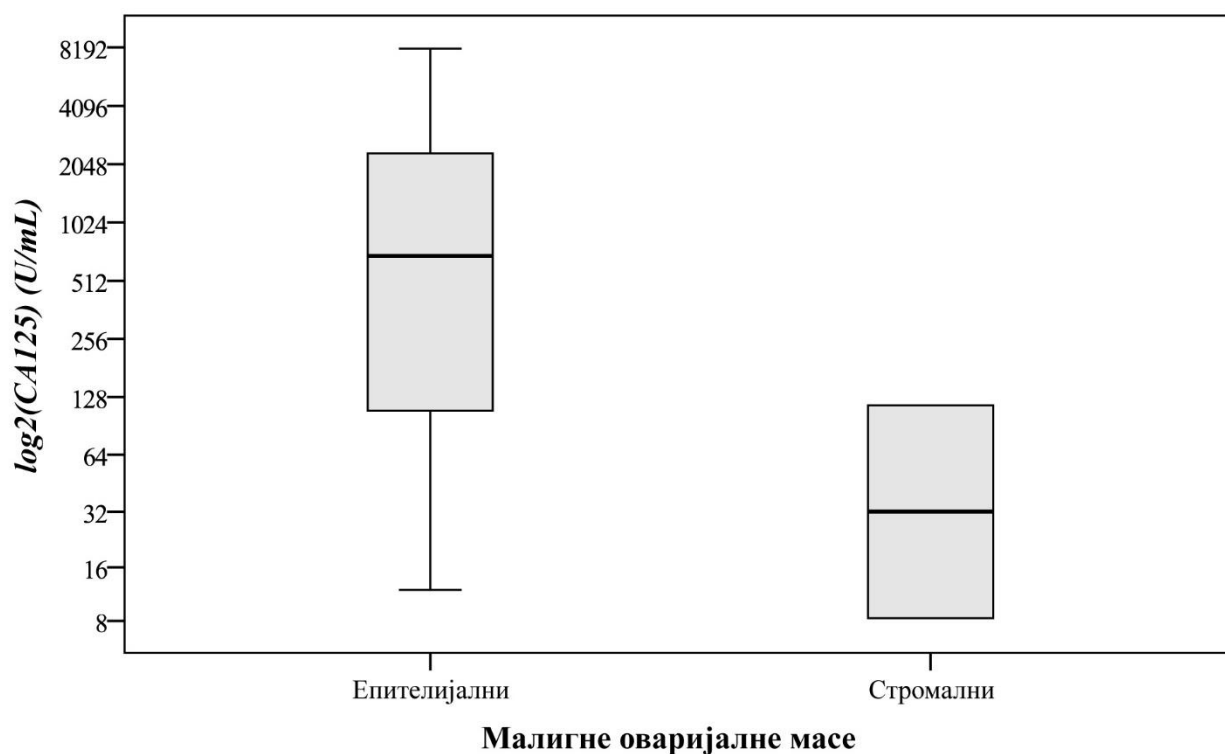
*тачна сигнификантност; *ns* – несигнификантно;

У табели 17 приказана је дескриптивна анализа вредности маркера CA125 код епителних и стромалних малигнух тумора јајника.

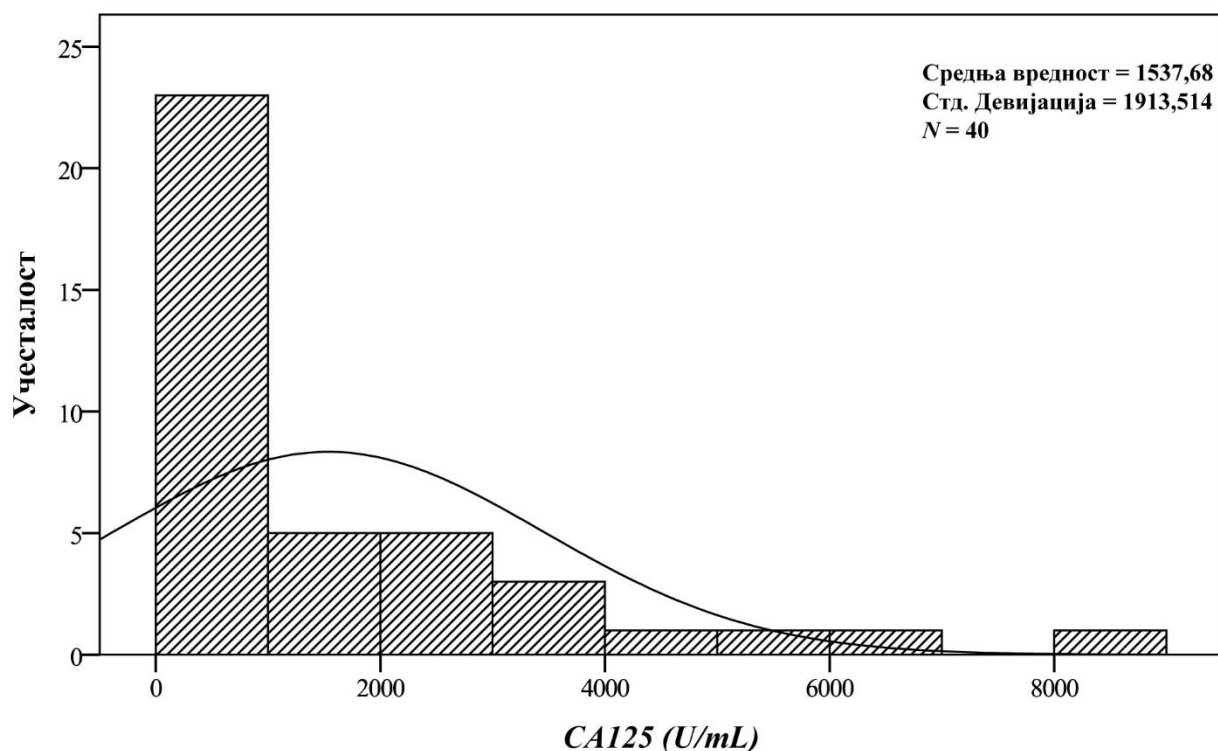
Медијана CA125 код епителних и стромалних малигнух тумора износи 687,1 U/mL (*min–max*; 12,0–8.092,0) и 62,1 U/mL (*min–max*; 8,3–115,8) (Табела 17, Графикон 22, Графикон 23).

Табела 17. Дескриптивне карактеристике маркера CA125 за епителне и стромалне малигне туморе јајника

Тип малигног тумора јајника	Дескриптивна статистика – CA125 (U/mL)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min</i> – <i>max</i>	<i>IQR</i>
епителни	40	1.537,7 ± 1.913,5 (302,6)	687,1	12,0–8.092,0	2.336,8
стромални	2	62,05 ± 76,01 (53,6)	62,1	8,3–115,8	
Укупно	42				



Графикон 22. Кутијаста дијаграм – маркер CA125 епителних и стромалних малигнух тумора јајника



Графикон 23. Хистограм – маркер CA125 епителних малигнух тумора јајника

Резултати испитивања корелације маркера CA125 у групи испитаница са малигнуим туморима јајника и старости испитаница, индекса телесне масе, броја трудноћа, броја порођаја и броја абортуса су приказани у табели 18. Вредност коефицијента Спирмановог (*Spearman*) ранга корелације показује да постоји слаба корелација између проматране варијабле и маркера CA125; корелација је такође несигнификантна ($p > 0,05$). Можемо закључити да ниво CA125 код испитаница са малигнуим туморима јајника није у зависности од старости, BMI, бројем трудноћа, порођајима и абортусима.

Табела 18. Спирманов ранг корелације маркера CA125 малигнух тумора јајника

Корелација CA125/	<i>Spearman Rank</i> r_s	t (df)	p -вредност
старост	$r_s(42) = -0,02$	$t(40) = -0,13$	$p = 0,90$
BMI	$r_s(42) = -0,13$	$t(40) = -0,83$	$p = 0,41$
број трудноћа	$r_s(42) = -0,01$	$t(40) = -0,06$	$p = 0,95$
број порођаја	$r_s(42) = -0,01$	$t(40) = -0,06$	$p = 0,95$
број абортуса	$r_s(42) = -0,02$	$t(40) = -0,13$	$p = 0,90$

Медијана маркера CA125 код испитаница са негативном и позитивном анамнезом коморбидитета износи 673,9 U/mL ($min-max$; 28,9–5.454,0) и 592,8 U/mL ($min-max$; 8,3–8.092,0).

Медијана CA125 код испитаница са негативном и позитивном фамилијарном анамнезом карцинома дојке или јајника износи 633,4 U/mL (*min-max*; 8,3–8.092,0) и 968,6 U/mL (*min-max*; 27,9–3.986,0).

Медијана CA125 код испитаница непушача и пушача износи 556,5 U/mL (*min-max*; 12,0–8.092,0) и 1.000,9 U/mL (*min-max*; 8,3–3.210,5) (Табела 19).

Код испитаница са малигним туморима јајника ниво CA125 се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом ($U = 218,0$; $p = 0,99$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($U = 99,0$; $p = 0,77$), као и између испитаница пушача и непушача ($U = 128,0$; $p = 0,55$).

Табела 19. Дескриптивне карактеристике маркера CA125 за коморбидитетна стања и пушачки статус малигних тумора јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – CA125 (U/mL)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min-max</i>	<i>IQR</i>
Лична анамнеза					
<i>негативна</i>	23	1.245,0 ± 1.390,9 (290,0)	673,9	28,9–5.454,0	2.099,5
<i>позитивна</i>	19	1.736,6 ± 2.379,1 (545,8)	592,8	8,3–8.092,0	3.131,3
Mann-Whitney		$U = 218,0$	$Z = -0,01$	$p = 0,99$	<i>ns</i>
Фамилијарна анамнеза					
<i>негативна</i>	36	1.470,0 ± 1.947,8 (324,6)	633,4	8,3–8.092,0	1.983,7
<i>позитивна</i>	6	1.451,7 ± 1.682,7 (687,0)	968,6	27,9–3.986,0	3.015,7
Mann-Whitney		$U = 99,0$	$Z = -0,32$	$p = 0,77^*$	<i>ns</i>
Пушачки статус					
<i>непушач</i>	33	1.483,6 ± 2.056,0 (357,9)	556,5	12–8.092,0	2.003,0
<i>пушач</i>	9	1.407,9 ± 1.206,6 (402,2)	1.000,9	8,3–3.210,5	2.322,5
Mann-Whitney		$U = 128,0$	$Z = -0,63$	$p = 0,55^*$	<i>ns</i>

*тачна сигнификантност; *ns* – несигнификантно;

Медијана маркера *CA125* у групи жена у пременопаузи са малигним туморима јајника износи 556,5 *U/mL* (*min-max*; 12,0–3.220,7), док у групи испитаница у постменопаузи медијана маркера *CA125* има већу вредност и износи 673,9 *U/mL* (*min-max*; 8,3–8.092,0).

Код испитаница у пременопаузи у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса медијана маркера *CA125* износи 1.086,0 *U/mL* (*min-max*; 232,0–1.940,0), док код испитаница у II фази (лутеинизирајућа) менструалног циклуса има нижу вредност и износи 556,5 *U/mL* (*min-max*; 12,0–3.220,7) (Табела 20).

Ниво *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница које су у пременопаузи и постменопаузи ($U = 155,0$; $p = 0,67$). Код испитаница у пременопаузи са малигним туморима јајника ниво маркера *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница код којих је тест извршен у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса у односу на II фазу (лутеинизирајућа) менструалног циклуса ($U = 8,0$; $p = 0,91$).

Табела 20. Дескриптивне карактеристике маркера *CA125* за менструални статус и менструалну фазу малигнух тумора јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – <i>CA125</i> (<i>U/mL</i>)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min-max</i>	<i>IQR</i>
Менструални статус					
ПРМ	11	1.088,2 ± 1.189,3 (358,6)	556,5	12,0–3.220,7	2.099,5
ПОМ	31	1.602,0 ± 2.087,0 (374,8)	673,9	8,3–8.092,0	2.451,7
<i>Mann-Whitney</i>		$U = 155$;	$Z = -0,44$	$p = 0,67^*$	<i>ns</i>
Менструални циклус					
I фаза (фоликуларна)	2	1.086,0 ± 1.207,7 (854,0)	1.086,0	232,0–1.940,0	
II фаза (лутеинизирајућа)	9	1.088,7 ± 1.259,2 (419,7)	556,5	12,0–3.220,7	2.366,3
<i>Mann-Whitney</i>		$U = 8,0$	$Z = -0,24$	$p = 0,91^*$	<i>ns</i>

I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;

*тачна сигнификантност; *ns* – несигнификантно;

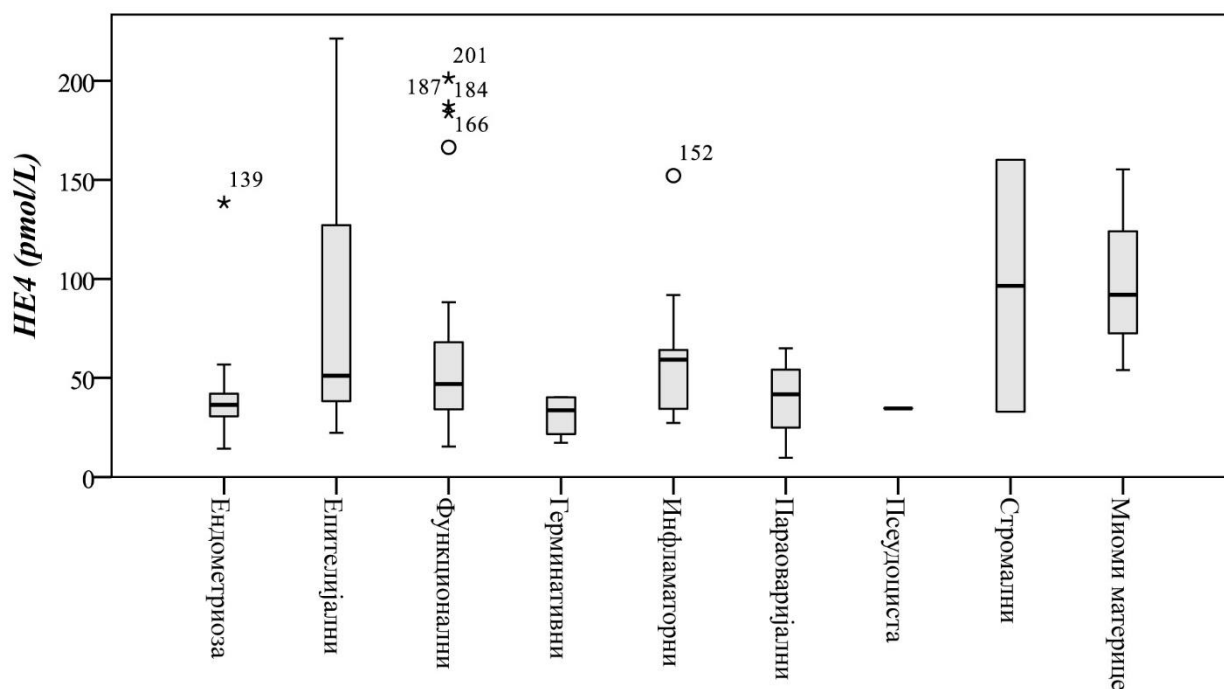
5.6 Бенигни тумори јајника

У табели 21 приказана је дескриптивна анализа вредности *HE4* код бенигнух тумора јајника.

Медијана *HE4* има највишу вредност код стромалних тумора и износи 96,6 *pmol/L* (*min-max*; 33,0–160,1), затим код интралигаментарних миома утеруса и износи 92,0 *pmol/L* (*min-max*; 54,0–155,2), док је медијана *HE4* најнижа код герминативних тумора и износи 33,7 *pmol/L* (*min-max*; 17,3–40,3) (Графикон 24).

Табела 21. Дескриптивне карактеристике *HE4* према типу бенигнух тумора јајника

Тип тумора јајника	Дескриптивна статистика – <i>HE4</i> (<i>pmol/L</i>)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min-max</i>	<i>IQR</i>
инфламаторни	15	57,22 ± 31,93 (8,25)	59,2	27,3–152,1	30,7
епителни	34	78,13 ± 56,54 (9,70)	51,2	22,2–221,2	92,4
миом утеруса	4	98,30 ± 41,96	92,0	54,0–155,2	76,3
ендометриоза	42	39,81 ± 18,42 (2,84)	36,4	14,4–138,6	11,7
функционалне цисте	26	65,33 ± 54,54 (10,70)	47,0	15,4–201,3	34,8
стромални	2	96,55 ± 89,87 (63,55)	96,6	33,0–160,1	
псеудоцисте	1	34,7	34,7	34,7	
параоваријални	4	39,55 ± 22,75 (11,38)	41,8	9,7–65,0	45,3
герминативни	5	30,64 ± 10,63 (4,75)	33,7	17,3–40,3	20,8
Укупно	133				



Бенигне пелвичне масе

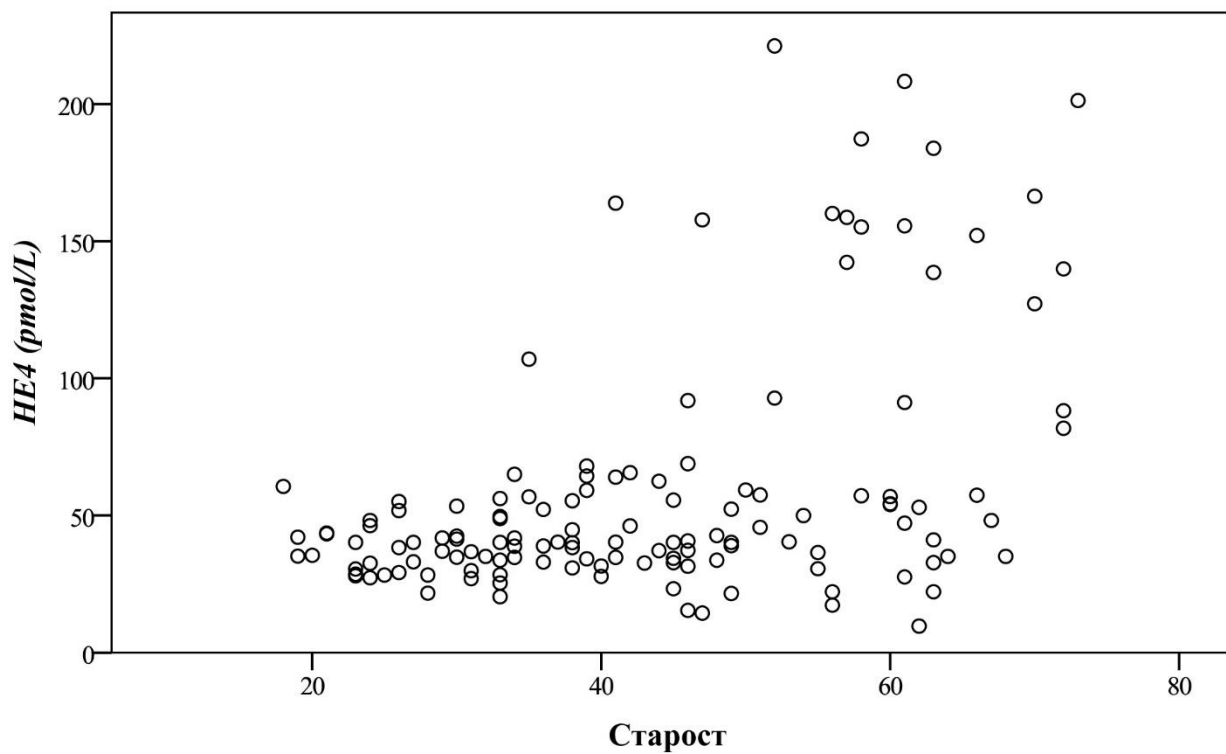
Графикон 24. Кутијаста дијаграм – HE4 према типу бенигнух тумора јајника

Код групе бенигнух тумора јајника, HE4 сигнификантно корелира са старошћу испитаница, бројем трудноћа и бројем порођаја, док несигнификантно корелира са индексом телесне масе и бројем абортуса.

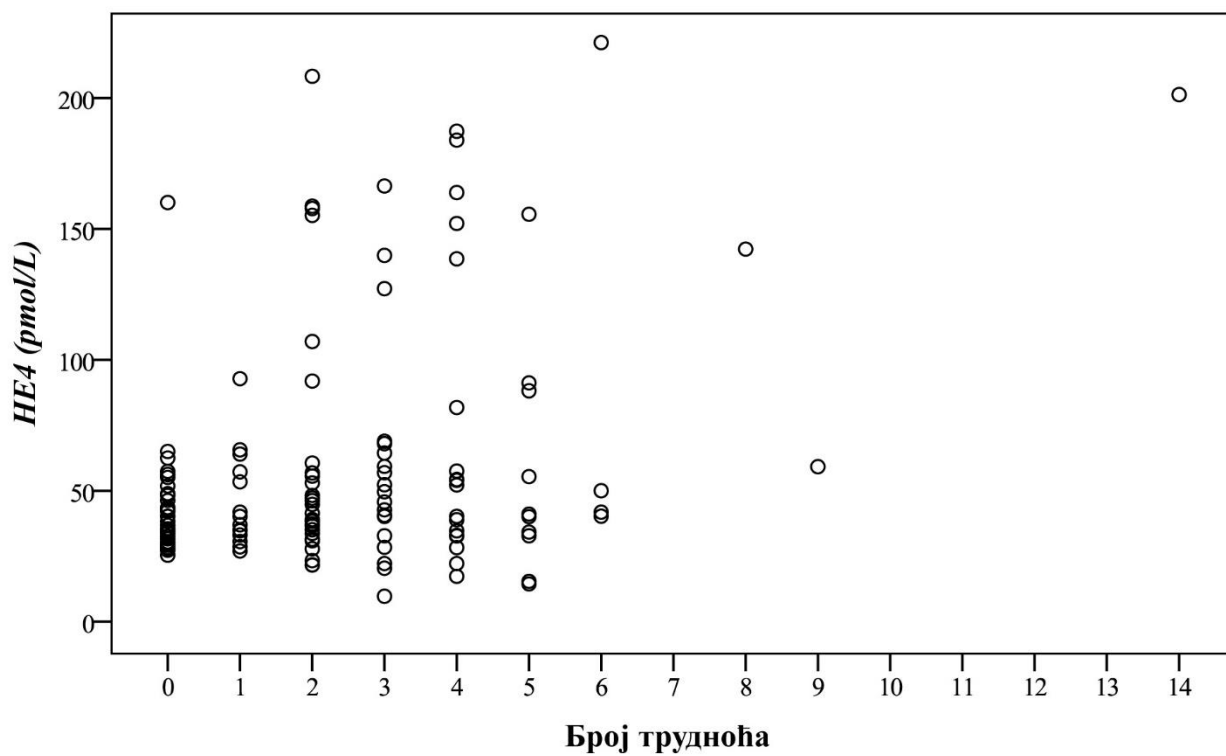
Вредност коефицијента Спирмановог ранга корелације показује да постоји слаба позитивна монотонична корелација између HE4 са старошћу ($r_s(133) = 0,359, p < 0,001$), бројем трудноћа ($r_s(133) = 0,219, p < 0,01$) и бројем рођене деце ($r_s(133) = 0,289, p < 0,001$). То показује да се код испитаница са бенигнуом тумором јајника вредности HE4 незнатно повећавају са старошћу, бројем трудноћа и бројем порођаја (Табела 22, Графикон 25, Графикон 26, Графикон 27).

Табела 22. Спирманов ранг корелације HE4 код бенигнух тумора јајника

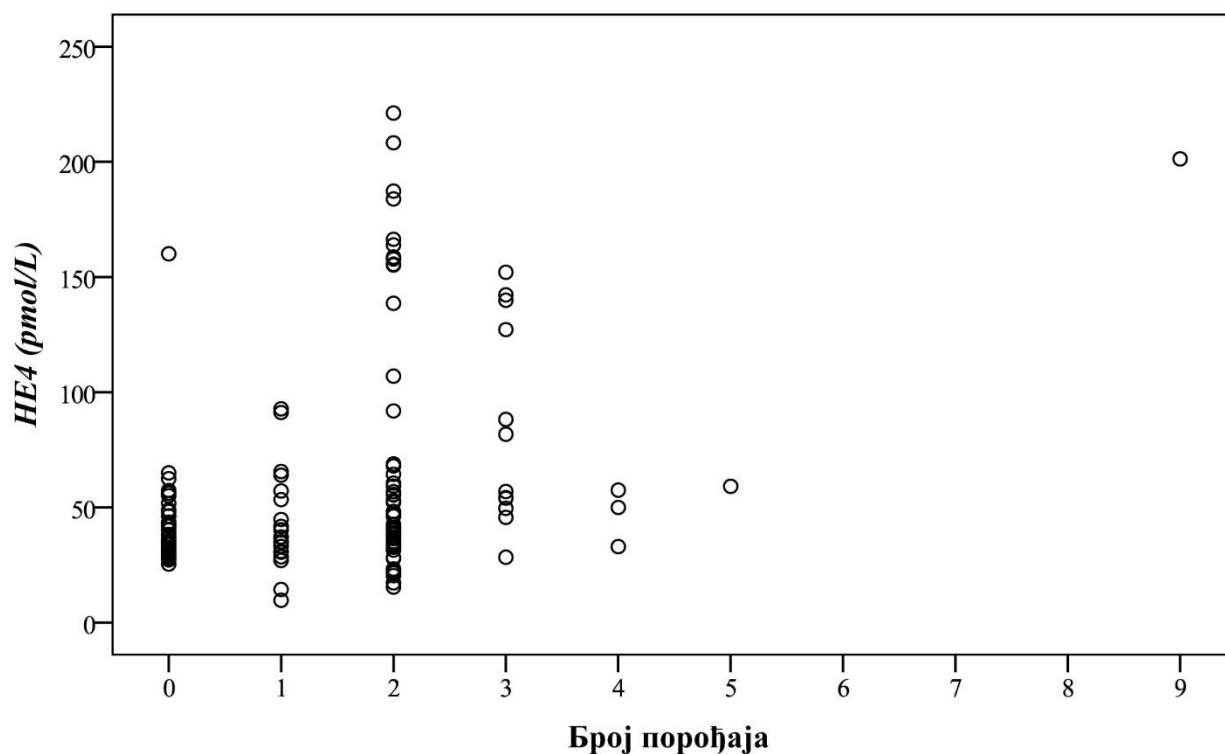
Корелација HE4/	Spearman Rank r_s	t (df)	p -вредност
старост	$r_s(133) = 0,359$	$t(131) = 4,40$	$p < 0,001$
BMI	$r_s(133) = 0,170$	$t(131) = 1,97$	$p = 0,051$
број трудноћа	$r_s(133) = 0,219$	$t(131) = 2,57$	$p < 0,01$
број порођаја	$r_s(133) = 0,289$	$t(131) = 3,46$	$p < 0,001$
број абортуса	$r_s(133) = 0,087$	$t(131) = 1,00$	$p = 0,32$



Графикон 25. Дијаграм распршености, HE4 – старост



Графикон 26. Дијаграм распршености, HE4 – број трудноћа



Графикон 27. Дијаграм распршености, HE4 – број порођаја

Медијана HE4 код испитаница са негативном и позитивном анамнезом коморбидитета износи 40,4 pmol/L (min-max; 9,7–221,2) и 53,0 pmol/L (min-max; 15,4–166,4).

Медијана HE4 код испитаница са негативном и позитивном фамилијарном анамнезом карцинома дојке или јајника износи 40,9 pmol/L (min-max; 9,7–221,2) и 55,6 pmol/L (min-max; 27,6–152,1).

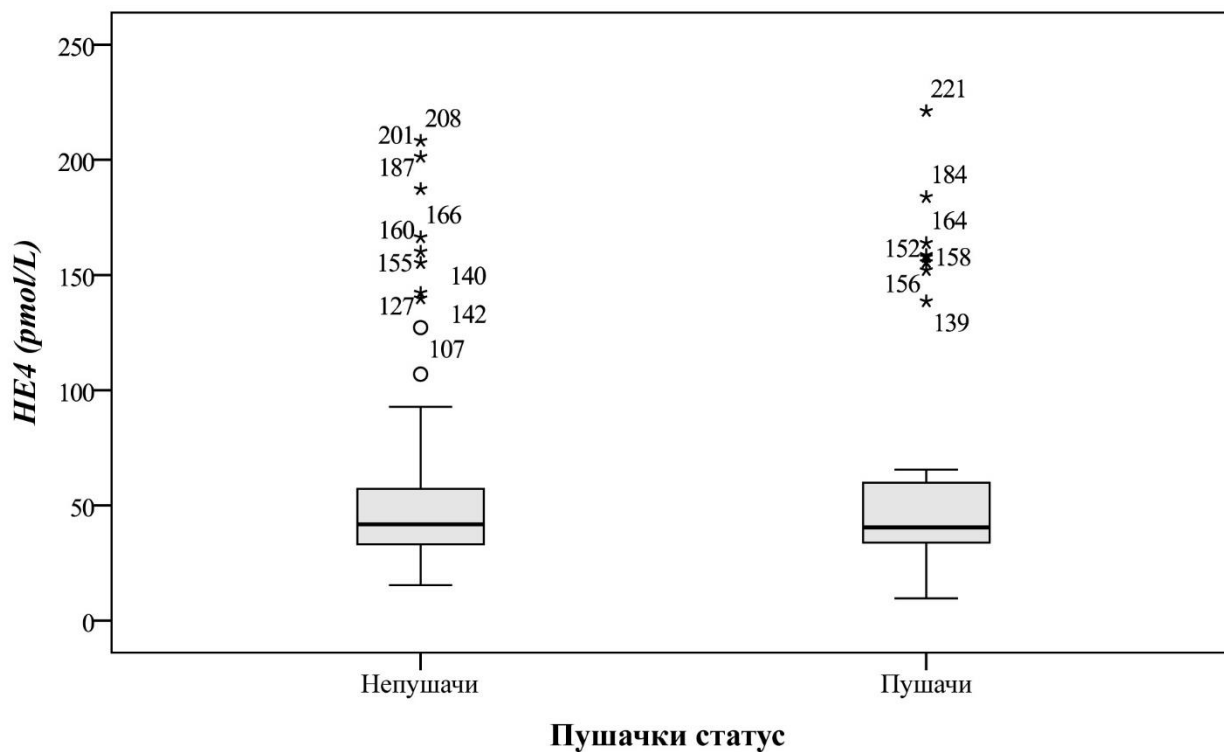
Медијана HE4 код испитаница непушача и пушача износи 41,8 pmol/L (min-max; 15,4–208,3) и 40,5 pmol/L (min-max; 9,7–221,2) (Табела 23, Графикон 28).

Код испитаница са бенигним туморима јајника, ниво HE4 се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом ($U = 1.355,0$; $p = 0,23$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($U = 350,0$; $p = 0,36$), као и између испитаница пушача и непушача ($U = 1.990,0$; $p = 0,85$).

Табела 23. Дескриптивне карактеристике HE4 за коморбидитетна стања и пушачки статус бенигнух тумора јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – HE4 (pmol/L)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min</i> – <i>max</i>	<i>IQR</i>
Лична анамнеза					
негативна	102	56,68 ± 45,07 (4,46)	40,4	9,7–221,2	23,7
позитивна	31	65,71 ± 44,90 (8,06)	53,0	15,4–166,4	53,8
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.355,0	<i>Z</i> = –1,20	<i>p</i> = 0,23	<i>ns</i>
Фамилијарна анамнеза					
негативна	126	58,41 ± 45,30 (4,04)	40,9	9,7–221,2	24,3
позитивна	7	65,46 ± 42,22 (16,0)	55,6	27,6–152,1	45,3
Mann-Whitney		<i>U</i> = 350,0	<i>Z</i> = –0,92	<i>p</i> = 0,36	<i>ns</i>
Пушачки статус					
непушач	85	57,20 ± 42,18 (4,58)	41,8	15,4–208,3	24,3
пушач	48	61,58 ± 50,00	40,5	9,7–221,2	26,4
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.999,0	<i>Z</i> = –0,19	<i>p</i> = 0,85	<i>ns</i>

ns – несигнификантно;



Графикон 28. Кутијаста дијаграм – *HE4* и пушачки статус испитаница са бенигни туморима јајника

Медијана *HE4* у групи жена у пременопаузи са бенигним тумором јајника износи 40,2 *pmol/L* (*min-max*; 14,4–163,9), док у групи испитаница у постменопаузи медијана *HE4* има вишу вредност и износи 57,4 *pmol/L* (*min-max*; 9,7–221,2).

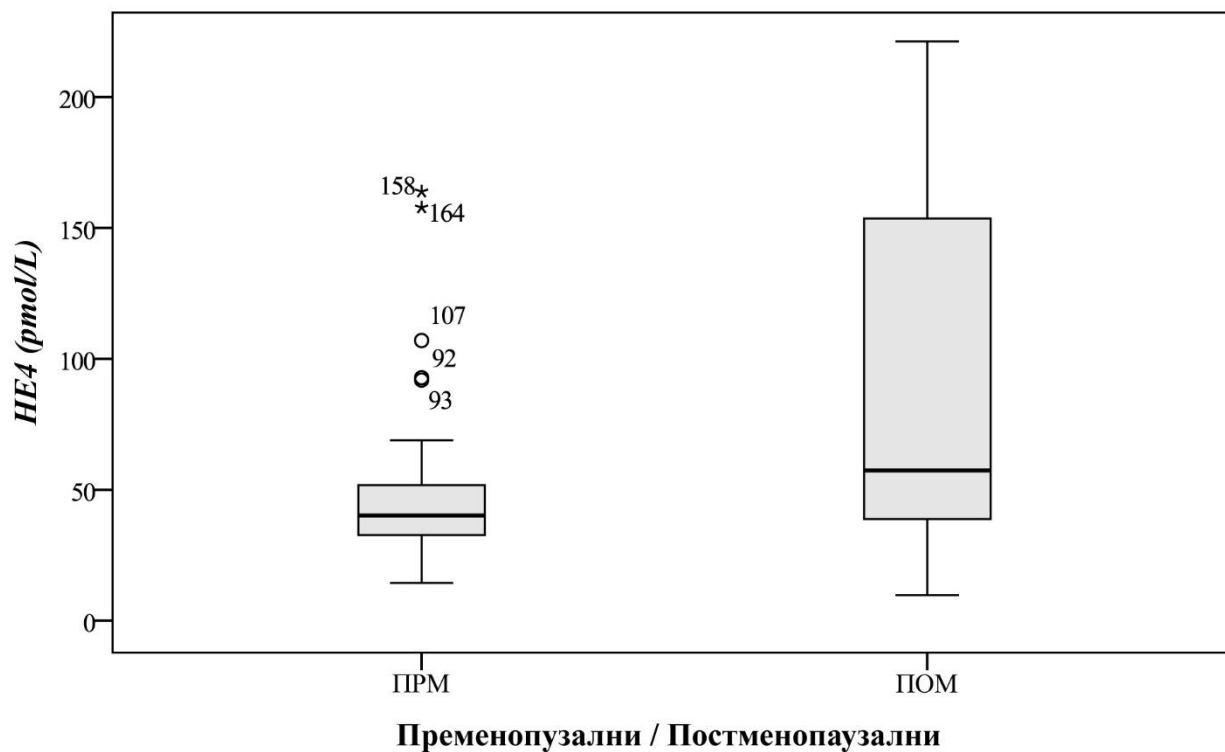
Код испитаница у пременопаузи које су у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса, медијана *HE4* износи 40,15 *pmol/L* (*min-max*; 15,4–163,9), док код испитаница у II фази (лутеинизирајућа) менструалног циклуса има вишу вредност и износи 40,20 *pmol/L* (*min-max*; 14,4–157,8) (Табела 24, Графикон 29).

Ниво *HE4* се разликује сигнификантно између испитаница које су у пременопаузи у односу на испитанице које су у постменопаузи ($U = 1.016,0$; $p < 0,001$). Код испитаница у пременопаузи са бенигним тумором јајника ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница код којих је тест извршен у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса у односу на II фазу (лутеинизирајућа) менструалног циклуса ($U = 1.062,5$; $p = 0,89$).

Табела 24. Дескриптивне карактеристике HE4 за менструални статус и менструалну фазу бенигну тумора јајника

Варијабла	Дескриптивна статистика – HE4 (pmol/L)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min</i> – <i>max</i>	<i>IQR</i>
Менструални статус					
ПРМ	94	44,70 ± 23,32 (2,41)	40,2	14,4–163,9	19,2
ПОМ	39	92,72 ± 63,54 (10,7)	57,4	9,7–221,2	118,7
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.016,0	<i>Z</i> = –4,0	<i>p</i> = 0,001	
Менструални циклус					
I фаза (фоликуларна)	40	44,73 ± 24,71 (3,91)	40,15	15,4–163,9	16,8
II фаза (лутеинизирајућа)	54	44,68 ± 22,81 (3,10)	40,20	14,4–157,8	20,0
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.062,5	<i>Z</i> = –0,13	<i>p</i> = 0,89	<i>ns</i>

I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;
ns – несигнификантно;



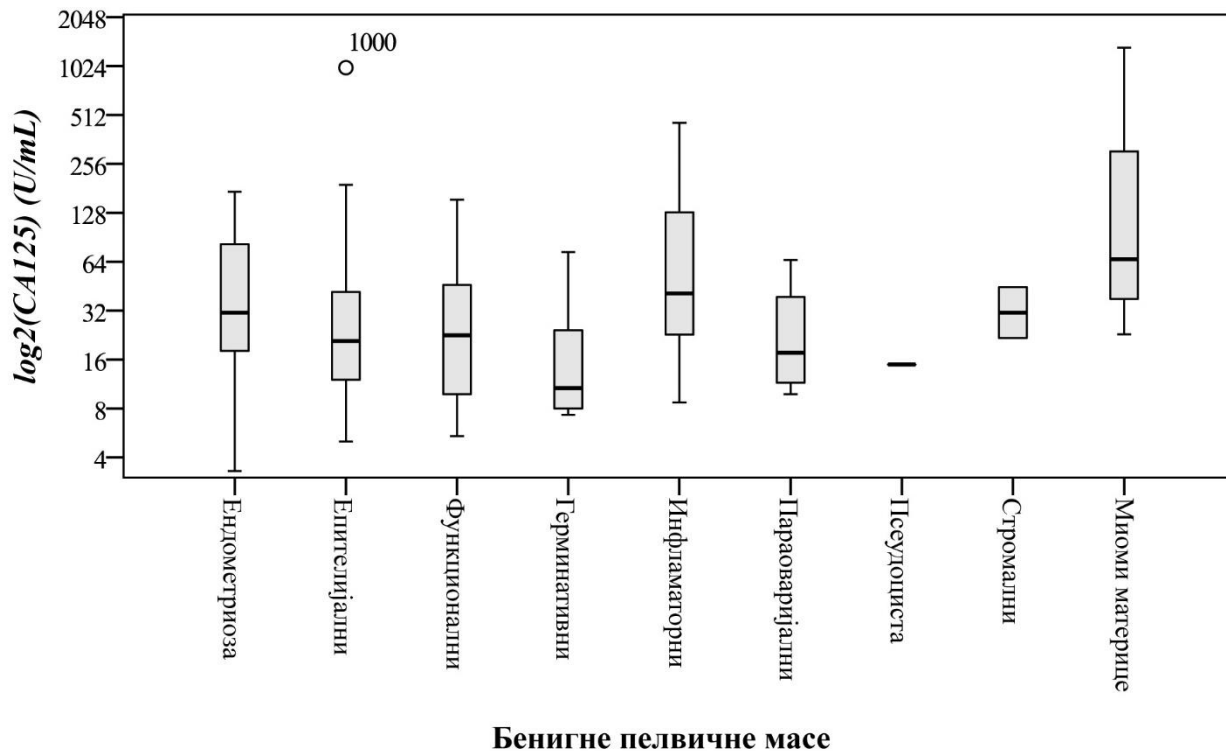
Графикон 29. Кутијаста дијаграм – маркер HE4 за менструални статус код бенигнух тумора јајника

У табели 25 приказана је дескриптивна анализа вредности CA125 код бенигнух тумора јајника.

Медијана CA125 има највишу вредност код интралигаментарних миома утеруса и износи 66,4 (*min-max*; 22,9–1.326,4), затим код инфламаторних тумора, износи 66,42 U/mL (*min-max*; 22,9–1.326,4), док је медијана CA125 најнижа код герминативних тумора, 10,7 U/mL (*min-max*; 7,3–73,4) (Графикон 30).

Табела 25. Дескриптивне карактеристике СА125 према типу бенигног тумора јајника

Тип тумора јајника	Дескриптивна статистика – СА125 (U/mL)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min</i> – <i>max</i>	<i>IQR</i>
инфламаторни	15	98,42 ± 119,37 (30,8)	40,9	8,7–457,8	108,3
епителни	34	61,02 ± 169,80 (29,1)	20,8	5,0–1.000,0	30,2
миом утеруса	4	370,53 ± 637,59 (318,8)	66,4	22,9–1.326,4	979,7
ендометриоза	42	52,88 ± 46,36 (7,15)	31,3	3,3–172,4	66,9
функционалне цисте	26	43,05 ± 48,22 (9,46)	22,6	5,4–154,1	37,9
стромални	2	33,15 ± 16,19 (11,5)	33,2	21,7–44,6	
псеудоцисте	1	14,9	14,9	14,9	
параоваријални	4	27,95 ± 25,64 (12,9)	18,3	9,8–65,5	44,2
герминативни	5	24,72 ± 28,06 (12,5)	10,7	7,3–73,4	41,2
Укупно	133				



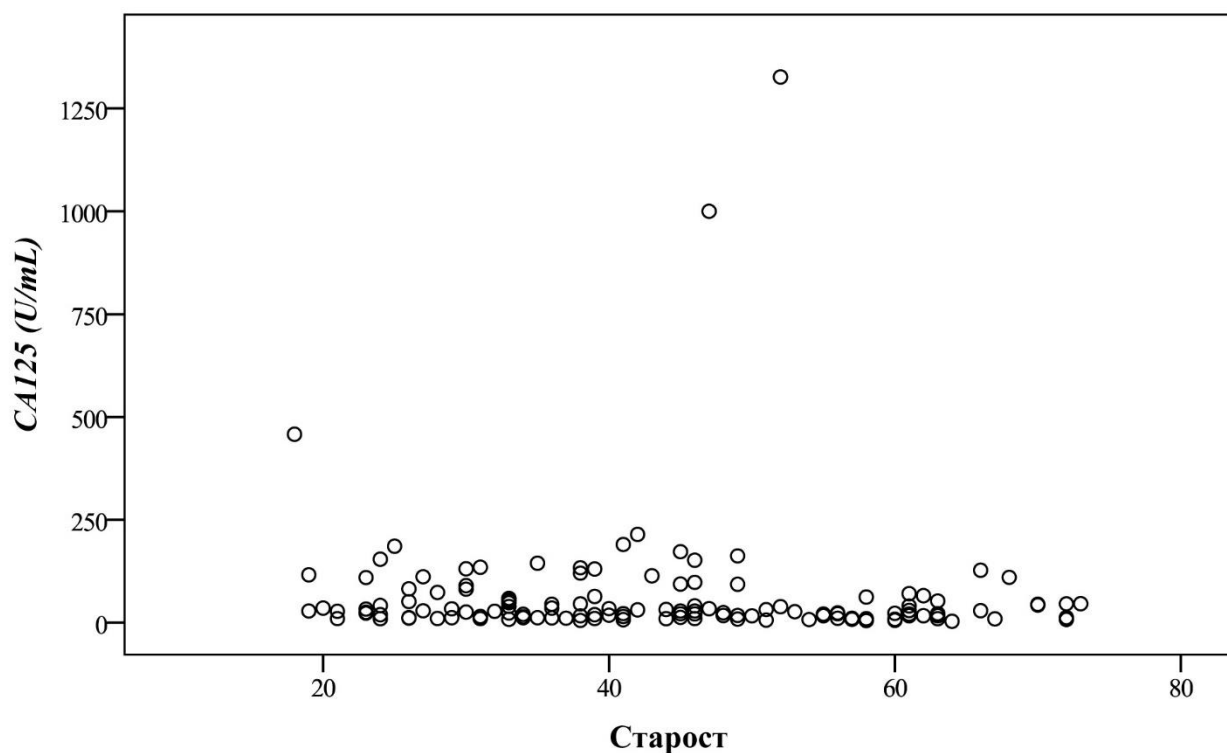
Графикон 30. Кутијаста дијаграм – СА125 према типу бенигнух тумори јајника

Код групе бенигнух тумора јајника CA125 сигнификантно корелира само са старошћу испитаница, док несигнификантно корелира са индексом телесне масе, бројем трудноћа, бројем порођаја и бројем абортуса.

Вредност Спирмановог (*Spearman*) ранга корелације показује да постоји врло слаба негативна монотонична корелација између маркера CA125 и старости ($r_s(133) = -0,178, p < 0,05$). То показује да код испитаница са бенигнуом тумором јајника вредности CA125 незнатно опадају са старошћу (Табела 26, Графикон 31).

Табела 26. Спирманов ранг корелације CA125 бенигнух тумора јајника

Корелација CA125/	<i>Spearman Rank</i> r_s	t (df)	p -вредност
старост	$r_s(N = 133) = -0,178$	$t(131) = -2,07$	$p < 0,05$
<i>BMI</i>	$r_s(N = 133) = -0,127$	$t(131) = -1,47$	$p = 0,144$
број трудноћа	$r_s(N = 133) = -0,158$	$t(131) = -1,83$	$p = 0,070$
број порођаја	$r_s(N = 133) = -0,103$	$t(131) = -1,19$	$p = 0,236$
број абортуса	$r_s(N = 133) = -0,159$	$t(131) = -1,84$	$p = 0,068$



Графикон 31. Дијаграм распршености – маркер CA125 у односу на старост испитаница

Медијана *CA125* код испитаница са негативном и позитивном анамнезом коморбидитета износи 28,1 *U/mL* (*min-max*; 5,0–1.326,4) и 23,7 *U/mL* (*min-max*; 3,3–172,4).

Медијана *CA125* код испитаница са негативном и позитивном фамилијарном анамнезом карцинома дојке или јајника износи 28,1 *U/mL* (*min-max*; 3,3–1.326,4) и 20,9 *U/mL* (*min-max*; 7,6–127,3).

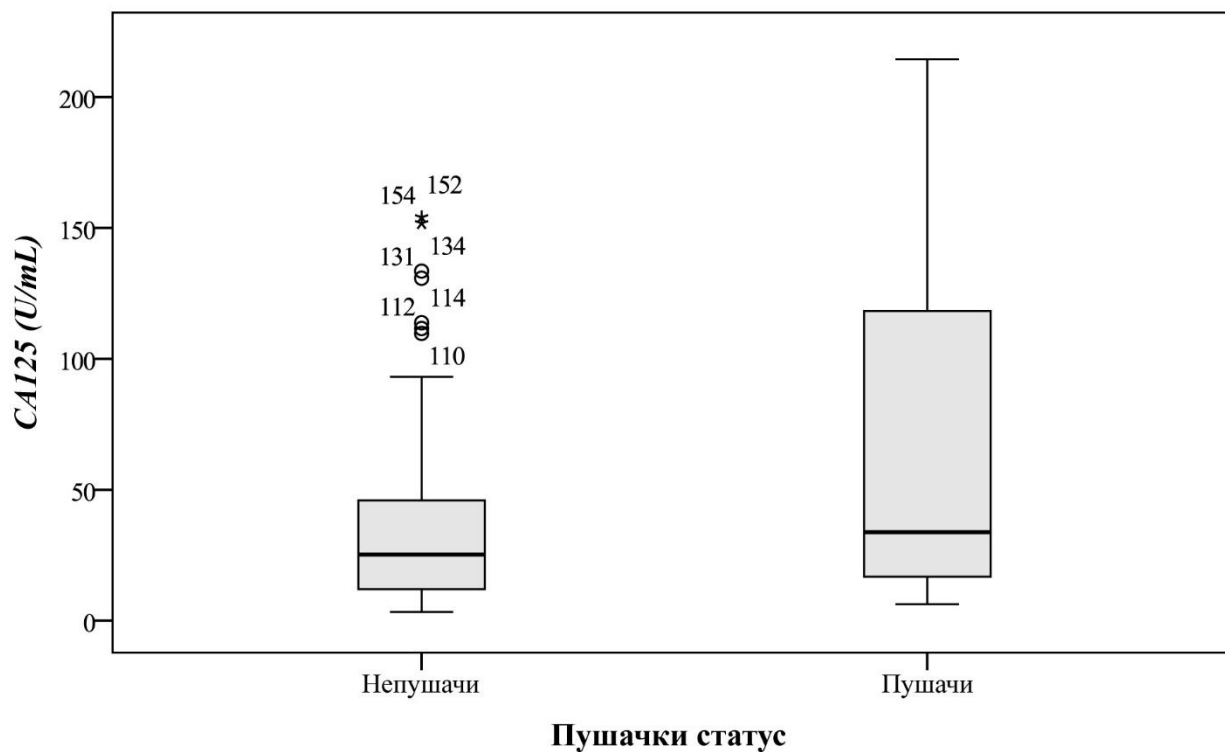
Медијана *CA125* код испитаница непушача износи 25,3 *U/mL* (*min-max*; 3,3–1.326,4) и нижа је од медијане пушача (6,3–1.000) (Табела 27, Графикон 32).

Код испитаница са бенигним тумором јајника, ниво *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом ($U = 1.440,5$; $p = 0,46$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($U = 379,0$; $p = 0,53$), док се сигнификантно разликује између испитаница пушача и непушача ($U = 1.584,5$; $p < 0,05$).

Табела 27. Дескриптивне карактеристике CA125 за коморбидитетна стања и пушачки статус испитаница са бенигним тумором јајника

варијабла	Дескриптивна статистика – CA125 (U/mL)				
	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min–max</i>	<i>IQR</i>
Лична анамнеза					
негативна	102	72,40 ± 168,57 (16,7)	28,1	5,0–1.326,4	52,0
позитивна	31	42,09 ± 43,83 (7,87)	23,7	3,3–172,4	35,2
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.440,5 <i>Z</i> = -0,75	<i>p</i> = 0,46	<i>ns</i>	
Фамилијарна анамнеза					
негативна	126	66,99 ± 153,17 (13,6)	28,1	3,3–1.326,4	49,4
позитивна	7	35,66 ± 41,26 (15,6)	20,9	7,6–127,3	19,1
Mann-Whitney		<i>U</i> = 379,0 <i>Z</i> = -0,63	<i>p</i> = 0,53	<i>ns</i>	
Пушачки статус					
непушач	85	52,07 ± 144,17 (15,6)	25,3	3,3–1.326,4	34,1
пушач	48	88,85 ± 157,24 (22,7)	33,8	6,3–1.000,0	102,5
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.584,5 <i>Z</i> = -2,13	<i>p</i> < 0,05		

ns – несигнификантно;



Графикон 32. CA125 за пушачки статус бенигнух тумора јајника

Медијана CA125 у групи жена у пременопаузи са бенигнуим тумором јајника износи 31,5 U/mL (*min-max*; 5,4–1.326,4), док у групи испитаница у постменопаузи медијана CA125 има нижу вредност и износи 17,6 U/mL (*min-max*; 3,3–127,3).

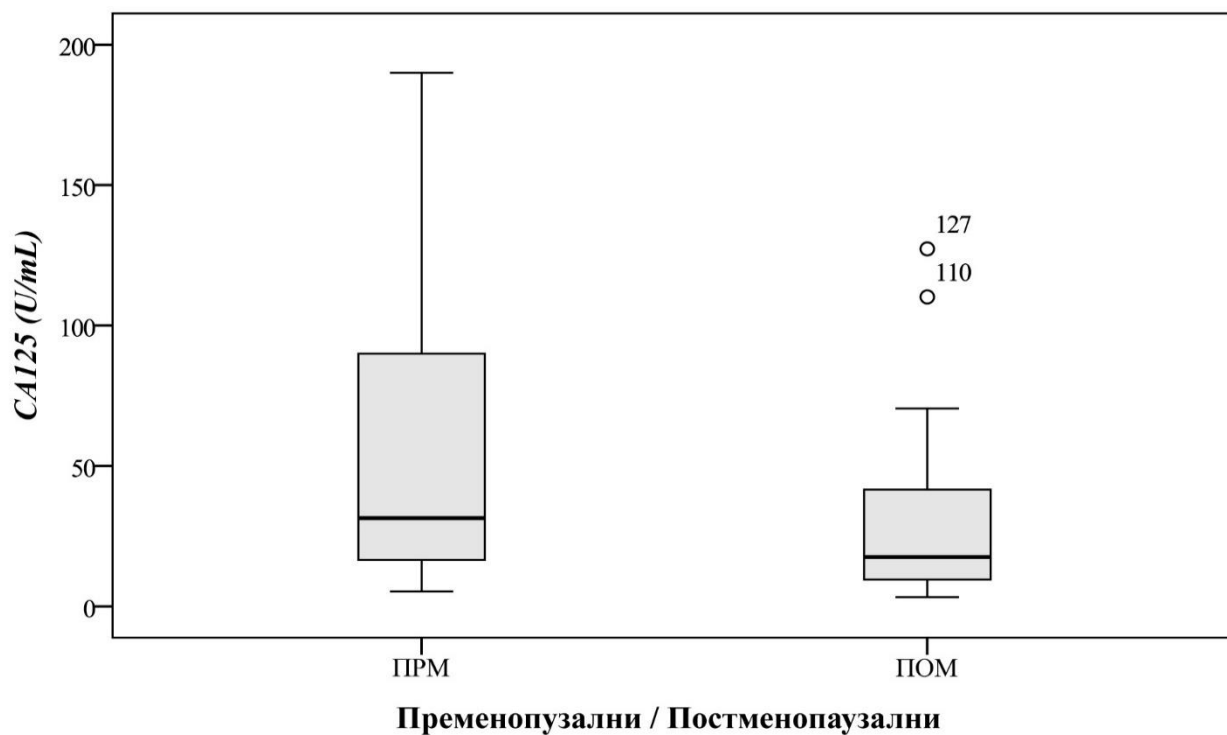
Код испитаница у пременопаузи које су у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса, медијана CA125 износи 46,5 pmol/L (*min-max*; 5,4–457,8), док код испитаница у II фази (лутеинизирајућа) менструалног циклуса он има нижу вредност и износи 27,2 pmol/L (*min-max*; 8,0–1.326,4) (Табела 28, Графикон 33).

Ниво CA125 сигнификантно се разликује између испитаница које су у пременопаузи у односу на испитанице које су у постменопаузи ($U = 1.214,5; p < 0,01$). Код испитаница у пременопаузи са бенигнуим тумором јајника ниво CA125 се сигнификантно разликује између испитаница код којих је тест извршен у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса у односу на II фазу (лутеинизирајућа) менструалног циклуса ($U = 812,5; p < 0,05$).

Табела 28. Дескриптивне карактеристике СА125 за менструални статус и менструалну фазу

Дескриптивна статистика – СА125 (U/mL)					
Варијабла	<i>N</i>	<i>mean</i> ± <i>SD</i> (<i>SE</i>)	медијана	<i>min</i> – <i>max</i>	<i>IQR</i>
Менструални статус					
ПРМ	94	80,47 ± 174,95 (18,0)	31,5	5,4–1.326,4	74,2
ПОМ	39	28,86 ± 27,91 (4,47)	17,6	3,3–127,3	33,1
Mann-Whitney		<i>U</i> = 1.214,5 <i>Z</i> = –3,06 <i>p</i> < 0,01			
Менструални циклус					
I фаза (фоликуларна)	40	80,85 ± 86,35 (13,7)	46,5	5,4–457,8	110,8
II фаза (лутеинизирајућа)	54	80,19 ± 219,60 (29,9)	27,2	8,0–1.326,4	39,8
Mann-Whitney		<i>U</i> = 812,5 <i>Z</i> = –2,05 <i>p</i> < 0,05			

I фаза (фоликуларна) – од 1. до 14. дана; II фаза (лутеинизирајућа) – од 15. до 28. дана;



Графикон 33. СА125 за менструални статус бенигнух тумора јајника

5.7 Валидност *HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI*, *PI* и *RI*

Валидност туморских маркера *HE4* и *CA125*, алгоритмима *ROMA* и *CPH-I*, индексима *RMI* и *MI* и доплер индексима *PI* и *RI* у предикцији оваријалног карцинома утврђујемо, рачунајући њихове перформансе: сензитивност, специфичност, предиктивне вредности (позитивни ППВ, и негативни НПВ), прецизност, површину испод *ROC* криве (*AUC*) и *Youden* индекс.

Патохистолошки налаз представља златни стандард, односно референтни тест, на основу кога се изводи вредновање дијагностичког, тј. индексног теста.

Упоређивање резултата који произлазе из дијагностичког теста, односно теста чија се тачност утврђује резултатима референтног теста представља се у дијагностичкој табели (2×2), у којој се испитанице класификују као позитивне и негативне на основу златног стандарда и индексног теста.

Табела 29. Дијагностичка табела

Дијагностички тест	Златни стандард – патохистологија		Укупно
	позитивне	негативне	
позитивни	ИП	ЛП	ИП + ЛП
негативни	ЛН	ИН	ЛН + ИН
Укупно	ИП + ЛН	ЛП + ИН	ИП + ЛП + ЛН + ИН

ИП – истински позитивни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни; ИН – истински негативни;

Сензитивност (*S*) – способност теста да идентификује оне који имају болест;

ИП / ИП + ЛН;

Специфичност (*Sp*) – способност теста да искључи постојање болести;

ИН / ЛП + ИН;

Позитивна предиктивна вредност (*PPV*) – проценат болесних међу испитаницама са позитивним тестом;

ИП / ИП + ЛП;

Негативна предиктивна вредност (*NPV*) – проценат здравих међу испитаницама са негативним тестом;

ИН / ЛН + ИН;

Прецизност (Acc) – пропорција тачних резултата;

ИП + ИН / ИП + ЛП + ЛН + ИН;

Youden индекс = $S + Sp - 1$;

У анализи одређивања валидности анализираних маркера за дијагнозу карцинома јајника укључене су 173 испитанице од укупно 181 испитанице. Од 173 испитанице, 133 су са бенигним тумором јајника, 40 са малигним тумором јајника. Из будућих анализа искључено је шест испитаница са “borderline” туморима, као и две са стромалним малигним туморима.

Када су у анализу биле укључене све испитанице (173), независно од менструалног статуса, оптимална гранична вредност заснована на *Youden J* индексу, за *HE4* приликом детекције карцинома јајника износи 92,8 *pmol/L*, са сензитивношћу од 95% и специфичношћу од 86,5%. За испитанице у пременопаузи добијамо оптимални гранични скор *HE4* од 107 *pmol/L*, са сензитивношћу од 81,8% и специфичношћу од 97,9%, док за испитанице у постменопаузи добијен је *cut-off HE4* од 221,2 *pmol/L*, са сензитивношћу од 68,97% и специфичношћу од 100%.

Оптимални гранични скор према *Youden J* индексу за *CA125* у детекцији карцинома јајника у нашим резултатима износи 214,4 *U/mL*, са сензитивношћу од 72,5% и специфичношћу од 97,7%.

Гранични скор за *ROMA* алгоритам према *Youden J* индексу износи 27,9%, са сензитивношћу од 95% и специфичношћу од 87,2% за све испитанице, за испитанице у пременопаузи добијамо оптимални гранични скор *ROMA* алгоритма од 32,7%, са сензитивношћу од 81,8% и специфичношћу од 97,9%, док за испитанице у постменопаузи добијени *cut-off* за *ROMA* алгоритам износи 66,4%, са сензитивношћу 82,8% и специфичношћу 100%.

Youden гранични скор за *SPH-I* алгоритам износи 0,64%, са сензитивношћу од 77,5% и специфичношћу од 99,3% (Табела 30).

Табела 30. Оптимална сензитивност, специфичност и cut-off према Youden – J индексу

Менопаузални статус	Добијен cut-off				
	маркер	cut-off	S (%)	Sp (%)	Youden – J
све испитанице	HE4 (pmol/L)	> 92,8	95	86,5	0,81
	CA125 (U/mL)	> 214,4	72,5	97,7	0,70
	ROMA (%)	> 27,9	95	87,2	0,82
	CPH-I (%)	> 0,64	77,5	99,3	0,77
ПРМ	HE4 (pmol/L)	> 107,0	81,8	97,9	0,79
	ROMA (%)	> 32,7	81,8	97,9	0,80
ПОМ	HE4 (pmol/L)	> 221,2	69,0	100	0,69
	ROMA (%)	> 66,4	82,8	100	0,83

Користећи cut-off вредности анализираних маркера препоручених од произвођача, анализирали смо перформансе маркера CA125 и HE4, као и алгоритме ROMA и CPH-I у дијагностиковању малигне болести јајника током, у пре- и постменопаузи.

При анализи свих испитаница, највећи број лажно позитивних резултата даје CA125 и то 53, најмањи број лажно позитивних резултата даје HE4 маркер, 17, за комбинацију испитаница у пременопаузи и постменопаузи заједно, исто тако добар класификатор је и CPH-I алгоритам са 22 лажно позитивне испитанице. Најбољи показатељ истински позитивних резултата су HE4 са једном испитаницом, за граничну вредност од 57,5 pmol/L, са 75% специфичности, као и ROMA алгоритам са једном испитаницом, за комбинацију испитаница у пременопаузи и постменопаузи заједно.

У групи испитаница у пременопаузи, највећи број лажно позитивних резултата даје CA125, 41, мањи број ЛП добијен је приликом испитивања тачности ROMA 27, док HE4 маркером добија пет ЛП резултата. Ово значи да је код 41 болеснице у пременопаузи са бенигним променама јајника CA125 је позитиван (> 35 U/mL), код 27 испитаница ROMA је позитиван (> 7,4%) и код 5 испитаница HE4 је позитиван (> 70 pmol/L). Лажно негативни резултати су мањи за сва четири маркера, два за HE4, CA125 и CPH-I, и један лажно негативан резултат даје ROMA, односно,

код ових испитаница са малигним променама јајника анализирани маркери су негативни и имају вредности које су ниже од граничних.

У групи жена у постменопаузи *ROMA* даје највећи број лажно позитивних резултата, 15, али ниједан лажно негативни резултат, односно код ниједне испитанице у постменопаузи са карциномом оваријума не постоји вредност која је нижа од граничне, 25,3%; *HE4* маркер даје 12 ЛП и 8 ЛН резултата, *CA125* маркер 12 ЛП и 6 ЛН резултата и *SPH-I* индекс 14 ЛП и 1 ЛН резултат (Табела 31).

Табела 31. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125*, *ROMA* и *СРН-I* код испитаница класификованих према менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4</i> *	47	30	116	17	10
	<i>HE4</i> **	72	39	100	33	1
	<i>CA125</i>	85	32	80	53	8
	<i>ROMA</i> *	81	39	91	42	1
	<i>ROMA</i> **	72	38	99	34	2
	<i>СРН-I</i>	59	37	111	22	3
ПРМ	<i>HE4</i>	14	9	89	5	2
	<i>CA125</i>	50	9	53	41	2
	<i>ROMA</i>	37	10	67	27	1
	<i>СРН-I</i>	17	9	86	8	2
ПОМ	<i>HE4</i>	33	21	27	12	8
	<i>CA125</i>	34	23	27	12	6
	<i>ROMA</i>	44	29	24	15	0
	<i>СРН-I</i>	42	28	25	14	1

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за *HE4* > 70 (*pmol/L*) (ПРМ) и *HE4* > 140 (*pmol/L*) (ПОМ); вредност за *HE4*** > 57,5 (*pmol/L*) за 75% специфичности; вредност за *CA125* > 35 (*U/mL*); вредности за *ROMA* > 7,4% (ПРМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ); вредност за *ROMA*** > 12,8% за 75% специфичност; вредност за *СРН-I* > 0,07; вредности за *HE4** и *ROMA** – ПРМ и ПОМ испитанице заједно);

ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

У табели 32 компаративно су приказане перформансе анализираних маркера током испитивања њихове дијагностичке тачности у откривању карцинома јајника.

При анализи свих испитаница, највећу сензитивност показује *HE4* маркер за граничну вредност од 57,5 *pmol/L* са 75% специфичности, како и *ROMA* алгоритам за комбинацију испитаница у

пременопаузи и постменопаузи заједно показује сензитивност од 97,5%. Док најмању сензитивност показује *HE4* маркер за комбинацију испитаница у пременопаузи и постменопаузи заједно са 75%. Специфичност свих тестова је мања од 90%, док најслабију специфичност показује *CA125* маркер са 60,15%. Највећу прецизност показује *CPH-I* алгоритам и он износи 85,55%.

Резултати показују да и у посебно анализираним групама испитаница у пременопаузи и постменопаузи највећу сензитивност има *ROMA* алгоритам и износи 90,91% и 100%. То значи да проценат истински позитивних резултата, или испитанице са малигном болешћу јајника, који утврђује овај индекс је 90,91% у пременопаузалној групи и 100% у постменопаузалној групи испитаница. Највећи проценат истинско негативних резултата, односно највећа специфичност у групи испитаница у пременопаузи има маркер *HE4* и она износи 94,68%, а *CA125* има највећу специфичност у групи испитаница у постменопаузи, 70,00%. Највећу прецизност у класификацији испитаница у пременопаузи има *HE4* од 93,33%, а код испитаница у постменопаузи алгоритми *ROMA* и *CPH-I* показују исту прецизност од 77,94% (Табела 32).

Табела 32. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125, ROMA и CPH-I код испитаница класификованих према менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70; 140	75,00	87,22	63,83	92,06	84,39
	HE4	> 57,5	97,50	75,19	54,17	99,01	80,35
	CA125	> 35	80,00	60,15	37,65	90,91	64,74
	ROMA	> 7,4; 25,3	97,50	68,42	48,15	98,91	75,14
	ROMA	> 12,8	95,00	74,44	52,78	98,02	79,19
	CPH-I	> 0,07	92,50	83,46	62,71	97,37	85,55
ПРМ	HE4	> 70	81,82	94,68	64,28	97,80	93,33
	CA125	> 35	81,82	56,38	18,00	96,36	59,05
	ROMA	> 7,4%	90,91	71,28	27,03	98,53	73,33
	CPH-I	> 0,07	81,82	91,49	52,94	97,73	90,48
ПОМ	HE4	> 140	72,41	69,23	63,64	77,14	70,59
	CA125	> 35	79,31	70,00	65,71	82,35	73,91
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	65,91	100	77,94
	CPH-I	> 0,07	96,55	64,10	66,67	96,15	77,94

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност;

При анализи ROC – AUC криве за све испитанице заједно алгоритам ROMA има највећу површину AUC = 0,957; (95% CI 0,915–0,982), док HE4 има најмању површину AUC = 0,879; (95% CI 0,821–0,923). Тестиране разлике између ROC – AUC криве показује да сигнификантна разлика постоји између маркера HE4 и CA125, $p = 0,039$, као и између маркера CA125 и ROMA алгоритма, $p = 0,011$.

За све типове и све стадијуме карцинома јајника, у групи испитаница у пременопаузи CPH-I алгоритам има највећу површину ROC криве, AUC = 0,916; (95% CI 0,845–0,961), затим следи

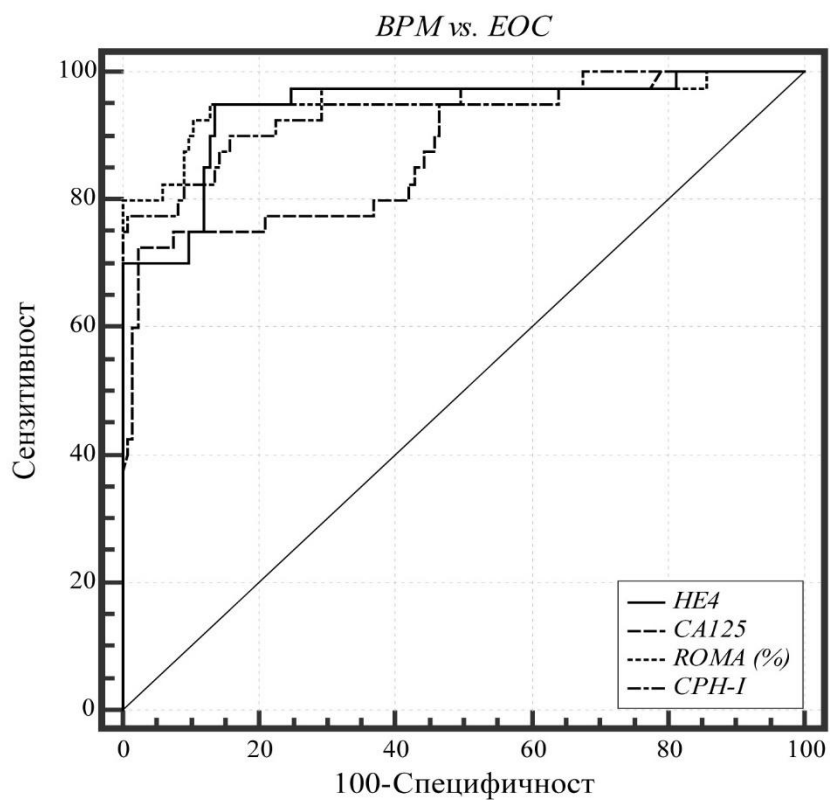
HE4 $AUC = 0,912$ (95% CI 0,841–0,958), док се *CA125* карактерише најмањом површином ROC криве $AUC = 0,825$ (95% CI 0,739–0,892). То показује да вредност *CPH-I* већу од 0,07 показује 91,6% жена у пременопаузи са карциномом јајника, док вредност *CA125* већу од 35 U/mL показује само 82,5% испитаница са бенигном променом јајника. Упоредивање $ROC - AUC$ за *HE4*, *CA125*, *ROMA* и *CPH-I* показује несигнификантну разлику између *HE4* vs. *CA125* ($p = 0,29$), између *HE4* vs. *ROMA* ($p = 0,62$), између *HE4* vs. *CPH-I* ($p = 0,82$), између *CA125* vs. *ROMA* ($p = 0,30$), између *ROMA* vs. *CPH-I* ($p = 0,79$) и између *CPH-I* vs. *CA125* ($p = 0,20$).

У групи испитаница у постменопаузи *ROMA* алгоритам има највећу површину испод ROC криве, $AUC = 0,951$ (95% CI 0,870–0,989), док се *HE4* карактерише најмањом површином испод ROC криве, $AUC = 0,888$ (95% CI 0,788–0,951). Тест показује сигнификантну разлику између маркера *HE4* и *ROMA* алгоритма, $p = 0,031$. Ови резултати потврђују да је *ROMA* алгоритам код испитаница у постменопаузи бољи сепаратор у разграничењу малигних од бенигних тумора јајника, у поређењу са маркером *HE4*. Може да дијагностикује карцином јајника са прецизношћу од 77,94% (Табела 33, Графикон 34, Графикон 35, Графикон 36).

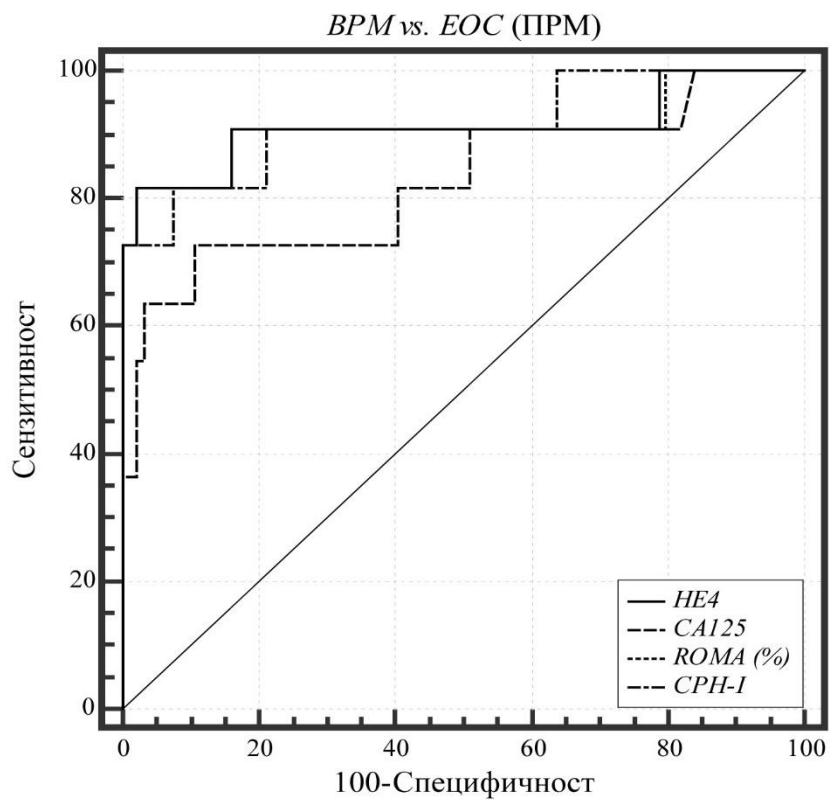
Табела 33. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125, ROMA и CPH-I код испитаница класификованих према менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
све испитанице	HE4	0,943 (0,898–0,973)	HE4 vs. CA125	$p = 0,039^*$	
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,08$	ns
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,80$	ns
	CA125	0,879 (0,821–0,923)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,011^*$	
	ROMA	0,957 (0,915–0,982)	ROMA vs. CPH-I	$p = 0,29$	ns
CPH-I	0,939 (0,892–0,969)	CPH-I vs. CA125	$p = 0,062$	ns	
ПРМ	HE4	0,912 (0,841–0,958)	HE4 vs. CA125	$p = 0,29$	ns
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,62$	ns
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,82$	ns
	CA125	0,825 (0,739–0,892)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,30$	ns
	ROMA	0,911 (0,839–0,958)	ROMA vs. CPH-I	$p = 0,79$	ns
CPH-I	0,916 (0,845–0,961)	CPH-I vs. CA125	$p = 0,20$	ns	
ПОМ	HE4	0,888 (0,788–0,951)	HE4 vs. CA125	$p = 0,23$	ns
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,031^*$	
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,38$	ns
	CA125	0,930 (0,842–0,978)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,18$	ns
	ROMA	0,951 (0,870–0,989)	ROMA vs. CPH-S	$p = 0,27$	ns
CPH-I	0,922 (0,831–0,973)	CPH-I vs. CA125	$p = 0,80$	ns	

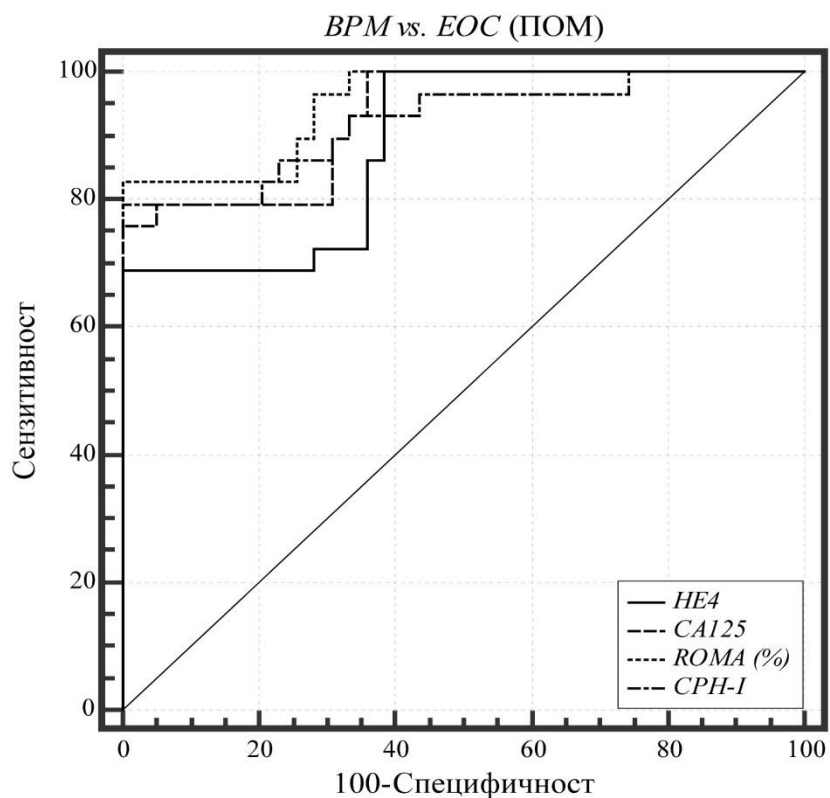
* $p < 0,05$; ns – несигнификантно;



Графикон 34. ROC крива за тестове HE4, CA125, ROMA и CPH-I – ПРМ и ПОМ испитанице заједно



Графикон 35. ROC крива за тестове HE4, CA125, ROMA и CPH-I – ПРМ испитанице



Графикон 36. ROC крива за тестове HE4, CA125, ROMA и CPH-I – ПОМ испитанице

Анализе резултата у са вези са старосним групама показују да карцином јајника нема ниједна испитаница у најмлађој групи од 18 до 25 година, једна испитаница у групи од 26 до 33 године, три испитанице у пременопаузи и једна испитаница у постменопаузи у групи од 34 до 41 године, 6 испитаница у пременопаузи у групи од 42 до 49 година, 7 у постменопаузи у групи од 50 до 57 година, а једна у пременопаузи и 9 у постменопаузи у групи од 58 до 65 година, као и 12 у постменопаузи у групи од 66 година и старије.

У табели 34 приказан је број истински позитивних (ИП), истински негативних (ИН), лажно позитивних (ЛП) и лажно негативних (ЛН) резултата анализираних маркера за сваку старосну групу одвојено.

Табела 34. Дијагностичка табела за тестове HE4, CA125 и ROMA код испитаница групираних према старости и менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
<i>18–25 година n = 15</i>						
ПРМ	HE4	0	0	15	0	0
	CA125	7	0	8	7	0
	ROMA	2	0	13	2	0
<i>26–33 година n = 27</i>						
ПРМ	HE4	1	1	26	0	0
	CA125	15	1	12	14	0
	ROMA	7	1	20	6	0
<i>34–41 година n = 29, од којих 27 у ПРМ</i>						
ПРМ	HE4	4	2	22	2	1
	CA125	11	2	15	9	1
	ROMA	12	2	14	10	1
<i>42–49 година n = 30, од којих 29 у ПРМ</i>						
ПРМ	HE4	7	5	21	2	1
	CA125	16	6	13	10	0
	ROMA	12	6	17	6	0
<i>50–57 година n = 21, од којих 16 у ПОМ, 5 у ПРМ</i>						
ПОМ	HE4	9	5	5	4	2
	CA125	8	7	8	1	0
	ROMA	9	7	7	2	0

58–65 година $n = 29$, од којих 27 у ПОМ, 2 у ППМ

ПОМ	<i>HE4</i>	11	6	13	5	3
	<i>CA125</i>	12	7	13	5	2
	<i>ROMA</i>	16	9	11	7	0

≥ 66 година $n = 22$

ПОМ	<i>HE4</i>	13	10	7	3	2
	<i>CA125</i>	15	9	4	6	3
	<i>ROMA</i>	18	12	4	6	0

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ППМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ППМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ)); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

Специфичност *HE4* у старосној групи од 18 до 25 година је максимална, 100%, што значи да тачно класификује све бенигне пелвичне масе. Најмању специфичност у овој старосној групи показује *CA125* од 53,33%, и 46% испитаница лажно класификује као позитивне.

Сензитивност сва три маркера је максимална, 100%, у старосној групи од 26 до 33 године, што показује да маркери *HE4*, *CA125* и *ROMA* алгоритам имају способност да детектују све испитанице са карциномом јајника. Међутим, у овој групи специфичност *CA125* је веома ниска, 45,15%, што значи да он поседује ниску способност за детекцију истински негативних резултата.

У старосној групи од 34 до 41 године, сензитивност *HE4*, *CA125* и *ROMA* алгоритма је 66,67%, што указује на слабију способност за детекцију испитаница са карциномом јајника. У оквирима ове старосне групе, *HE4* показује велику специфичност исто као у две претходне групе, тј. високу способност да детектује истински негативне резултате.

У старосној групи од 42 до 49 година, *CA125* и *ROMA* алгоритам имају сензитивност од 100%, дакле, способност да детектују све испитанице са карциномом јајника, при чему *ROMA* алгоритам показује већу специфичност у односу на маркер *CA125*, 73,91% на супрот 56,52%.

У старосној групи од 50 до 57 година, *CA125* и *ROMA* алгоритам имају сензитивност од 100%, при чему *CA125* показује већу специфичност у односу на *ROMA* алгоритам, 88,89% на супрот 77,78%.

Код обе најстарије групе *ROMA* алгоритам има сензитивност од 100%. Остала два маркера, *HE4* и *CA125*, имају сензитивност од 66,67% и 77,78% у групи од 58 до 65 година и око 83,33% и 75,00% у групи испитаница старијих од 66 година (Табела 35).

Табела 35. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница груписаних према старости и менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	<i>cut-off</i>	<i>S</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> %	<i>NPV</i> %	<i>Acc</i> (%)
<i>26–33 година n = 27</i>							
ПРМ	<i>HE4</i>	> 70	100	100	100	100	100
	<i>CA125</i>	> 35	100	46,15	6,67	100	48,15
	<i>ROMA</i>	> 7,4%	100	76,92	14,29	100	77,78
<i>34–41 година n = 29, од којих 27 у ПРМ</i>							
ПРМ	<i>HE4</i>	> 70	66,67	91,67	50,00	95,65	88,89
	<i>CA125</i>	> 35	66,67	62,50	18,18	93,75	62,96
	<i>ROMA</i>	> 7,4%	66,67	58,33	16,67	93,33	59,26
<i>42–49 година n = 30, од којих 29 у ПРМ</i>							
ПРМ	<i>HE4</i>	> 70	83,33	91,30	71,43	95,45	89,66
	<i>CA125</i>	> 35	100	56,52	37,50	100	65,52
	<i>ROMA</i>	> 7,4%	100	73,91	50,00	100	79,31
<i>50–57 година n = 21, од којих 16 у ПОМ, 5 у ПРМ</i>							
ПОМ	<i>HE4</i>	> 140	71,43	55,56	55,56	71,43	62,50
	<i>CA125</i>	> 35	100	88,89	87,50	100	93,75
	<i>ROMA</i>	> 25,3%	100	77,78	77,78	100	87,50

58–65 година $n = 29$, од којих 27 у ПОМ, 2 у ПРМ

ПОМ	<i>HE4</i>	> 140	66,67	72,22	54,55	81,25	70,37
	<i>CA125</i>	> 35	77,78	72,22	58,33	86,67	74,07
	<i>ROMA</i>	> 25,3%	100	61,11	56,25	100	74,07
<hr/>							
≥ 66 година $n = 22$							
ПОМ	<i>HE4</i>	> 140	83,33	70,00	76,92	77,78	77,27
	<i>CA125</i>	> 35	75,00	40,00	60,00	57,14	59,09
	<i>ROMA</i>	> 25,3%	100	40,00	66,67	100	72,73

S – сензитивност; *Sp* – специфичност; *PPV* – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; *Acc* – прецизност;

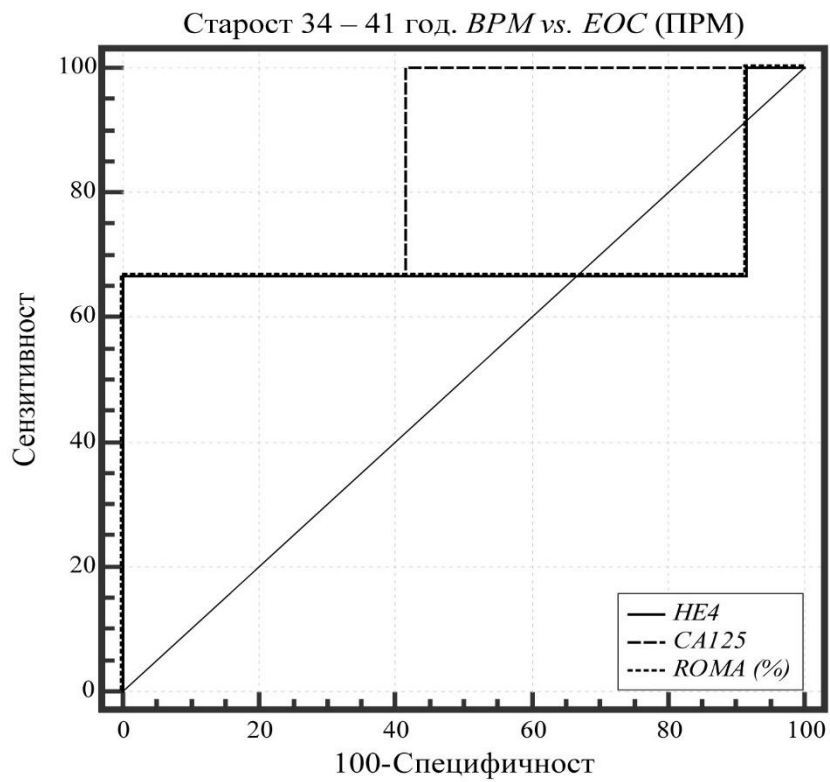
Највећу површину испод *ROC* криве има *HE4* у групи жена од 42 до 49 година, $AUC = 0,964$ (95% *CI* 0,820–0,999), *CA125* за групу од 50 до 57 година, исто као и *ROMA* алгоритам $AUC = 1,000$ (95% *CI* 0,794–1,000). Тестиране разлике између *ROC* крива за све старосне групе показују несигнификантност.

ROMA алгоритам за групу изнад 50 година представља солидан предиктор карцинома јајника код испитаница у постменопаузи. Његова површина испод *ROC* криве у групи од 58 до 65 година износи $AUC = 0,951$ (95% *CI* 0,792–0,997), док је у групи изнад 66 година $AUC = 0,917$ (95% *CI* 0,718–0,991) (Табела 36, Графикон 37, Графикон 38, Графикон 39, Графикон 40, Графикон 41).

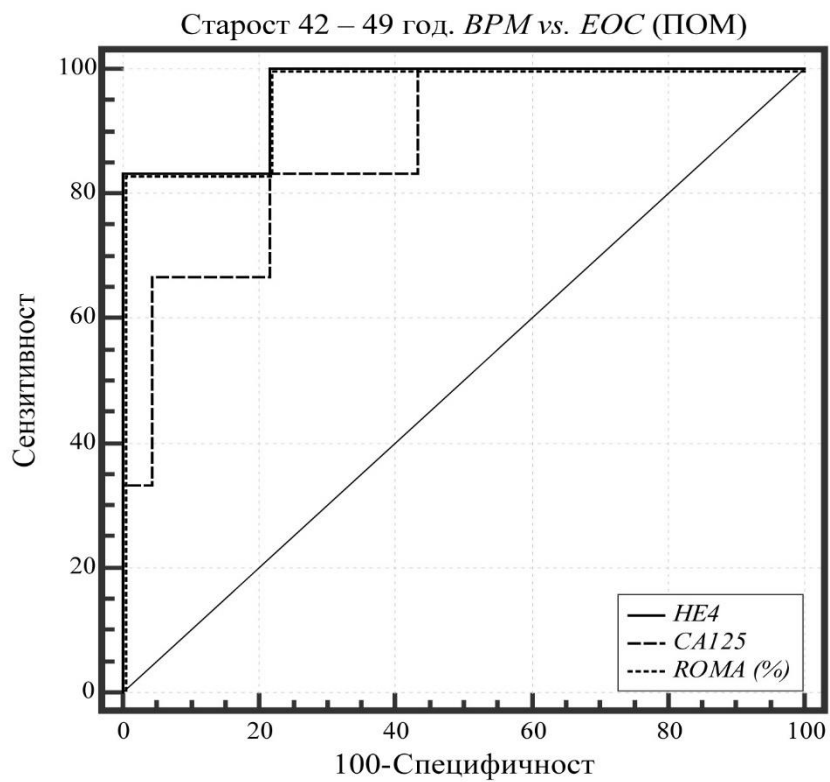
Табела 36. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125 и ROMA код испитаница групираних према старости и менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
<i>34–41 година n = 29, од којих 27 у ПРМ</i>					
ПРМ	HE4	0,694 (0,489–0,856)	HE4 vs. CA125	$p = 0,33$	<i>ns</i>
	CA125	0,861 (0,674–0,963)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,33$	<i>ns</i>
	ROMA	0,694 (0,489–0,856)	ROMA vs. HE4	$p = 1,00$	<i>ns</i>
<i>42–49 година n = 30, од којих 29 у ПРМ</i>					
ПРМ	HE4	0,964 (0,820–0,999)	HE4 vs. CA125	$p = 0,10$	<i>ns</i>
	CA125	0,877 (0,702–0,999)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,10$	<i>ns</i>
	ROMA	0,964 (0,820–0,999)	ROMA vs. HE4	$p = 1,00$	<i>ns</i>
<i>50–57 година n = 21, од којих 16 у ПОМ, 5 у ПРМ</i>					
ПОМ	HE4	0,873 (0,614–0,984)	HE4 vs. CA125	$p = 0,19$	<i>ns</i>
	CA125	1,000 (0,794–1,000)	CA125 vs. ROMA	$p = 1,00$	<i>ns</i>
	ROMA	1,000 (0,794–1,000)	ROMA vs. HE4	$p = 0,19$	<i>ns</i>
<i>58–65 година n = 29, од којих 27 у ПОМ, 2 у ПРМ</i>					
ПОМ	HE4	0,889 (0,708–0,976)	HE4 vs. CA125	$p = 0,34$	<i>ns</i>
	CA125	0,938 (0,774–0,994)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,40$	<i>ns</i>
	ROMA	0,951 (0,792–0,997)	ROMA vs. HE4	$p = 0,22$	<i>ns</i>
<i>≥ 66 година n = 22</i>					
ПОМ	HE4	0,908 (0,707–0,989)	HE4 vs. CA125	$p = 0,37$	<i>ns</i>
	CA125	0,833 (0,615–0,956)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,19$	<i>ns</i>
	ROMA	0,917 (0,718–0,991)	ROMA vs. HE4	$p = 0,86$	<i>ns</i>

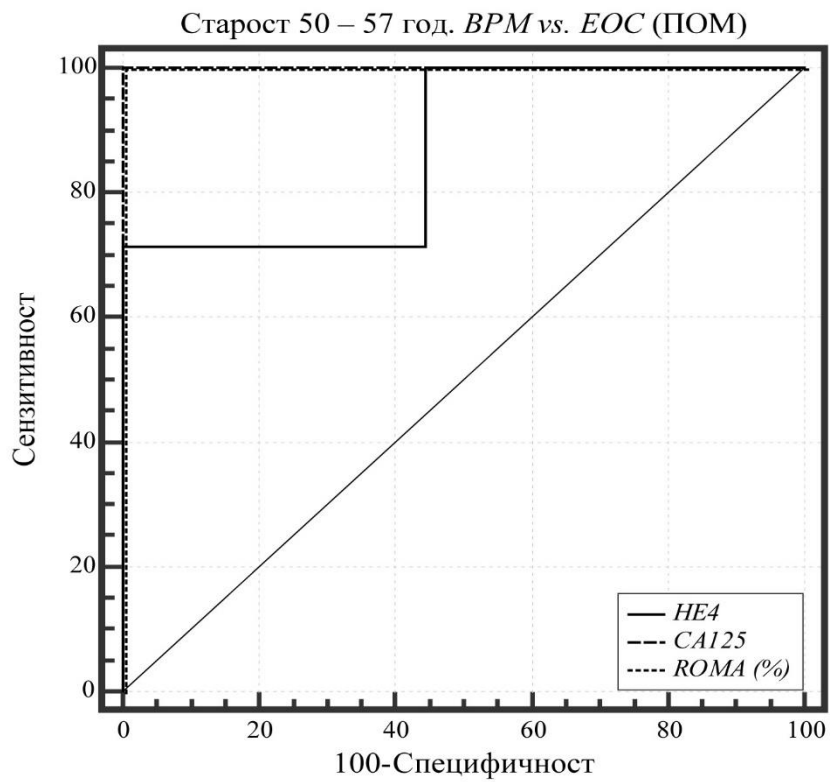
* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно;



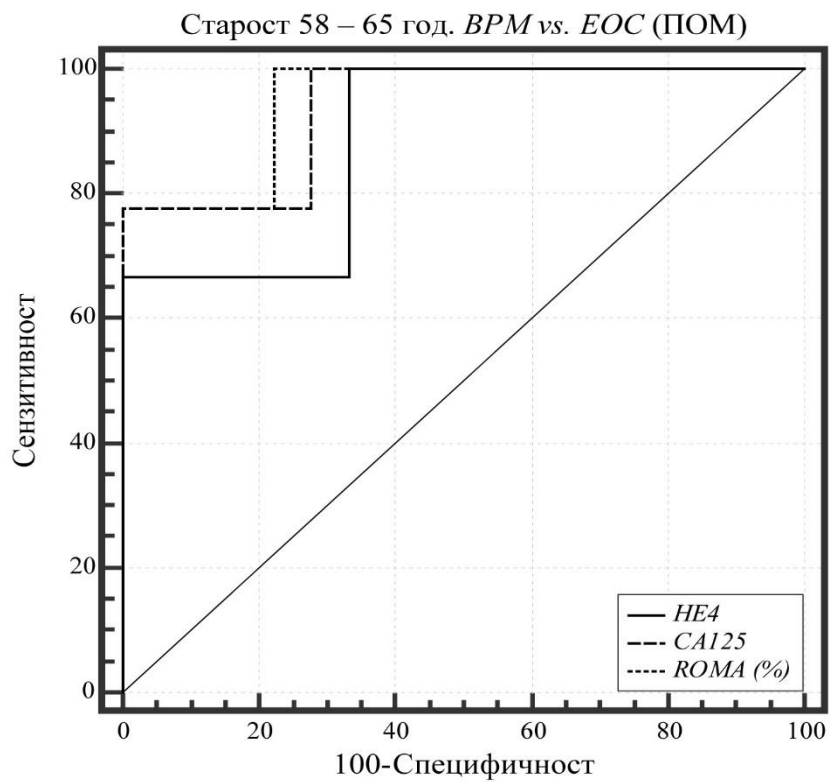
Графикон 37. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – група испитаница у ПРМ од 34 до 41 године



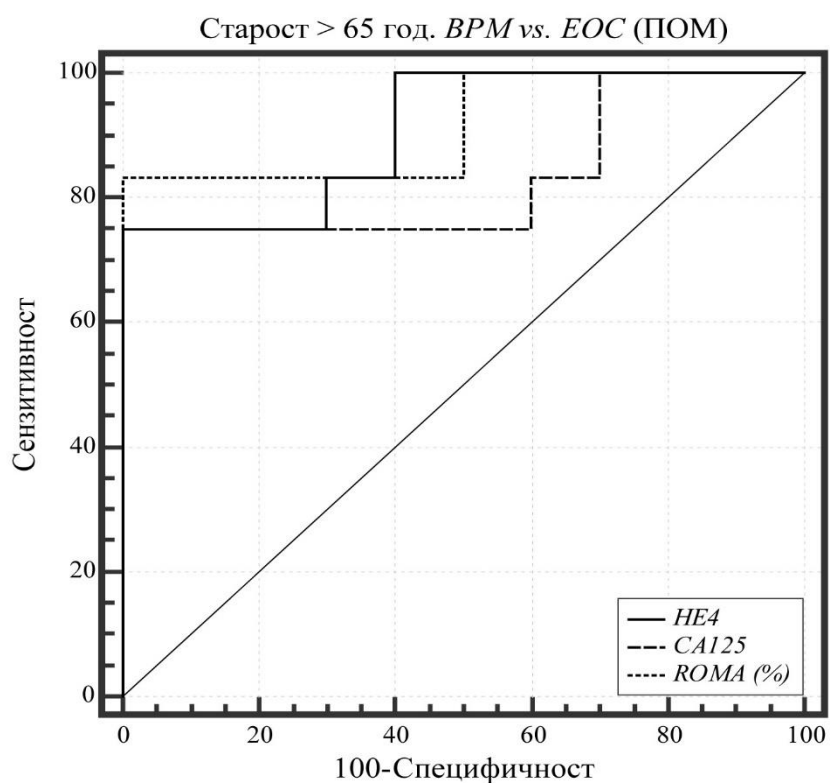
Графикон 38. ROC крива за тестове CA125, HE4 и ROMA – група испитаница у ПРМ од 42 до 49 година



Графикон 39. ROC крива за тестове CA125, HE4 и ROMA – група испитаница у ПОМ од 50 до 57 година



Графикон 40. ROC крива за тестове CA125, HE4 и ROMA – група испитаница у ПОМ од 58 до 65 година



Графикон 41. ROC крива за тестове CA125, HE4 и ROMA – група испитанице у ПОМ изнад 65 година

Табела 37. Дистрибуција према FIGO стадијуму

<i>FIGO</i> стадијуми	<i>N</i>	(%)	Класификација
<i>1B</i>	1	(2,5%)	I
<i>1C</i>	11	(27,5%)	I
<i>2B</i>	5	(12,5%)	II
<i>3A</i>	5	(12,5%)	III
<i>3B</i>	6	(15,0%)	III
<i>3C</i>	8	(20,0%)	III
<i>4B</i>	4	(10,0%)	IV
Укупно	40	(100%)	

У овој серији испитаница, карцином јајника класификован према *FIGO* I стадијуму има 12/40 (30%) испитаница, од којих 6 у пременопаузи и 6 у постменопаузи.

У групи испитаница у пременопаузи *CA125* даје највећи број лажно позитивних резултата, 41, док ниједан од маркера не даје лажно негативне резултате.

Док у групи испитаница у постменопаузи *ROMA* алгоритам даје највећи број лажно позитивних резултата, 15 и ниједан лажно негативни резултат, *CA125* даје највећи број лажно негативних резултата, два, као и 12 лажно позитивних резултата.

Табела 38. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница класификованих у I стадијуму по *FIGO* у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	N са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4</i>	28	11	116	17	1
	<i>CA125</i>	63	10	80	53	2
	<i>ROMA</i>	54	12	91	42	0
ПРМ	<i>HE4</i>	11	6	89	5	0
	<i>CA125</i>	47	6	53	41	0
	<i>ROMA</i>	33	6	67	27	0
ПОМ	<i>HE4</i>	17	5	27	12	1
	<i>CA125</i>	16	4	27	12	2
	<i>ROMA</i>	21	6	24	15	0

N са ризиком (број испитаница који имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ПРМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ПРМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ)); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

При анализи бенигнух пелвичних маса насупротив епителним оваријалним карциномима који припадају *FIGO I* стадијуму за испитанице у пременопаузи, сви маркери показују сензитивност 100%, док код испитаница у постменопаузи највећу сензитивност има *ROMA* алгоритам, 100%, најмању сензитивност показује маркер *CA125*, 66,67%.

Највећу специфичност код испитаница у пременопаузи показује *HE4*, 94,68%, а најмању маркер *CA125*, 56,38%. Код испитанице у постменопаузи сензитивност је иста за *HE4* и *CA125* и износи 69,23%, док за *ROMA* алгоритам износи 61,54% (Табела 39).

Табела 39. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у I стадијуму по FIGO у односу на менструални статус

Менопузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70; 140	91,67	87,22	39,29	99,15	87,59
	CA125	> 35	83,33	60,15	15,87	97,56	62,07
	ROMA	> 7,4; 25,3	100	68,42	22,22	100	71,03
ПРМ	HE4	> 70	100	94,68	54,55	100	95,00
	CA125	> 35	100	56,38	12,77	100	59,00
	ROMA	> 7,4%	100	71,28	18,18	100	73,00
ПОМ	HE4	> 140	83,33	69,23	29,41	96,43	71,11
	CA125	> 35	66,67	69,23	25,00	93,10	68,89
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	28,57	100	66,67

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност;

При анализи испитаница у пременопаузи и постменопаузи највећу површину испод ROC криви има ROMA алгоритам, $AUC = 0,984$; (95% CI 0,947–0,987), док најмању површину има CA125, $AUC = 0,899$; (95% CI 0,839–0,943). При тестирању разлика између крива сигнификантна разлика постоји између HE4 насупрот CA125 ($p = 0,034$), као и између CA125 насупрот ROMA ($p = 0,035$).

Код испитаница у пременопаузи највећу површину испод ROC криве показује HE4 и ROMA алгоритам, $AUC = 1,0$; (95% CI 0,964–1,000), док површина CA125 има $AUC = 0,977$; (95% CI 0,925–0,997).

Код испитаница у постменопаузи највећу површину има ROMA алгоритам, $AUC = 0,910$; (95% CI 0,787–0,975), док су површине маркера HE4 и CA125 једнаке, $AUC = 0,889$; (95% CI 0,759–0,963).

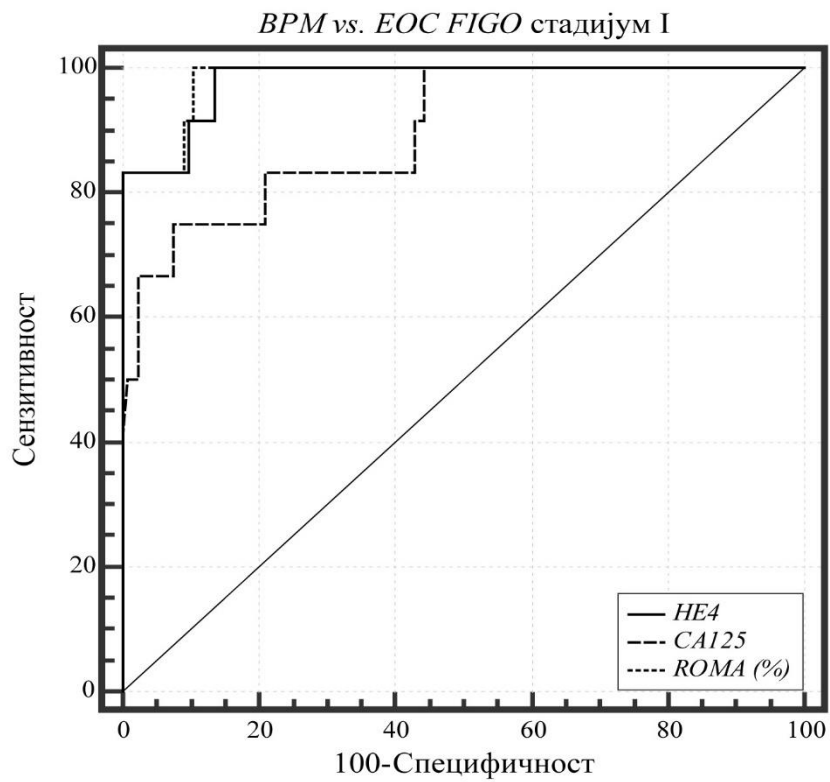
Тестиране разлике између површине ROC крива за дијагностичке тестове код испитаница у пременопаузи и постменопаузи не показују сигнификантну разлику у њиховој способности да

диференцирају бенигне пелвичне масе од епителијалних оваријалних карцинома (Табела 40, Графикон 42, Графикон 43, Графикон 44).

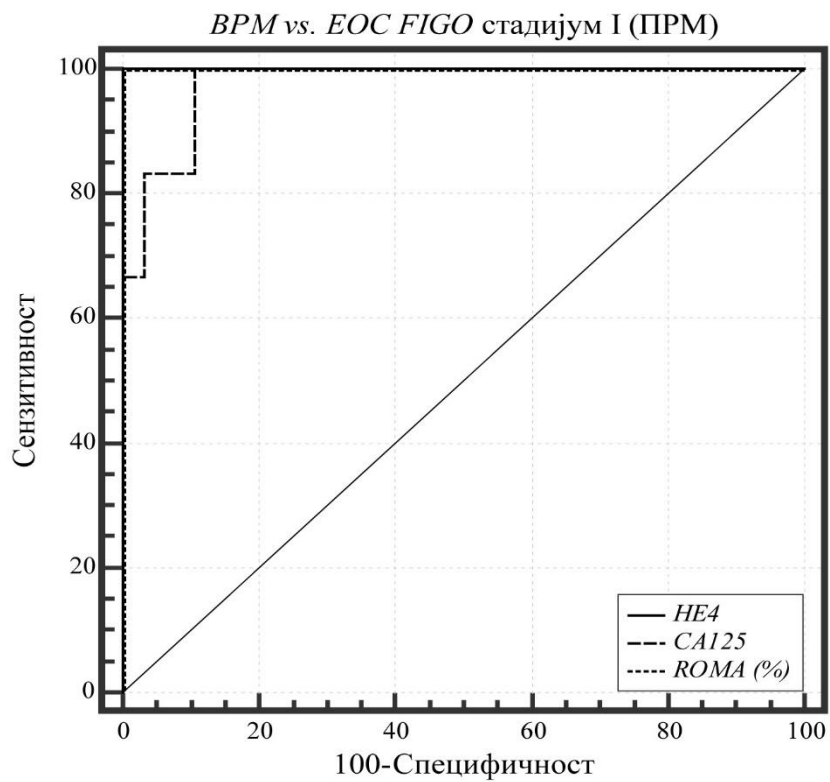
Табела 40. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у I стадијуму по FIGO у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
све испитанице	HE4	0,981 (0,943–0,996)	HE4 vs. CA125	$p = 0,034^*$	
	CA125	0,899 (0,839–0,943)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,035^*$	
	ROMA	0,984 (0,947–0,997)	ROMA vs. HE4	$p = 0,035$	ns
ПРМ	HE4	1,000 (0,964–1,000)	HE4 vs. CA125	$p = 0,22$	ns
	CA125	0,977 (0,925–0,997)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,22$	ns
	ROMA	1,000 (0,964–1,000)	ROMA vs. HE4	$p = 1,00$	ns
ПОМ	HE4	0,889 (0,759–0,963)	HE4 vs. CA125	$p = 1,00$	ns
	CA125	0,889 (0,759–0,963)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,27$	ns
	ROMA	0,910 (0,787–0,975)	ROMA vs. HE4	$p = 0,41$	ns

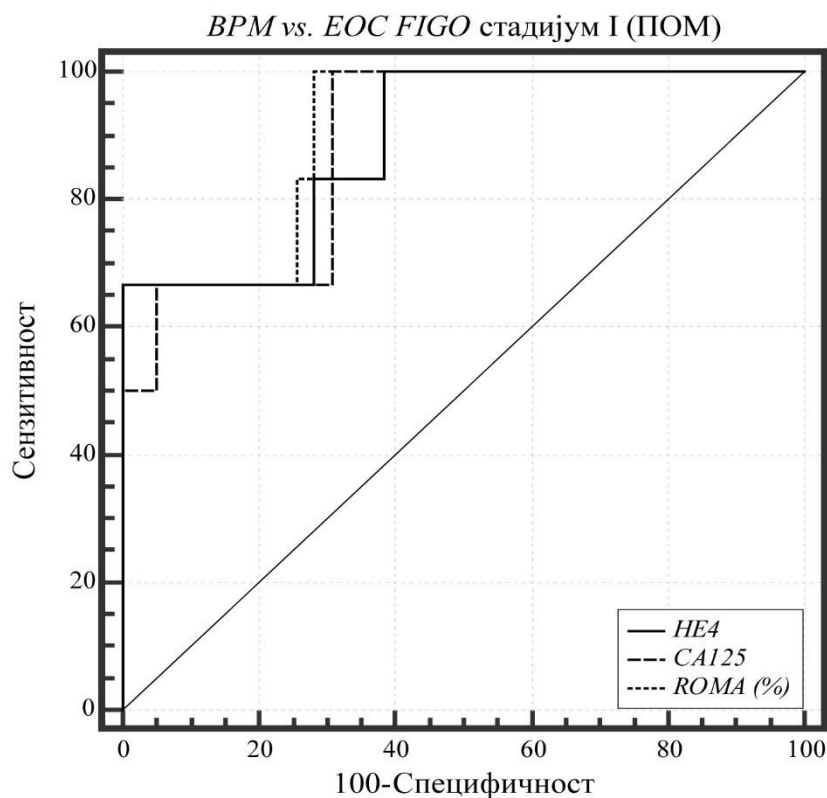
* $p < 0,05$; ns – несигнификантно;



Графикон 42. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – FIGO стадијум I код испитаница у ПРМ и ПОМ



Графикон 43. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – FIGO стадијум I код испитаница у ПРМ



Графикон 44. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – FIGO стадијум I код испитаница у ПОМ

У овој серији испитаница, карцином јајника у стадијуму I и II према FIGO класификацији има 17/40 или 42,5% испитаница, од којих је 8 у пременопаузи и 9 у постменопаузи.

У групи жена у пременопаузи CA125 даје највећи број лажно позитивних и лажно негативних резултата, 41 и 1. Не региструју се лажно негативни приликом испитивања тачности HE4 и ROMA алгоритма.

У групи испитаница у постменопаузи, CA125 даје три лажно негативна налаза, два лажно негативна налаза добијају се приликом коришћења HE4, а ниједан ROMA индексом. С друге стране, број лажно позитивних резултата за HE4, CA125 и ROMA алгоритма у диференцирању бенигну тумора јајника од карцинома у првом или другом стадијуму износи 12, 12 и 15 (Табела 41).

Табела 41. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница класификованих у I и II стадијуму по *FIGO* у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	N са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4</i>	32	15	116	17	2
	<i>CA125</i>	66	13	80	53	4
	<i>ROMA</i>	59	17	91	42	0
ППМ	<i>HE4</i>	13	8	89	5	0
	<i>CA125</i>	48	7	53	41	1
	<i>ROMA</i>	35	8	67	27	0
ПОМ	<i>HE4</i>	19	7	27	12	2
	<i>CA125</i>	18	6	27	12	3
	<i>ROMA</i>	24	9	24	15	0

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ППМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ППМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ)); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

Наши резултати приказују максималну сензитивност *HE4* и *ROMA* алгоритма код болесница у пременопаузи класификованих у I и II стадијуму према *FIGO*, и *ROMA* алгоритма код болесница у постменопаузи у истим *FIGO* стадијумима. Мањи проценат тачно позитивних резултата, односно нижа сензитивност од 87,5% у пременопаузи и 66,67% у постменопаузи добија се за маркер *CA125*.

С друге стране, специфичност у пременопаузи је највиша за *HE4* и износи 94,68%, док у постменопаузи највиши проценат тачно негативних резултата, односно највишу специфичност имају маркери *CA125* и *HE4* и она износи 69,23% (Табела 42).

Табела 42. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у I и II стадијуму по према FIGO-у у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70; 140	88,24	87,22	46,88	98,31	87,33
	CA125	> 35	76,47	60,15	19,70	95,24	62,00
	ROMA	> 7,4; 25,3	100	68,42	28,81	100	72,00
ПРМ	HE4	> 70	100	94,68	61,54	100	95,10
	CA125	> 35	87,50	56,38	14,58	98,15	58,82
	ROMA	> 7,4%	100	71,28	22,86	100	73,53
ПОМ	HE4	> 140	77,78	69,23	36,84	93,10	70,83
	CA125	> 35	66,67	69,23	33,33	90,00	68,75
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	37,50	100	68,75

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност;

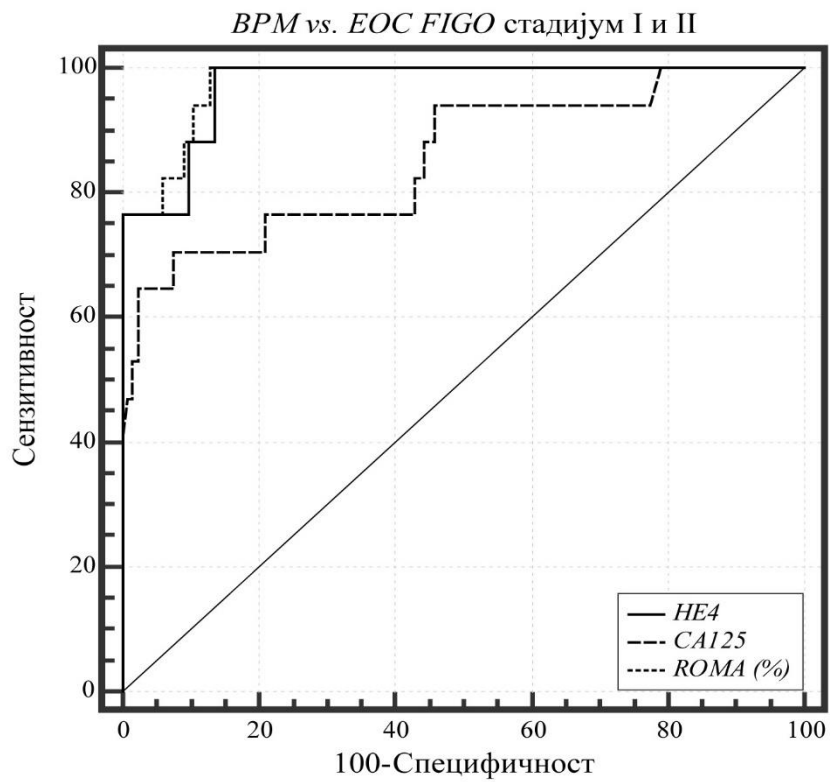
У групи испитаница у пременопаузи највећу површину испод ROC криве обухвата HE4 и ROMA алгоритам, $AUC = 0,997$ (95% CI 0,959–1,000). Тестиране разлике између површине ROC криве за три дијагностичка теста код испитаница у пременопаузи показују несигнификантност.

У групи испитаница у постменопаузи ROC површине имају вредност $AUC = 0,883$ (95% CI 0,758–0,958) за HE4, $AUC = 0,903$ (95% CI 0,783–0,969) за ROMA алгоритам и $AUC = 0,889$ (95% CI 0,765–0,961) за CA125. Тестирање криве није показало сигнификантне разлике између три дијагностичка теста у испитивању њихове способности да класификују испитанице у постменопаузи са бенигним тумором јајника од оних са малигним карциномом, које се према FIGO стадијуму налазе у I и II групи (Табела 43, Графикон 45, Графикон 46, Графикон 47).

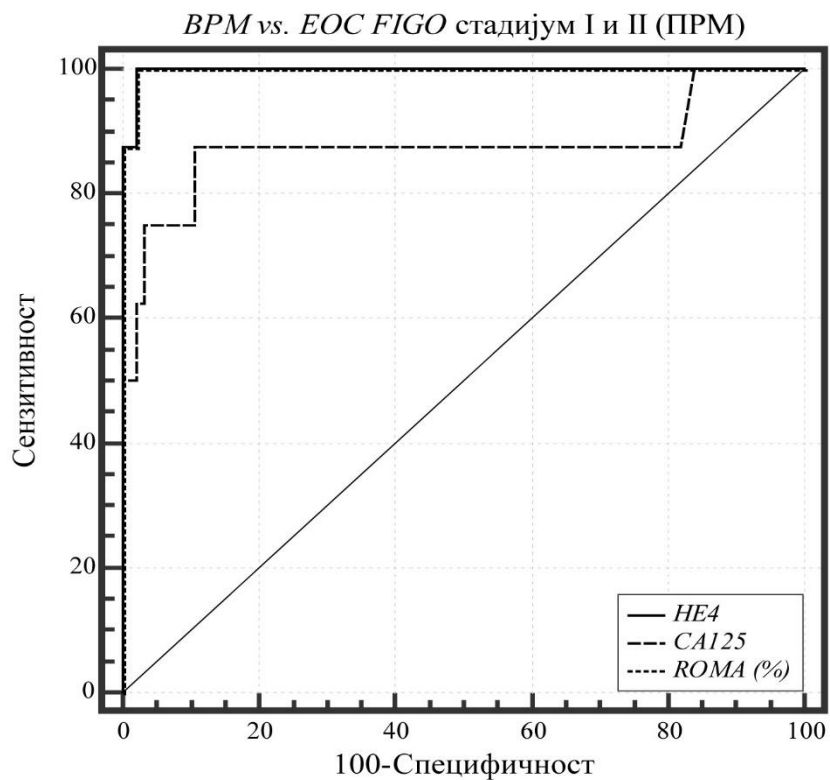
Табела 43. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у I и II стадијуму према FIGO у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
све испитанице	HE4	0,973 (0,932–0,992)	HE4 vs. CA125	$p = 0,015^*$	
	CA125	0,855 (0,788–0,907)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,015^*$	
	ROMA	0,977 (0,939–0,995)	ROMA vs. HE4	$p = 0,27$	ns
ПРМ	HE4	0,997 (0,959–1,000)	CA125 vs. HE4	$p = 0,22$	ns
	ROMA	0,997 (0,959–1,000)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,32$	ns
	CA125	0,876 (0,796–0,933)	HE4 vs. ROMA	$p = 1,00$	ns
ПОМ	HE4	0,883 (0,758–0,958)	CA125 vs. HE4	$p = 0,84$	ns
	ROMA	0,903 (0,783–0,969)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,43$	ns
	CA125	0,889 (0,765–0,961)	HE4 vs. ROMA	$p = 0,35$	ns

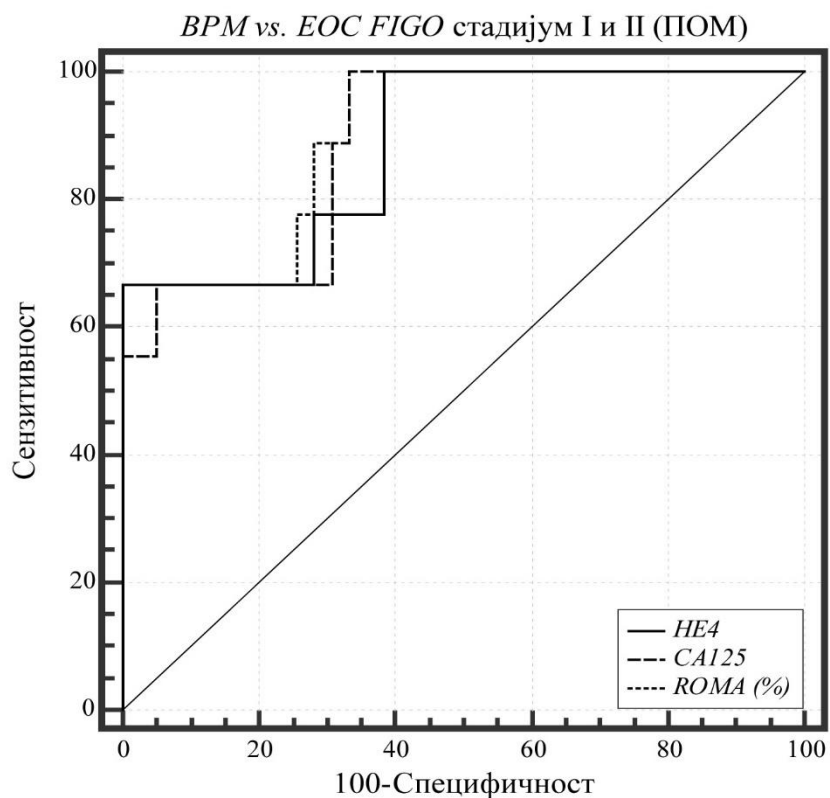
* $p < 0,05$; ns – несигнификантно;



Графикон 45. ROC крива за тестове HE4, CA125, и ROMA – FIGO I и II стадијум испитаница у ПРМ и ПОМ



Графикон 46. ROC крива за тестове HE4, CA125, и ROMA – FIGO I и II стадијум испитаница у ПРМ



Графикон 47. ROC крива за тестове *HE4*, *CA125*, и *ROMA* – *FIGO I* и *II* стадијум испитаница у *ПОМ*

Само три испитанице у пременопаузи имају карцином јајника у трећем стадијуму, а ниједна у четвртом стадијуму. Од тих трију испитаница, као лажно негативне, односно погрешно класификоване су две *HE4* маркером, једна *ROMA* алгоритмом и *CA125* маркером.

У групи испитаница у постменопаузи 20 испитаница има карцином јајника у трећем или четвртом стадијуму. У овој групи, највећи број лажно негативних налаза, њих шест, даје *HE4* маркер, три лажно негативних налаза даје *CA125*, а ниједан *ROMA* алгоритам. *ROMA* алгоритам класификује све испитанице које су истински позитивне, њих 20 (Табела 44).

Табела 44. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница класификованих у III и IV стадијуму према *FIGO* у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	N са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4</i>	32	15	116	17	8
	<i>CA125</i>	72	19	80	53	4
	<i>ROMA</i>	64	22	91	42	1
ППМ	<i>HE4</i>	6	1	89	5	2
	<i>CA125</i>	43	2	53	41	1
	<i>ROMA</i>	29	2	67	27	1
ПОМ	<i>HE4</i>	26	14	27	12	6
	<i>CA125</i>	29	17	27	12	3
	<i>ROMA</i>	35	20	24	15	0

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ППМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ППМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ)); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

Прорачунате вредности сензитивности, специфичности, предиктивне, као и општа тачност *HE4*, *ROMA* и *CA125* у детекцији карцинома јајника у трећем и четвртом стадијуму у пременопаузи односе се само на три испитанице са овим дијагнозом.

У постменопаузи маркер *HE4* у 70% случајева даје истински позитивне резултате, *ROMA* алгоритам класификује 20 испитаница са карциномом јајника у трећем или четвртом стадијуму као истински позитивне, док *CA125* у 85% од случајева даје истински позитивне резултате. Проценти приказују сензитивност маркера у испитивању њихове дијагностичке тачности у откривању карцинома јајника у III и IV стадијуму према *FIGO*.

Специфичност, односно проценат откривених истински негативних налаза је иста за маркере *CA125* и *HE4* и износи 69,23%, а нижа је код *ROMA* алгоритма и износи 61,54% (Табела 45).

Табела 45. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у III и IV стадијуму према FIGO у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70; 140	65,22	87,22	46,88	93,55	83,97
	CA125	> 35	82,61	60,15	26,39	95,24	63,46
	ROMA	> 7,4; 25,3	95,65	68,42	34,38	98,91	72,44
ПРМ	HE4	> 70	33,33	94,68	16,67	97,80	92,78
	CA125	> 35	66,67	56,38	4,65	98,15	56,70
	ROMA	> 7,4%	66,67	71,28	6,90	98,53	71,13
ПОМ	HE4	> 140	70,00	69,23	53,85	81,82	69,49
	CA125	> 35	85,00	69,23	58,62	90,00	74,58
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	57,14	100	74,58

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

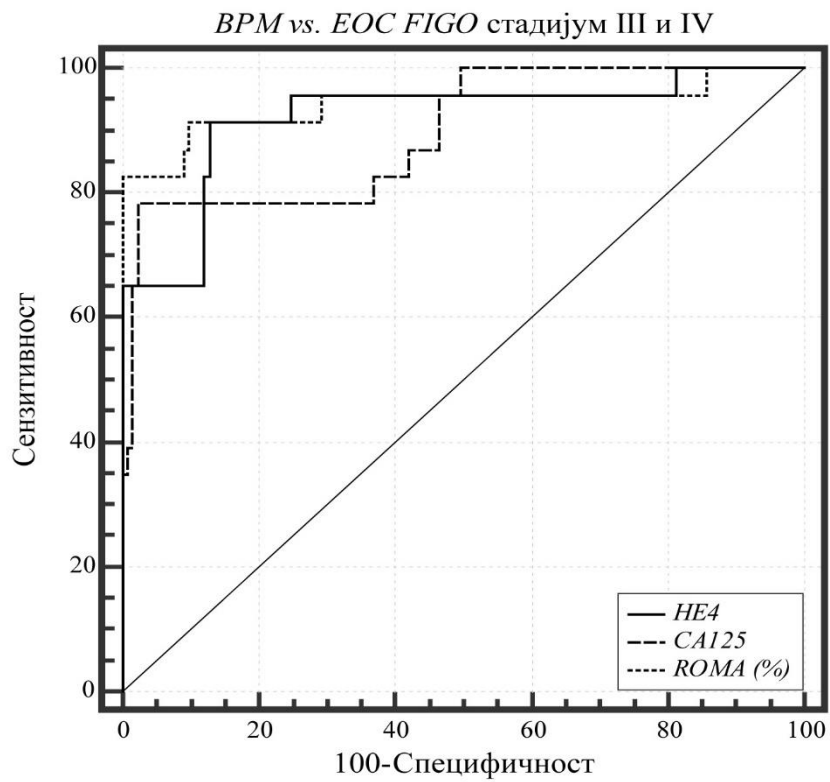
NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност;

ROC анализа показује да је ROMA алгоритам врло добар дијагностички тест у класификовању карцинома јајника у трећем или четвртном стадијуму, на супрот бенигим променама у постменопаузи $AUC = 0,973$ (95% CI 0,893–0,998). Најмању способност класификације има HE4, $AUC = 0,890$ (95% CI 0,781–0,956) и ова је разлика сигнификантно мања у односу на ROMA алгоритам ($p = 0,03$) (Табела 46, Графикон 48, Графикон 49, Графикон 50).

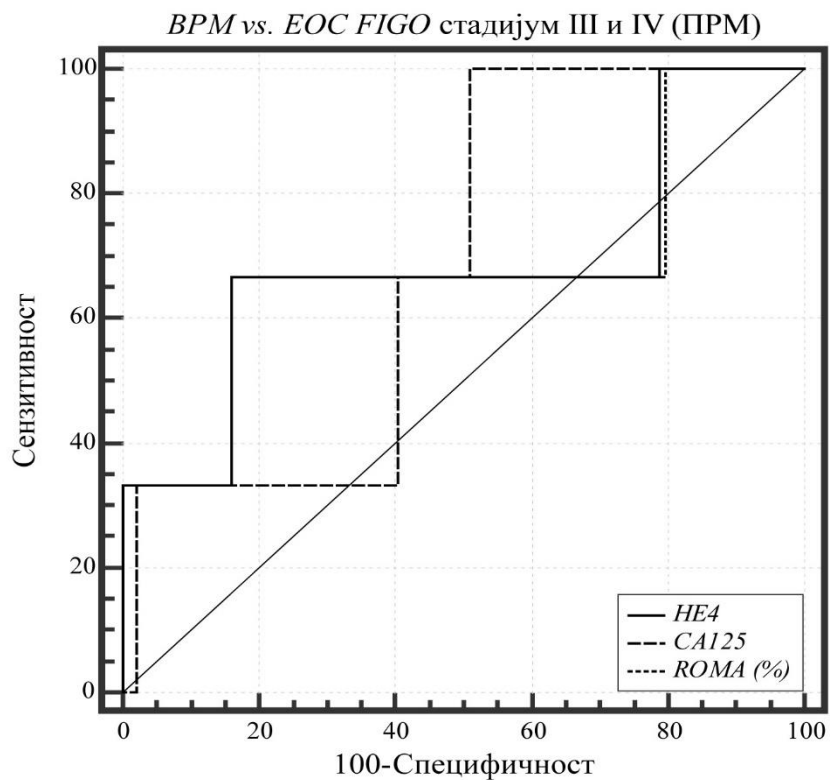
Табела 46. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих у III и IV стадијуму по FIGO-у у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
све испитанице	HE4	0,922 (0,868–0,959)	HE4 vs. CA125	$p = 0,49$	ns
	CA125	0,896 (0,838–0,939)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,21$	ns
	ROMA	0,942 (0,893–0,973)	ROMA vs. HE4	$p = 0,10$	ns
ПРМ	HE4	0,684 (0,582–0,775)	HE4 vs. CA125	$p = 0,98$	ns
	CA125	0,688 (0,586–0,778)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,96$	ns
	ROMA	0,681 (0,578–0,772)	ROMA vs. HE4	$p = 0,62$	ns
ПОМ	HE4	0,890 (0,781–0,956)	HE4 vs. CA125	$p = 0,19$	ns
	CA125	0,949 (0,858–0,989)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,21$	ns
	ROMA	0,973 (0,893–0,998)	ROMA vs. HE4	$p = 0,03^*$	

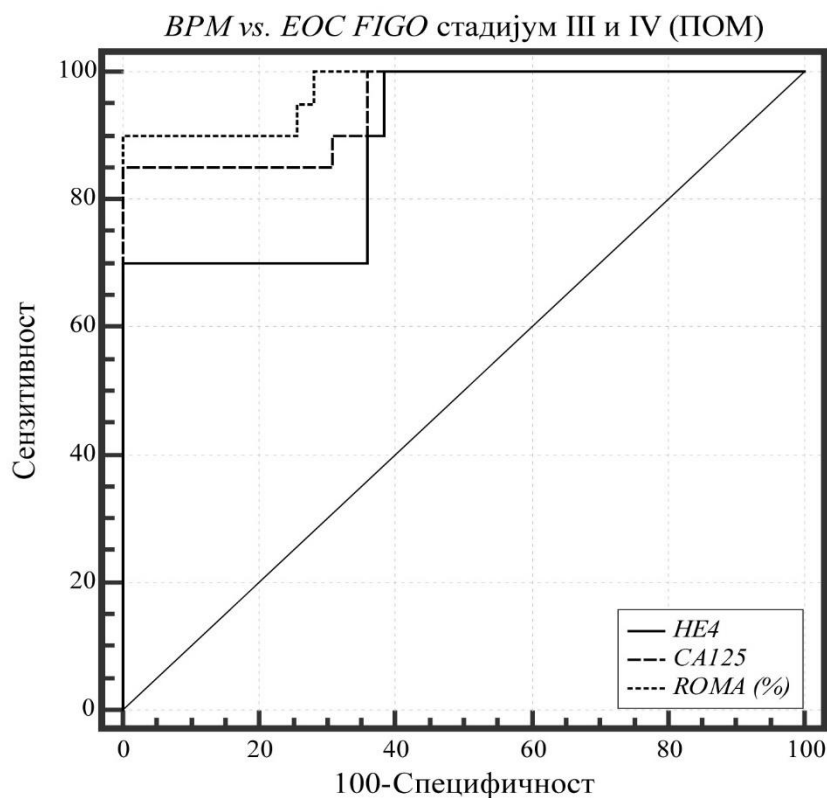
* $p < 0,05$; ns – несигнификантно;



Графикон 48. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – FIGO III и IV стадијум испитаница у ПРМ и ПОМ



Графикон 49. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA – FIGO III и IV стадијум код испитаница у ПРМ



Графикон 50. ROC крива за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* – *FIGO* III и IV стадијум код испитаница у ПОМ

Патохистолошки налаз дијагностиковао је 7 серозних карцинома у групи испитаница у пременопаузи. У овој групи, примећује се да је број лажно позитивних резултата код испитиваних тачности маркера *CA125* висок, тј. код 41 испитанице са бенигном променом јајника серумске вредности *CA125* су више од 35 U/mL. Постоји само један лажно негативни налаз за маркере *HE4* и *CA125* и ниједан за *ROMA* алгоритам.

У групи испитаница у постменопаузи *HE4* даје 12 ЛП и 4 ЛН резултата, *ROMA* даје 15 ЛП и ниједан ЛН резултат, *CA125* даје 12 ЛП и 2 ЛН налаза.

Валидност маркера *HE4*, *CA125* и *ROMA* алгоритма у дијагностиковању муцинозних карцинома јајника анализирали смо само код испитаница у постменопаузи, зато што само једна испитаница у пременопаузи има такав тип карцинома.

Број лажно позитивних резултата у овој анализи износи 12 за маркер *HE4*, 15 за *ROMA* алгоритам и 12 за *CA125*. Број лажно негативних резултата, тј. број испитаница у постменопаузи са муцинозним карциномом и са вредностима маркера *HE4* и *CA125* као и алгоритма *ROMA* нижим од граничних, износи два за *HE4*, три за *CA125* и ниједан лажно негативан налаз за *ROMA* алгоритам (Табела 47).

Табела 47. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница класификованих према патохистолошком налазу у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
<i>бенигне пелвичне масе vs. серозне карциноме</i>						
ПРМ	<i>HE4</i>	11	6	89	5	1
	<i>CA125</i>	47	6	53	41	1
	<i>ROMA</i>	34	7	67	27	0
ПОМ	<i>HE4</i>	25	13	27	12	4
	<i>CA125</i>	27	15	27	12	2
	<i>ROMA</i>	32	17	24	15	0
<i>бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми</i>						
ПОМ	<i>HE4</i>	16	4	27	12	2
	<i>CA125</i>	15	3	27	12	3
	<i>ROMA</i>	21	6	24	15	0

Н са ризиком (број испитаница који имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ПРМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ПРМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ)); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

Сензитивност маркера *HE4* и *CA125* у откривању серозних карцинома код испитаница у пременопаузи је од 86%, док *HE4* има знатно већу специфичност у односу на маркер *CA125* и то 94,68% насупрот 56,38%. Код испитаница у постменопаузи специфичност *HE4* и *CA125* креће се у границама од 76,47% и 88,24%, уз ниску специфичност у границама од 69%.

Сензитивност *HE4* и *CA125* у откривању муцинозних карцинома јајника је ниска у постменопаузи и износи: 66,7% и 50%, док високу сензитивност у откривању серозних карцинома у пременопаузи има *ROMA* алгоритам, и то 100%. Специфичност тестова у детекцији муцинозних карцинома је релативно ниска и износи 69,23% за маркере *HE4* и *CA125* и 61,54% за *ROMA* алгоритам. *ROMA* алгоритам се карактерише максималном сензитивношћу у детекцији муцинозних и уједно серозних карцинома јајника, а разлика је у томе што у

детекцији серозних карцинома има већу специфичност у пременопаузи, 71,28%, него код постменопаузе, 61,54% испитаница (Табела 48).

Табела 48. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125 и ROMA код испитаница класификованих према патохистолошком налазу и менструалном статусу

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
<i>бенигне пелвичне масе vs. серозне карциноме</i>							
ПРМ	HE4	> 70	85,71	94,68	54,55	98,89	94,06
	CA125	> 35	85,71	56,38	12,77	98,15	58,42
	ROMA	> 7,4%	100	71,28	20,59	100	73,27
<i>бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми</i>							
ПОМ	HE4	> 140	76,47	69,23	52,00	87,10	71,43
	CA125	> 35	88,24	69,23	55,56	93,10	75,00
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	53,13	100	73,21
<i>бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми</i>							
ПОМ	HE4	> 140	66,67	69,23	25,00	93,10	68,89
	CA125	> 35	50,00	69,23	20,00	90,00	66,67
	ROMA	> 25,3%	100	61,54	28,57	100	66,67

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност;

AUC вредности код болесница у пременопаузи износе 0,974 (95% CI 0,921–0,995) за HE4; 0,974 (95% CI 0,921–0,995) за ROMA алгоритам и 0,816 (95% CI 0,727–0,886) за CA125. Ови резултати истичу HE4 и ROMA алгоритам као тестове који имају најбољу способност да раздвоје серозне карциноме јајника од бенигну пелвичних маса у пременопаузалном периоду, односно код жена са оваквим типом карцинома постоји вероватноћа од 97,4% да имају вредности HE4 више од 70 pmol/L и вредности ROMA алгоритма више од 7,4%.

Код испитаница у постменопаузи вредности AUC за HE4, ROMA алгоритам и CA125 су 0,897 (95% CI 0,787–0,962), 0,968 (95% CI 0,883–0,997) и 0,961 (95% CI 0,872–0,994). У оквирима

ове групе, *HE4* се показао као релативно слабији дијагностички тест у односу на *CA125* и *ROMA* алгоритам.

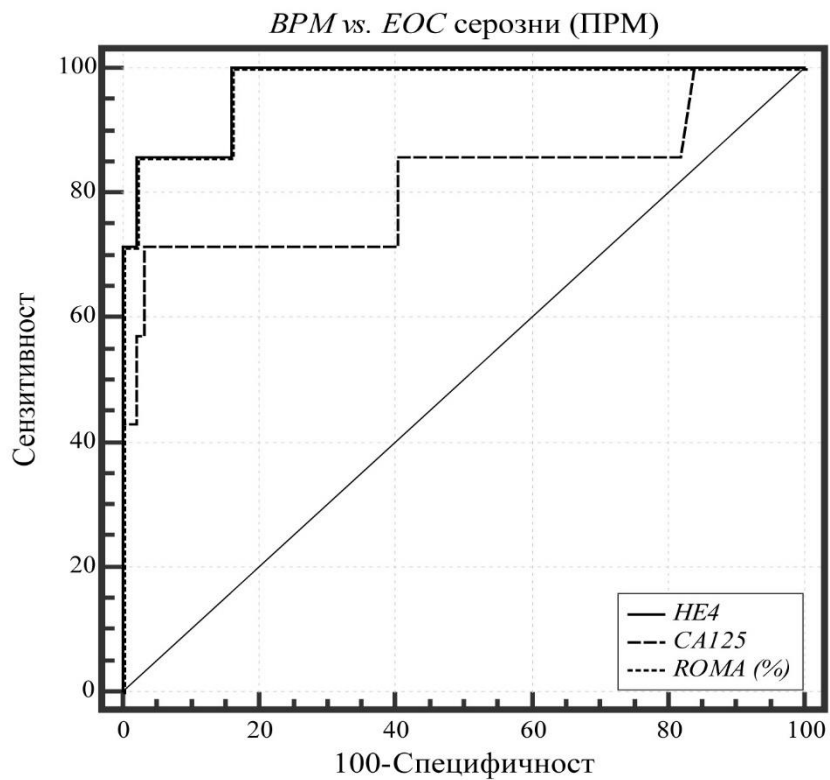
Према вредностима испод површине *ROC* криве, можемо закључити да постоји вероватноћа од 87,6% жена у постменопаузи са муцинозним карциномом, у поређењу са онима са бенигном променом јајника, да имају серумску концентрацију *HE4* вишу од 140 *pmol/L*, вероватноћу од 91% да проценат *ROMA* алгоритма буде изнад 25,3% и вероватноћу од 82,9% да има серумске вредности маркера *CA125* изнад 35 *U/mL* (Табела 49, Графикон 51, Графикон 52, Графикон 53).

ROC анализа за серозне карциноме јајника, насупрот бенигним променама, такође није показала сигнификантне разлике између вредности површине испод криве *HE4*, *ROMA* и *CA125* за пременопаузални, а уједно и за постменопаузални период.

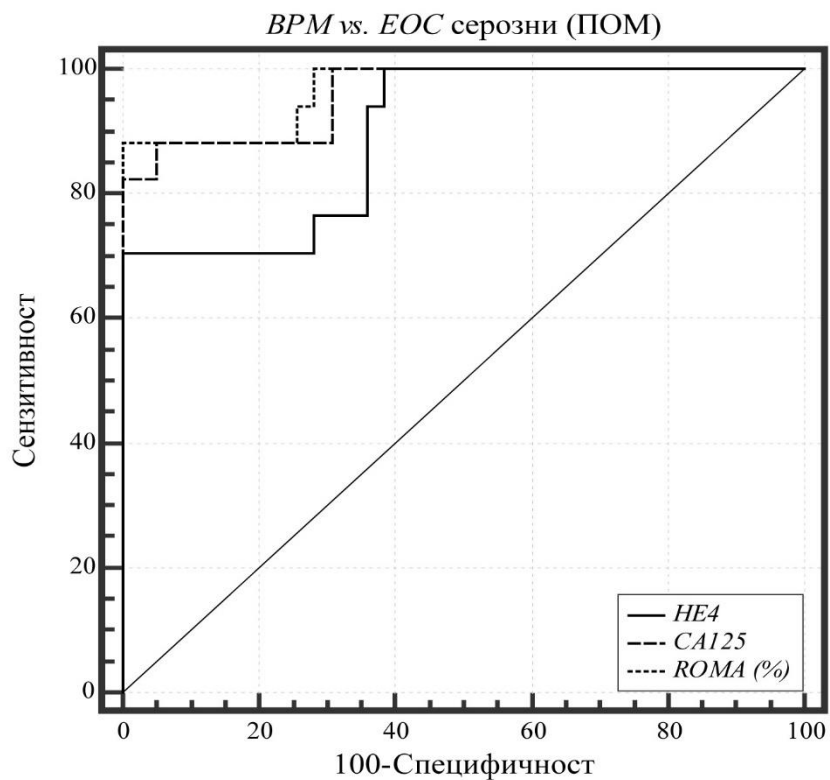
Табела 49. Тестиране разлике између тестова *HE4*, *CA125* и *ROMA* код испитаница класификованих према патохистолошким налазима у односу на менструални статус

Менопаузални статус	Тест	<i>ROC</i> – <i>AUC</i> (95% <i>CI</i>)		Тестиране разлике	
<i>бенигне пелвичне масе vs. серозни карциноми</i>					
ПРМ	<i>HE4</i>	0,974	(0,921–0,995)	<i>HE4</i> vs. <i>CA125</i>	<i>p</i> = 0,17 <i>ns</i>
	<i>CA125</i>	0,816	(0,727–0,886)	<i>CA125</i> vs. <i>ROMA</i>	<i>p</i> = 0,17 <i>ns</i>
	<i>ROMA</i>	0,974	(0,921–0,995)	<i>ROMA</i> vs. <i>HE4</i>	<i>p</i> = 1,00 <i>ns</i>
<i>бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми</i>					
ПОМ	<i>HE4</i>	0,897	(0,787–0,962)	<i>HE4</i> vs. <i>CA125</i>	<i>p</i> = 0,11 <i>ns</i>
	<i>CA125</i>	0,961	(0,872–0,994)	<i>CA125</i> vs. <i>ROMA</i>	<i>p</i> = 0,29 <i>ns</i>
	<i>ROMA</i>	0,968	(0,883–0,997)	<i>ROMA</i> vs. <i>HE4</i>	<i>p</i> = 0,06 <i>ns</i>
ПОМ	<i>HE4</i>	0,876	(0,744–0,955)	<i>HE4</i> vs. <i>CA125</i>	<i>p</i> = 0,52 <i>ns</i>
	<i>CA125</i>	0,829	(0,687–0,925)	<i>CA125</i> vs. <i>ROMA</i>	<i>p</i> = 0,19 <i>ns</i>
	<i>ROMA</i>	0,910	(0,787–0,975)	<i>ROMA</i> vs. <i>HE4</i>	<i>p</i> = 0,26 <i>ns</i>

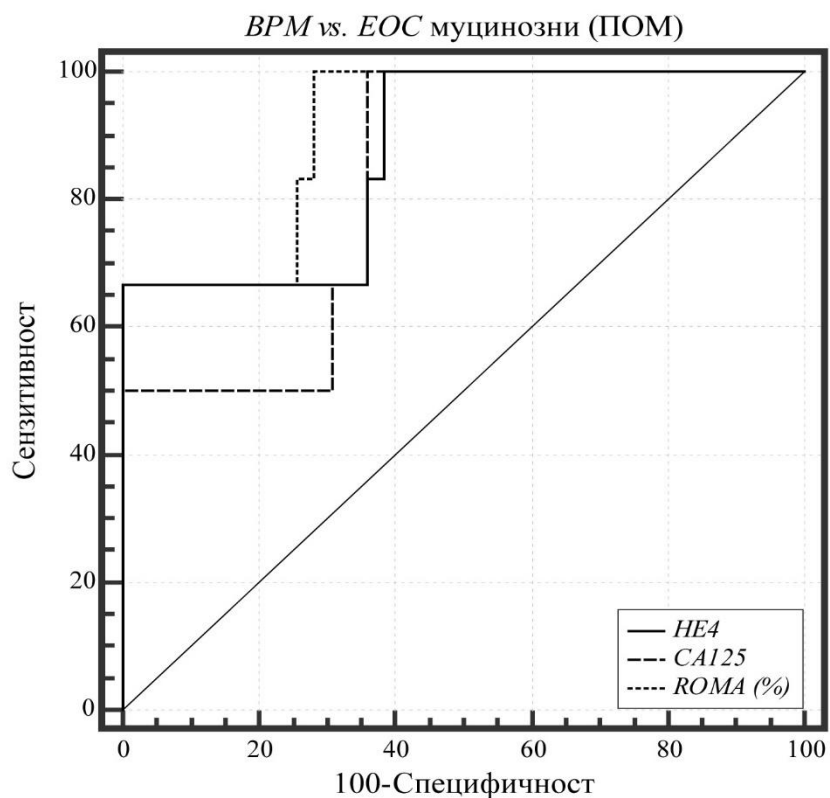
* *p* < 0,05; *ns* – несигнификантно;



Графикон 51. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA бенигних пелвичних маса vs. серозним карциномима за испитанице у ПРМ



Графикон 52. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA, бенигне пелвичне масе vs. серозним карциномима за испитанице у ПОМ



Графикон 53. ROC крива за тестове HE4, CA125 и ROMA, бенигне пелвичне масе vs. муцинозним карциномима за испитанице у ПОМ

У табели 50 приказана је валидност ултразвучних карактеристика у предикцији малигнитета код тумора јајника. У односу на ултразвучне карактеристике, предмет анализе били су *RMI* по *Jacobs*-у, морфолошки индекс (*MI*), доплер са индексом пулсације (*PI*) и индексом резистенције (*RI*).

Број лажно позитивних резултата у овој анализи је 34 за *RMI*, 54 за *MI*, 62 за *PI* и 12 за *RI*. Број лажно негативних резултата је прилично низак за *RMI* и износи 3, за *MI* 6, док за *PI* и *RI* износи 14 и 19.

Табела 50. Дијагностичка табела за тестове *RMI*, *MI*, *PI* и *RI*

Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
<i>бенигне пелвичне масе vs. епителне оваријалне карциноме</i>					
<i>RMI</i>	58	37	112	21	3
<i>RMI*</i>	71	37	99	34	3
<i>MI</i>	88	34	79	54	6
<i>PI</i>	88	26	68	62	14
<i>RI</i>	33	21	118	12	19

N са ризиком (број испитаница који имају вредност за *RMI* > 200; вредност за *RMI** > 136,9; вредност за *MI* ≥ 5; вредност за *PI* < 1; вредност за *RI* < 0,4); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни; *MI* – морфолошки индекс; *PI* – индекс пулсације; *RI* – индекс резистенције;

RMI већи од 200 указује на малигну болест јајника и регистрован је код 58 (33,53%) испитаница од укупно 173.

RMI већи од 136,9 регистрован је код 71 (40,04%) испитанице од укупно 173. Јединствена гранична вредност (*cut-off*) за *RMI* по *Jacobsu* одређена је за целу групу испитаница (173) и дефинисана је *ROC – AUC* кривом за 75% специфичности.

Овај параметар, у поређењу са осталим тестовима, има највишу сензитивност, 92,5%, што показује да он даје већи број тачно позитивних налаза, 37. Специфичност је 84,21 за *cut-off* > 200 и 74,44% за *cut-off* > 136,9, што указује на 21 и 34 лажно позитивна налаза, док је број лажно негативних налаза код три испитанице (Табела 51).

Морфолошки индекс (*MI*) већи од 5 указује на малигну болест јајника и регистрован је код 88 (50,87%) испитаница од укупно 173.

Овај параметар има сензитивност 85% и специфичност од 59,4% (Табела 51).

Индекс пулсације (*PI*) мањи од 1, што означава позитивни резултат, регистрован је код 88 (51,76%) испитаница од 170 испитаница са ултразвучним налазом тумора јајника.

Сензитивност овог параметра је 65%, даје 14 лажно негативних резултата, има 52,31% специфичности, односно низак проценат тачно негативних налаза, због чега даје велики број лажно позитивних налаза, чак 62.

Индекс резистентности (*RI*) нижи од 0,4, који се сматра абнормалним тестом, детектован је код 33 (19,4%) од 170 испитаница са ултразвучно верификованим тумором јајника.

Овај параметар који у дијагностиковању малигнух тумора јајника има сензитивност од 52,5% и максималну специфичност од 90,77% даје 19 лажно негативних резултата и 12 лажно позитивних резултата.

Табела 51. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове *RMI*, *MI*, *PI* и *RI*.

Тест	<i>cut-off</i>	<i>S</i> (%)	<i>Sp</i> (%)	<i>PPV</i> %	<i>NPV</i> %	<i>Acc</i> (%)
<i>бенигне пелвичне масе vs. епителним оваријалним карциномима</i>						
<i>RMI</i>	> 200	92,50	84,21	63,79	97,39	86,13
<i>RMI</i>	> 136,9	92,50	74,44	52,11	97,06	78,61
<i>MI</i>	≥ 5,0	85,00	59,40	38,64	92,94	65,32
<i>PI</i>	< 1,0	65,00	52,31	29,55	82,93	55,29
<i>RI</i>	< 0,4	52,50	90,77	63,64	86,13	81,76

S – сензитивност; *Sp* – специфичност; *PPV* – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; *Acc* – прецизност; *MI* – морфолошки индекс;

PI – индекс пулсације; *RI* – индекс резистенције;

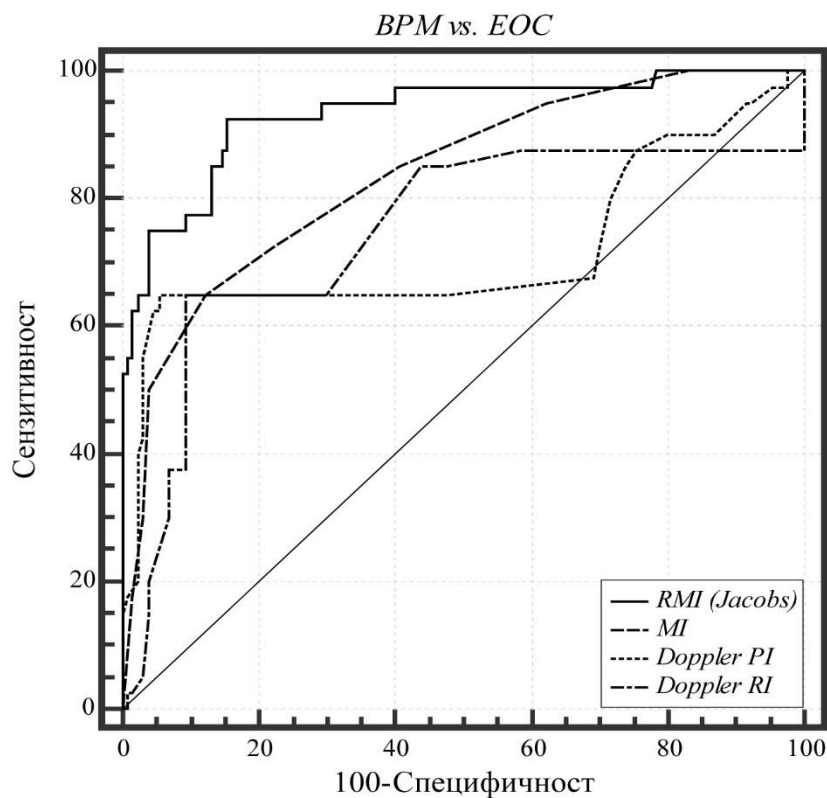
ROC анализа ултразвучних налаза индекса показује вредности *AUC* од 0,934 (95% *CI* 0,886–0,966) за *RMI*; 0,836 (0,772–0,889) за морфолошки индекс; 0,717 (95% *CI* 0,643–0,889) за индекса пулсације и 0,746 (95% *CI* 0,673–0,809) за индекс резистенције. Статистички несигнификантно разликују се површине испод *ROC* криве између *RI vs. PI* ($p = 0,66$), *RI vs. MI* ($p = 0,18$), *PI vs. MI* ($p = 0,09$), док се сигнификантно разликују површине испод *ROC* криве између *PI vs. RMI* ($p = 0,002$), *RI vs. RMI* ($p = 0,002$) и *MI vs. RMI* ($p = 0,017$).

Наши резултати потврђују да је *RMI* значајно бољи тест за диференцијацију малигнух од бенигнух тумора јајника, у поређењу са доплер индексима. Њега карактерише добра дијагностичка тачност у предикцији малигнитета јајника. Индекс резистентности нижи од 0,4 показује вероватноћу за малигнитет ехотомографске верификоване туморске промене од 74,6%, индекс пулсације нижи од један даје вероватноћу од 71,7%, морфолошки индекс већи од 5 даје вероватноћу за оваријални карцином од 83,6% (Табела 52, Графикон 54).

Табела 52. Тестиране разлике између тестова RMI, MI, PI и RI.

Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике	
<i>бенигне пелвичне масе vs. епителним оваријалним карциномима</i>			
RMI	0,934 (0,886–0,966)	RMI vs. MI	$p = 0,017^*$
		RMI vs. PI	$p = 0,002^*$
MI	0,836 (0,772–0,889)	MI vs. PI	$p = 0,09$ <i>ns</i>
		MI vs. RI	$p = 0,09$ <i>ns</i>
PI	0,717 (0,643–0,889)	PI vs. RI	$p = 0,66$ <i>ns</i>
RI	0,746 (0,673–0,809)	RI vs. RMI	$p = 0,002^*$

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно; MI – морфолошки индекс; PI – индекс пулсације; RI – индекс резистенције;



Графикон 54. ROC крива за тестове RMI, MI, PI и RI

5.8 Фактори које утичу на ниво маркера *HE4*

За испитанице са тумором јајника потврђеним ултразвуком (181) извршена је вишестепена линеарна регресиона анализа да би се предвидео ниво маркера *HE4*, заснован на следећим факторима: старост, менструални статус, индекс телесне масе, пушачки статус, број порођаја, број абортуса, коморбидитет, локуларност и хомогеност/хетерогеност. Утврђено је да је регресиона анализа сигнификантна ($F(9, 167) = 6,57, p < 0,001$) и $R^2 = 0,261$. Варијације нивоа маркера *HE4* од 26,1% објашњена је линеарном регресијом, док прилагођени коефицијент детерминације износи 22,2%. У табели 53 може да се види да од свих независних варијабли, само су старост ($p = 0,045$) и хомогеност/хетерогеност ($p = 0,020$) сигнификантни предиктори нивоа *HE4*. Из анализе су искључени случајеви који имају најмање две вредности веће од граничне вредности утврђене по следећим факторима: *mahalanobis distance*, *cook's distance* и *leverage*. Ниво маркера *HE4* може приближно да се предвиди следећом формулом:

$$\bar{y} = e^{(3,291+0,23 \times (\text{age})+0,46 \times (\text{homogeneous/heterogeneous}))}.$$

Age су године, а (*homogeneous/heterogeneous*) хомогеност/хетерогеност је кодирана на следећи начин (*homogeneous* = 0, *heterogeneous* = 1).

Табела 53. Збирни резултати вишестепене линеарне регресионе анализе

Променљиве	<i>B</i>	<i>SE_B</i>	β	<i>p</i>		95% <i>CI</i>
<i>intercept</i>	3,291	0,917		0,001		1,481–5,101
старост	0,023	0,011	0,275	0,045		0,001–0,046
менструални статус	0,557	0,302	0,215	0,067	<i>ns</i>	–0,039–1,152
индекс телесне масе	–0,023	0,040	–0,045	0,572	<i>ns</i>	–0,102–0,056
пушачки статус	–0,152	0,186	–0,056	0,416	<i>ns</i>	–0,519–0,215
број порођаја	0,107	0,092	0,93	0,249	<i>ns</i>	–0,076–0,290
број абортуса	–0,089	0,078	–0,083	0,251	<i>ns</i>	–0,243–0,064
коморбидитет	–0,272	0,220	–0,098	0,218	<i>ns</i>	–0,706–0,163
локуларност	0,114	0,178	0,045	0,523	<i>ns</i>	–0,237–0,464
хомогеност/хетерогеност	0,460	0,196	0,163	0,020		0,073–0,848

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно; *B* – нестандардни регресиони коефицијенат;

SE_B – стандардна грешка регресионог коефицијента; β – стандардизовани коефицијента;

5.9 Алгоритам предикције оваријалног малигнитета

У току истраживања изведена је биномна логистичка регресија да би се утврдили ефекти маркера *HE4* и *CA125*, индекс резистенције (*RI*), индекс пулсације (*PI*), менструалан статус и старост у класификацији малигности тумора јајника. Линеарност континуираних варијабли у односу на *logit* зависних варијабли процењена је преко *Vox-Tidwell* (1962) процедура. На основу ове процене, утврђено је да су све континуиране независне варијабле линеарно у вези са *logit* зависним варијаблама. Из анализе су искључена три случаја, један од њих је имао *studentized residual* вредности од 10,158 стандардне девијације, и два случаја код којих је *dfbeta* био већи од један. Логистички регресиони модел је био статистички значајан, $\chi^2(3) = 110,182$, $p < 0,001$. Овај модел је објаснио 89,0% (*Nagelkerke R²*) варијанси малигнитета јајника и исправно класификовао 96,9% случајева заснованих на *cut-off* вредностима од 0,3. Гранична вредност је дефинисана на основу *Youden Index* $= 0,877$, и даје сензитивност од 90,% и специфичности од 97,7%. Од шест почетних варијабли, само две су биле статистички сигнификантне: маркер *HE4*

и индекс резистенције (*RI*), док маркер *CA125*, иако није био статистички сигнификантан, због његовог значаја у предвиђењу малигнитета, није био искључен из даље анализе (Табела 54). Највећи допринос у предвиђењу малигнитета има маркер *HE4*, и то 12,61 пута више шанси да болест буде малигна уколико је повишен његов ниво.

Исто тако је извршена и верификација Алгорита предикције оваријалног малигнитета. За тај циљ, узорак од 170 испитаница, од којих 130 са бенигном болести јајника и 40 са малигном, подељен је у два дела, у пропорцији 75% vs. 25%. Како је већ напоменуто, тачност класификације тренинг примерка износи 96,9%, а при валидацији, добијена је мало већа тачност класификације и она износи 97,5%. То указује да примерак валидације има већу тачност у класификацију малигнитета него тренинг примерак.

Формула Алгорита предикције оваријалног малигнитета:

$$APOM = -11,442 + 2,534 \times \ln HE4 + 0,632 \times \ln CA125 - 10,538 \times (Doppler RI) ;$$

$$PP_{APOM} = e^{APOM} / (1 + e^{APOM}) ;$$

$PP_{APOM} \leq 0,3$ ниски ризик за малигнитет;

$PP_{APOM} > 0,3$ високи ризик за малигнитет.

Табела 54. Збирни резултати вишестепене логистичке регресионе анализе

Променљиве	B	SE _B	Wald	df	p	пропорције	95% CI
<i>intercept</i>	-11,442	3,765	9,238	1	0,002	12,606	2,210–71,912
<i>lnHE4</i>	2,534	0,888	8,137	1	0,004	1,882	0,904–3,917
<i>lnCA125</i>	0,632	0,374	2,855	1	0,091	ns	2,2E–8–0,031
<i>RI</i>	-10,538	6,511	8,516	1	0,004	1,1E–5	

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно; *B* – нестандардни регресиони коефицијенат;

SE_B – стандардна грешка регресионог коефицијента; *df* – степени слободе;

5.9.1 Валидност Алгорита предикције оваријалног малигнитета

Користећи *cut-off* од 0,3, базиране на оптималном *Youden Indexu* анализирали смо перформансе алгоритама у дијагностиковању малигне болести јајника. При анализи можемо да закључимо да је алгоритам доста добар у сепарацији бенигне болести јајника од малигне, односно као

истински негативне потврђује код 127 испитаница од укупно 130, односно 97,7%. Као добар предиктор се показао када су узети само случајеви малигнитета класификовани у *FIGO* стадијуму I, али и када су заједно узети случајеви малигнитета класификовани у *FIGO* стадијумима I и II. У обе ситуације добијено је нула лажно негативних резултата. Са друге стране, класификација у *FIGO* стадијумима III и IV узети заједно дала је четири лажно негативна резултата (Табела 55).

Табела 55. Дијагностичка табела за Алгоритма предикције оваријалног малигнитета

	N са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	39	36	127	3	4
ПРМ	9	9	93	0	2
ПОМ	30	27	34	3	2
<i>FIGO</i> – I	15	12	127	3	0
<i>FIGO</i> – I и II	20	17	127	3	0
<i>FIGO</i> – III и IV	22	19	127	3	4
бенигне пелвичне масе vs. серозни карциноми	26	23	127	3	1
бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми	8	5	127	3	2

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за $PP_{APM} > 0,3$);

ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

Како што се може видети из претходне табеле, највећу сензитивност наш алгоритам показује у *FIGO* стадијуму I и у *FIGO* стадијумима I и II анализираним заједно. Демонстрирана је сензитивност од 100% и специфичност од 97,69%. Алгоритам најслабију сензитивност показује за муцинозне карциноме од 71,43%.

Најбољу специфичност наш алгоритам има за испитанице у пременопаузи и то 100%, док најслабију специфичност даје за испитанице у постменопаузи и то 91,89%. Прецизност алгоритма налази се у дијапазону од 92% за испитанице у постменопаузи до 98% за испитанице у пременопаузи (Табела 56).

Табела 56. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за Алгоритма предикције оваријалног малигнитета

	<i>cut-off</i>	<i>S (%)</i>	<i>Sp (%)</i>	<i>PPV %</i>	<i>NPV %</i>	<i>Acc (%)</i>
све испитанице	> 0,3	90,00	97,69	92,31	96,95	95,88
ПРМ	> 0,3	81,82	100	100	97,89	98,08
ПОМ	> 0,3	93,10	91,89	90,00	94,44	92,42
<i>FIGO – I</i>	> 0,3	100	97,69	80,00	100	97,89
<i>FIGO – I & II</i>	> 0,3	100	97,69	85,00	100	97,96
<i>FIGO – III & IV</i>	> 0,3	82,61	97,69	86,36	96,95	95,42
<i>бенигне пелвичне масе vs. серозни карциноми</i>	> 0,3	95,83	97,69	88,46	99,22	97,40
<i>бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми</i>	> 0,3	71,43	97,69	62,50	98,45	96,35

S – сензитивност; *Sp* – специфичност; *PPV* – позитивна предиктивна вредност;

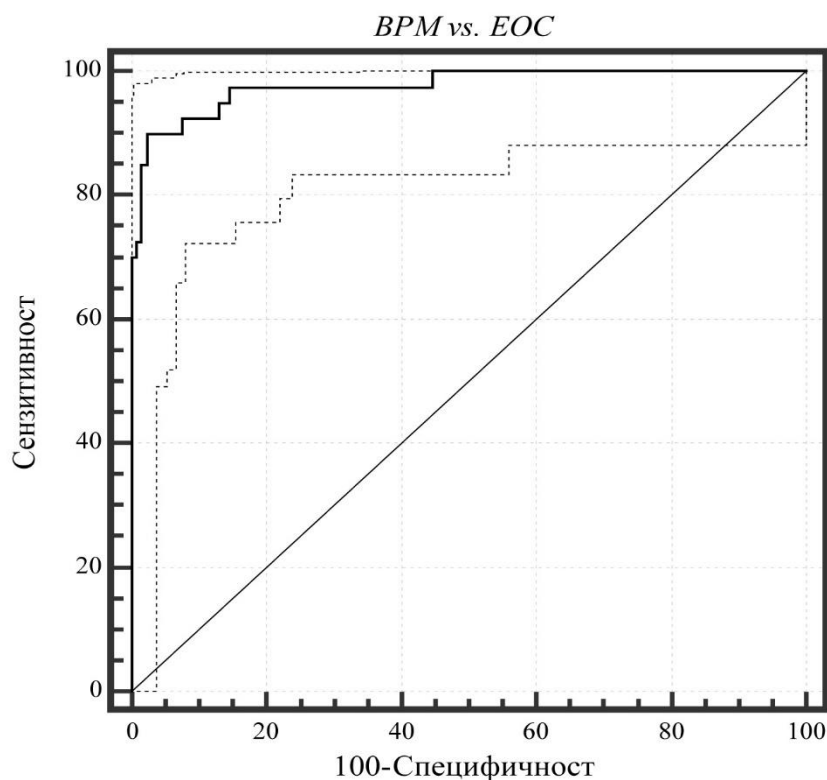
NPV – негативна предиктивна вредност; *Acc* – прецизност;

При анализи *ROC – AUC* криве, алгоритам има највећу површину у *FIGO* стадијуму I *AUC* = 0,997; (95% *CI* 0,969–1,000), док најмању површину даје за муцинозне карциноме *AUC* = 0,957; (95% *CI* 0,908–0,984) (Табела 57, Графикон 55, Графикон 56, Графикон 57, Графикон 58, Графикон 59, Графикон 60, Графикон 61, Графикон 62).

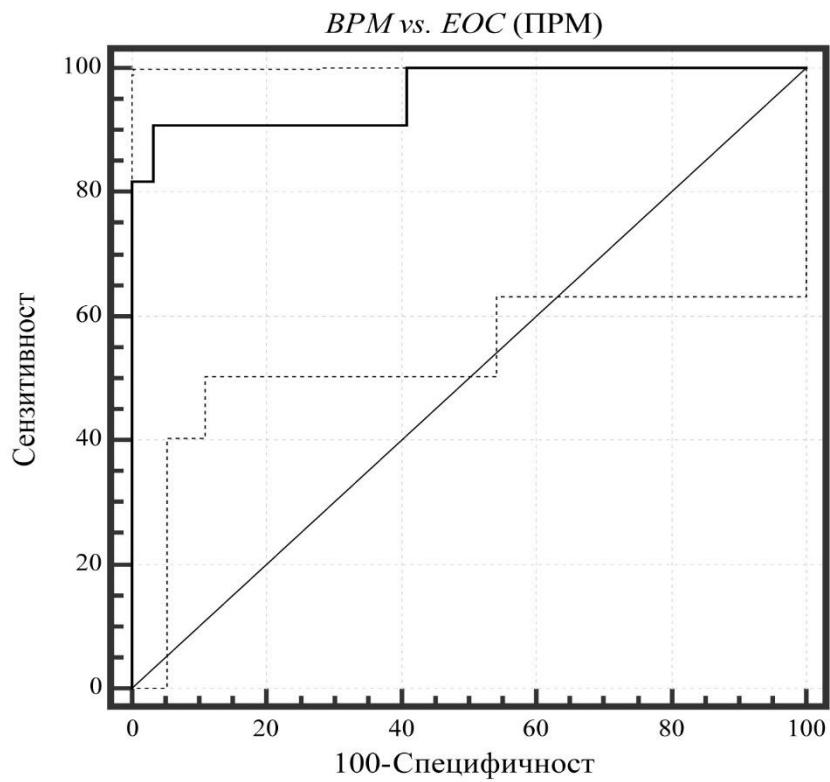
Табела 57. ROC – AUC за Алгоритма предикције оваријалног малигнитета

	ROC – AUC (95% CI)	SE	
све испитанице	0,977 (0,941–0,994)	0,0126	$p < 0,001$
ПРМ	0,960 (0,902–0,989)	0,0373	$p < 0,001$
ПОМ	0,969 (0,894–0,996)	0,0172	$p < 0,001$
FIGO – I	0,997 (0,969–1,000)	0,0025	$p < 0,001$
FIGO – I и II	0,996 (0,967–1,000)	0,0032	$p < 0,001$
FIGO – III и IV	0,963 (0,919–0,987)	0,0212	$p < 0,001$
бенигне пелвичне масе vs. серозни карциноми	0,993 (0,964–1,000)	0,0044	$p < 0,001$
бенигне пелвичне масе vs. муцинозни карциноми	0,957 (0,908–0,984)	0,0266	$p < 0,001$

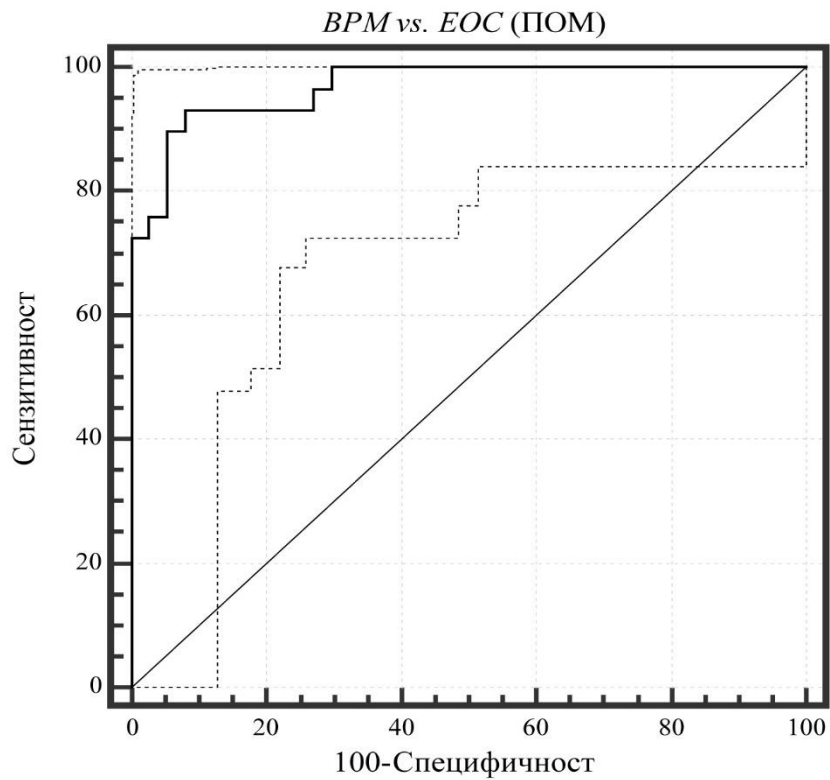
* $p < 0,05$; ns – несигнификантно;



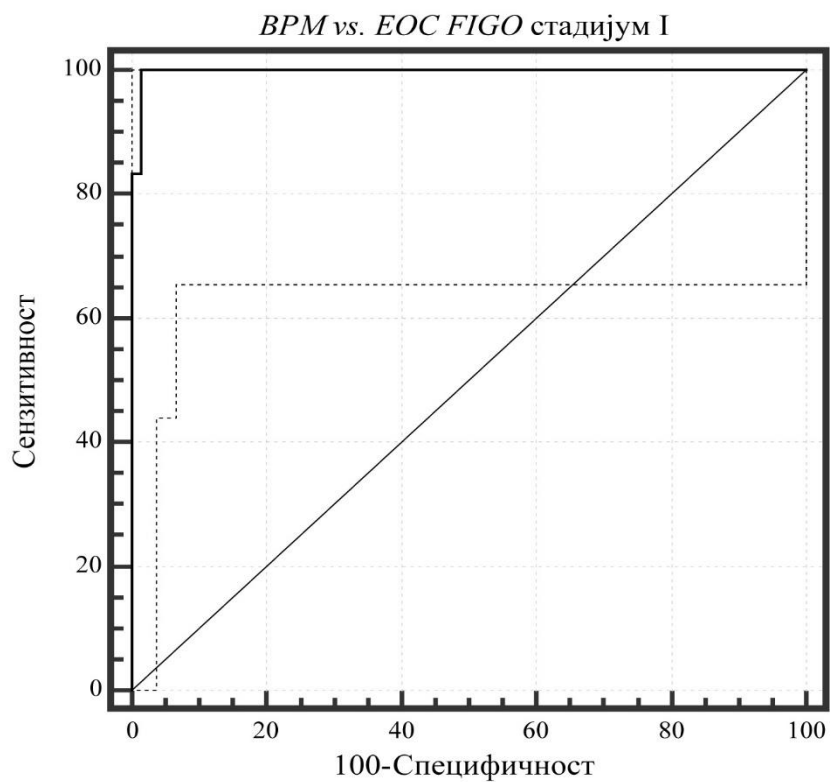
Графикон 55. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета испитаница у ПРМ и ПОМ заједно



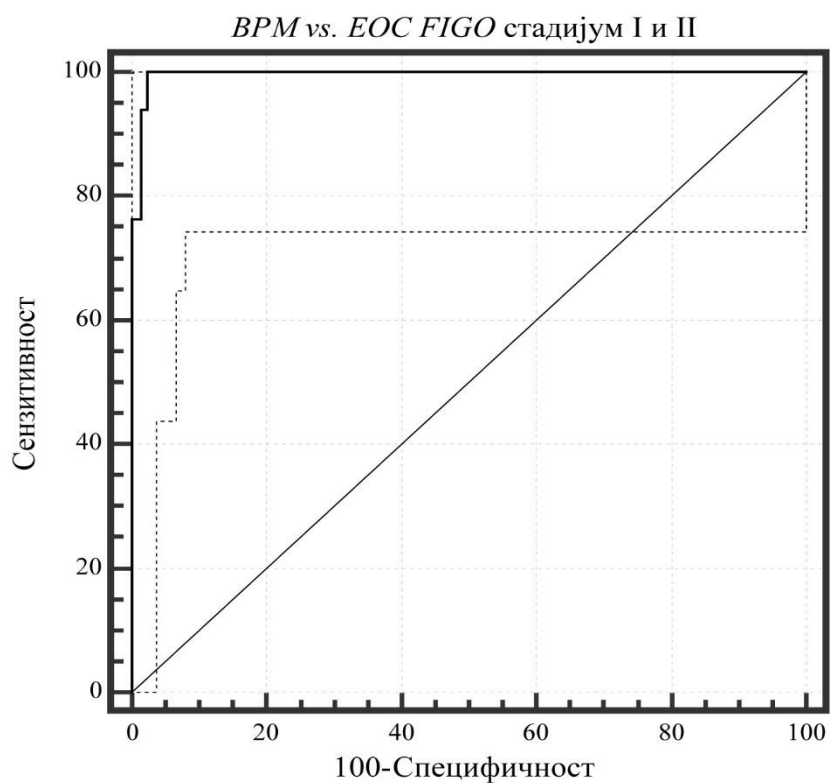
Графикон 56. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета – испитанице у ПРМ



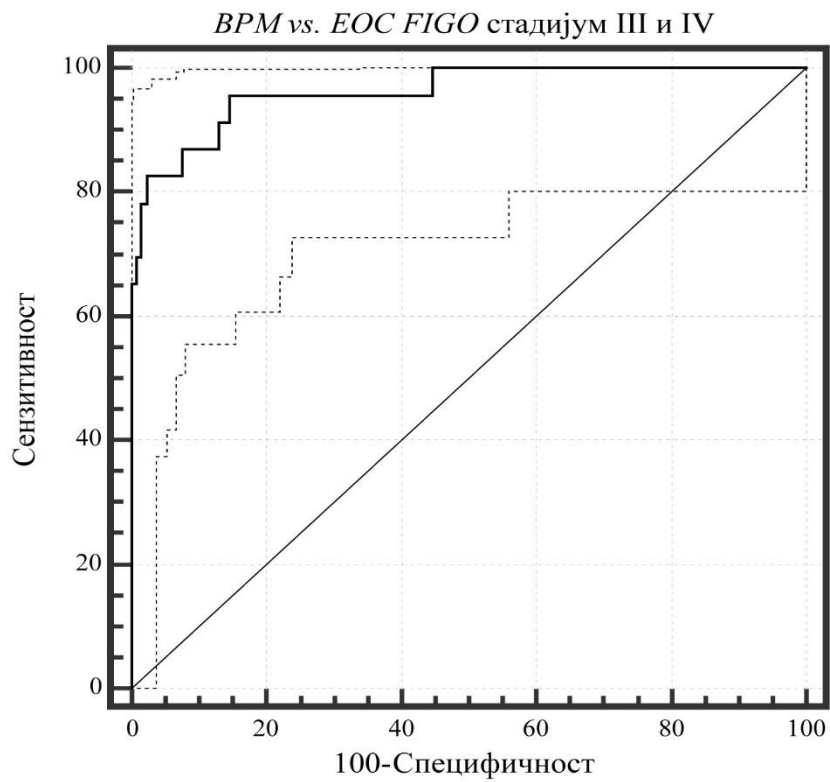
Графикон 57. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета – испитанице у ПОМ



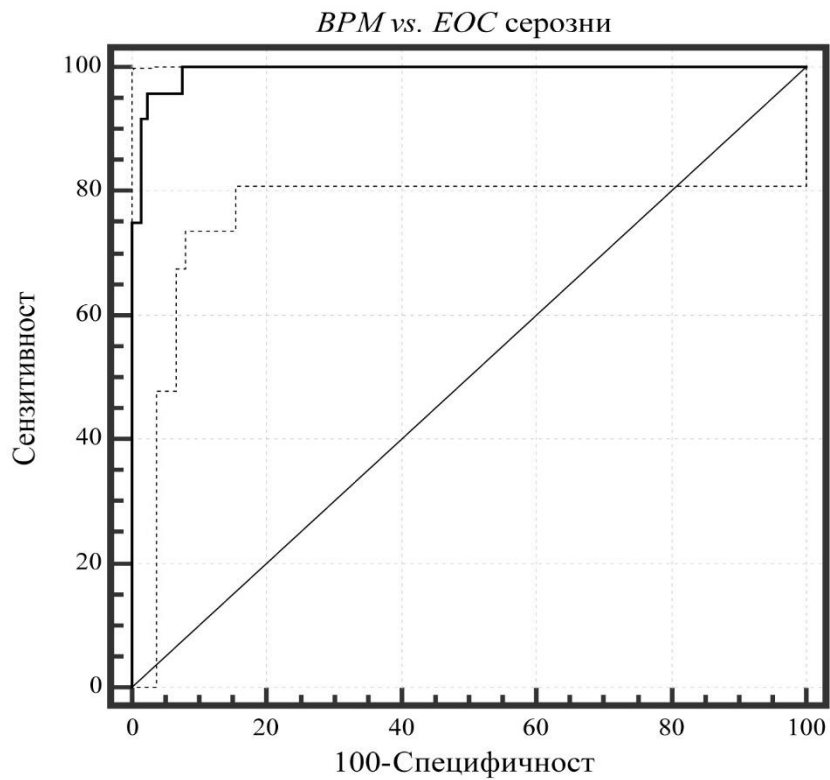
Графикон 58. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета – FIGO стадијум I



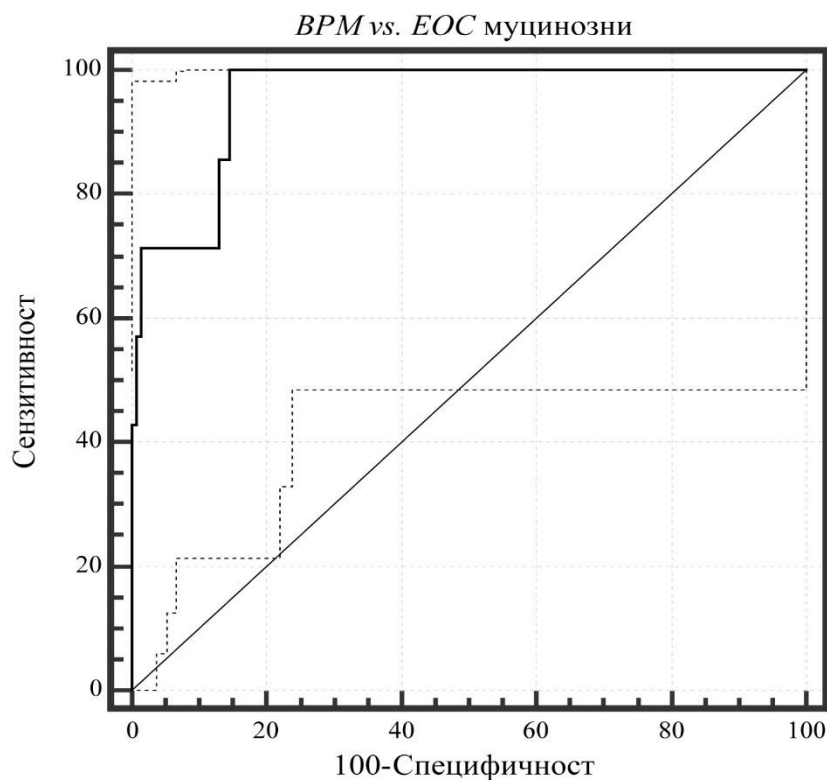
Графикон 59. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета – FIGO I и II стадијуми



Графикон 60. ROC крива Алгорита предикције оваријалног малигнитета – FIGO III и IV стадијуми



Графикон 61. ROC крива Алгорита предикције оваријалног малигнитета, бенигне пелвичне масе vs. серозним карциномима



Графикон 62. ROC крива Алгоритма предикције оваријалног малигнитета, бенигне пелвичне масе vs. муцинозним карциномима

5.9.2 Компарација Алгоритма предикције оваријалног малигнитета са осталим тестовима

У табели 58 компаративно су приказане перформансе свих анализираних тестова и упоређени са Алгоритмом предикције оваријалног малигнитета (*APOM*) током испитивања њихове дијагностичке тачности у детекцији карцинома јајника.

Извршена је *listwise* анализа на 170 испитаница, од којих 40 испитаница има малигни епителујални оваријални тумор, а 130 испитаница бенигни. При анализи свих испитаница највећи број лажно позитивних резултата даје *PI* (индекс пулсације), 62, исто тако високи број лажно позитивних резултата дају *MI* (морфолошки индекс) и маркер *CA125*, 53 испитанице, док *ROMA* алгоритам класификује 40 испитаница. Најмањи број лажно позитивних резултата даје *APOM* (Алгоритам предикције оваријалног малигнитета), три испитанице и то је мање него код класификације коју даје *RI* (индекс резистенције), 12 испитаница. *ROMA* алгоритам класификује само једну лажно негативну испитаницу, *CPH-I* алгоритам и *RMI Jacobs* по три испитанице, док *APOM* алгоритам потврђује четири. Највећи број лажно негативних резултата приказује *RI* и то 19 испитаница. Највећи број испитаница са ризиком дају *PI* и *MI*, 88 (51,8%) и 87 (51,2%), док *APOM* алгоритам издваја 39 (22,9%) испитаница, најмањи број испитаница са ризиком класификује *RI*, 33 (19,4%) испитанице.

Табела 58. Дијагностичка табела

Менопаузални статус	Тест	<i>N</i> са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4*</i>	46	30	114	16	10
	<i>CA125</i>	85	32	77	53	8
	<i>ROMA*</i>	79	39	90	40	1
	<i>CPH-I</i>	57	37	110	20	3
	<i>RMI</i>	58	37	109	21	3
	<i>MI</i>	87	34	77	53	6
	<i>PI</i>	88	26	68	62	14
	<i>RI</i>	33	21	118	12	19
	<i>APOM</i>	39	36	127	3	4

N са ризиком (број испитаница које имају вредности за *HE4* > 70 (pmol/L) (ПРМ) и *HE4* > 140 (pmol/L) (ПОМ); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредности за *ROMA* > 7,4% (ПРМ) и *ROMA* > 25,3% (ПОМ); вредности за *HE4** и *ROMA** – ПРМ и ПОМ испитанице комбиноване заједно; вредност за *CPH-I* > 0,07; вредност за *RMI* > 200; вредност за *MI* ≥ 5; вредност за *PI* < 1; вредност за *RI* < 0,4; вредност за *APOM* > 0,3); *MI* – морфолошки индекс; *PI* – индекс пулсације; *RI* – индекс резистенције; *APOM* – Алгоритам предикције оваријалног малигнитета; ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни;

При анализи свих испитаница, највећу сензитивност од 97,50% показује *ROMA* алгоритам за комбинацију испитаница у пременопаузи и постменопаузи заједно, *CPH-I* и *RMI* Jacobs показују сензитивност од 92,50%. Најмању сензитивност показује *RI* са 52,50%. Сензитивност *APOM* алгоритма износи 90,00%, а његова специфичност је 97,69%, што је истовремено и највећа сензитивност код упоређиваних тестова. *APOM* алгоритам за претходно сетирану специфичност од 75% даје 100% сензитивности. Специфичност *ROMA* алгоритма износи 69,23%, док *PI* показује најслабију специфичност од 52,31%. Највећу прецизност показује *APOM* алгоритам од 95,88%, прецизност *ROMA* алгоритма износи 75,88% а најслабију прецизност показује *PI* и она износи 55,29% (Табела 59).

Табела 59. Сензитивност специфичност, ППВ, НПВ и прецизност

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70; 140	75,00	87,69	65,22	91,94	84,71
	CA125	> 35	80,00	59,23	37,65	90,59	64,12
	ROMA	> 7,4; 25,3	97,50	69,23	49,37	98,90	75,88
	CPH-I	> 0,07	92,50	84,62	64,91	97,35	86,47
	RMI	> 200	92,50	83,85	63,79	97,32	85,88
	MI	≥ 5,0	85,00	59,23	39,08	92,77	65,29
	PI	< 1,0	65,00	52,31	29,55	82,93	55,29
	RI	< 0,4	52,50	90,77	63,64	86,13	81,76
	APOM	> 0,3	90,00	97,69	92,31	96,95	95,88

S – сензитивност; *Sp* – специфичност; *PPV* – позитивна предиктивна вредност;

NPV – негативна предиктивна вредност; *Acc* – прецизност;

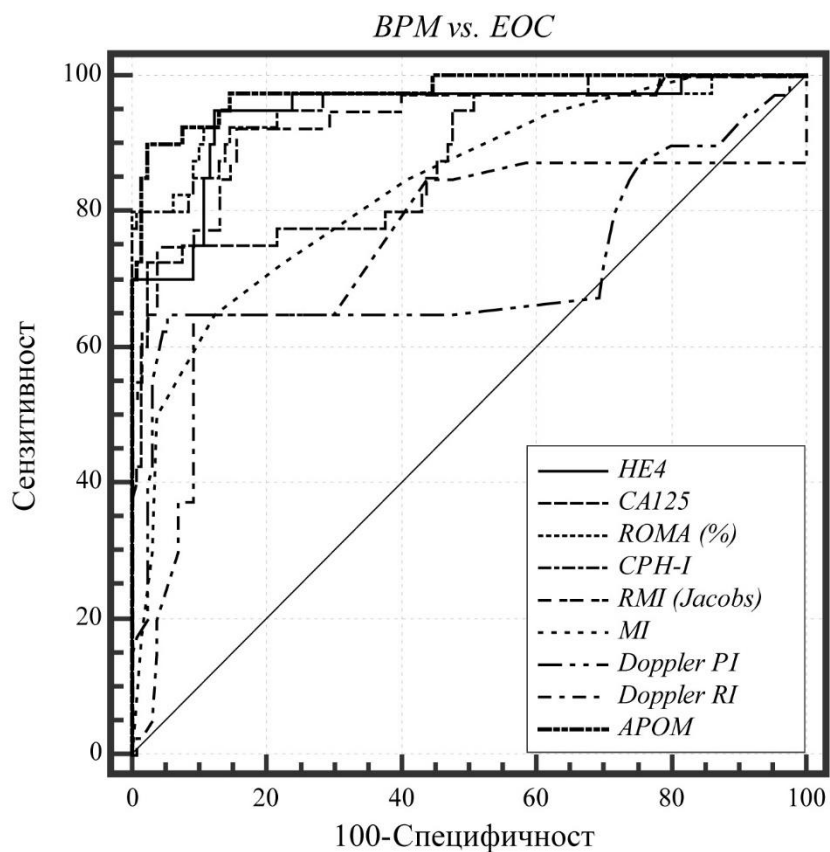
При анализи *ROC – AUC* криве алгоритам *APOM* има највећу површину $AUC = 0,977$; (95% *CI* 0,941–0,994), док алгоритам *ROMA* и *CPH-I* имају површину $AUC = 0,957$; (95% *CI* 0,915–0,982) и $AUC = 0,956$; (95% *CI* 0,892–0,969), док *PI* има најмању површину $AUC = 0,717$; (95% *CI* 0,643–0,783). Тестиране разлике између *ROC – AUC* криве показују да сигнификантна разлика постоји између алгоритма *APOM* и тестова *HE4*, *CA125*, *CPH-I*, *RMI* Jacobs, *MI*, *PI* и *RI*; $p = 0,019$, $p = 0,001$, $p = 0,048$, $p = 0,047$, $p = 0,001$, $p = 0,001$ и $p = 0,001$, док разлика између алгоритма *APOM* и алгоритма *ROMA* није сигнификантна, $p = 0,115$ (Табела 60, Графикон 63).

Табела 60. ROC – AUC

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике	
све испитанице	HE4	0,946 (0,898–0,973)	HE4 vs. CA125	$p = 0,028^*$
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,132$ ns
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,266$ ns
			HE4 vs. RMI	$p = 0,599$ ns
			HE4 vs. MI	$p = 0,013^*$
			HE4 vs. PI	$p = 0,001^*$
			HE4 vs. RI	$p = 0,001^*$
	CA125	0,876 (0,821–0,923)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,010^*$
			CA125 vs. CPH-I	$p = 0,004^*$
			CA125 vs. RMI	$p = 0,005^*$
			CA125 vs. MI	$p = 0,376$ ns
			CA125 vs. PI	$p = 0,033^*$
			CA125 vs. RI	$p = 0,047^*$
			CA125 vs. APOM	$p = 0,001^*$
	ROMA	0,957 (0,915–0,982)	ROMA vs. CPH-I	$p = 0,830$ ns
			ROMA vs. RMI	$p = 0,324$ ns
			ROMA vs. MI	$p = 0,006^*$
			ROMA vs. PI	$p = 0,001^*$
			ROMA vs. RI	$p = 0,001^*$
			ROMA vs. APOM	$p = 0,115$ ns

<i>CPH-I</i>	0,956	(0,892–0,969)	<i>CPH-I vs. RMI</i>	$p = 0,261$	<i>ns</i>
			<i>CPH-I vs. MI</i>	$p = 0,003^*$	
			<i>CPH-I vs. PI</i>	$p = 0,001^*$	
			<i>CPH-I vs. RI</i>	$p = 0,001^*$	
			<i>CPH-I vs. APOM</i>	$p = 0,048^*$	
<i>RMI</i>	0,934	(0,886–0,966)	<i>RMI vs. MI</i>	$p = 0,017^*$	
			<i>RMI vs. PI</i>	$p = 0,002^*$	
			<i>RMI vs. RI</i>	$p = 0,002^*$	
			<i>RMI vs. APOM</i>	$p = 0,047^*$	
<i>MI</i>	0,836	(0,772–0,889)	<i>MI vs. PI</i>	$p = 0,089$	<i>ns</i>
			<i>MI vs. RI</i>	$p = 0,182$	<i>ns</i>
			<i>MI vs. APOM</i>	$p = 0,001^*$	
<i>PI</i>	0,717	(0,643–0,783)	<i>PI vs. RI</i>	$p = 0,662$	<i>ns</i>
			<i>PI vs. APOM</i>	$p = 0,001^*$	
<i>RI</i>	0,746	(0,673–0,809)	<i>RI vs. APOM</i>	$p = 0,001^*$	
<i>APOM</i>	0,977	(0,941–0,994)	<i>APOM vs. HE4</i>	$p = 0,019^*$	

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно;



Графикон 63. ROC криве

5.10 Ендометриозе

Извршена је анализа код 94 испитанице у пременопаузи са бенигним тумором јајника који су подељени у две групе: ендометриозе 37 (39,4%) и “остале бенигне пелвичне масе“ 57 (60,6%) у које спадају: инфламаторни тумори, епителни тумори, миом утеруса, функционалне цисте, стромални тумори, псеудоцисте, параоваријални и герминативни тумори. Старост испитаница са ендометриозом је у границама од 19 до 49 година, просечна старост је 34,7 година, док је старост испитаница са “осталим бенигним пелвичним масама“ у границама од 18 до 50 година, са просечном старошћу од 36,9 година (Табела 61).

Табела 61. Дескриптивне карактеристике бенигнух тумора јајника груписане у две групе:
ендометриозе и “друге бенигне пелвичне масе”

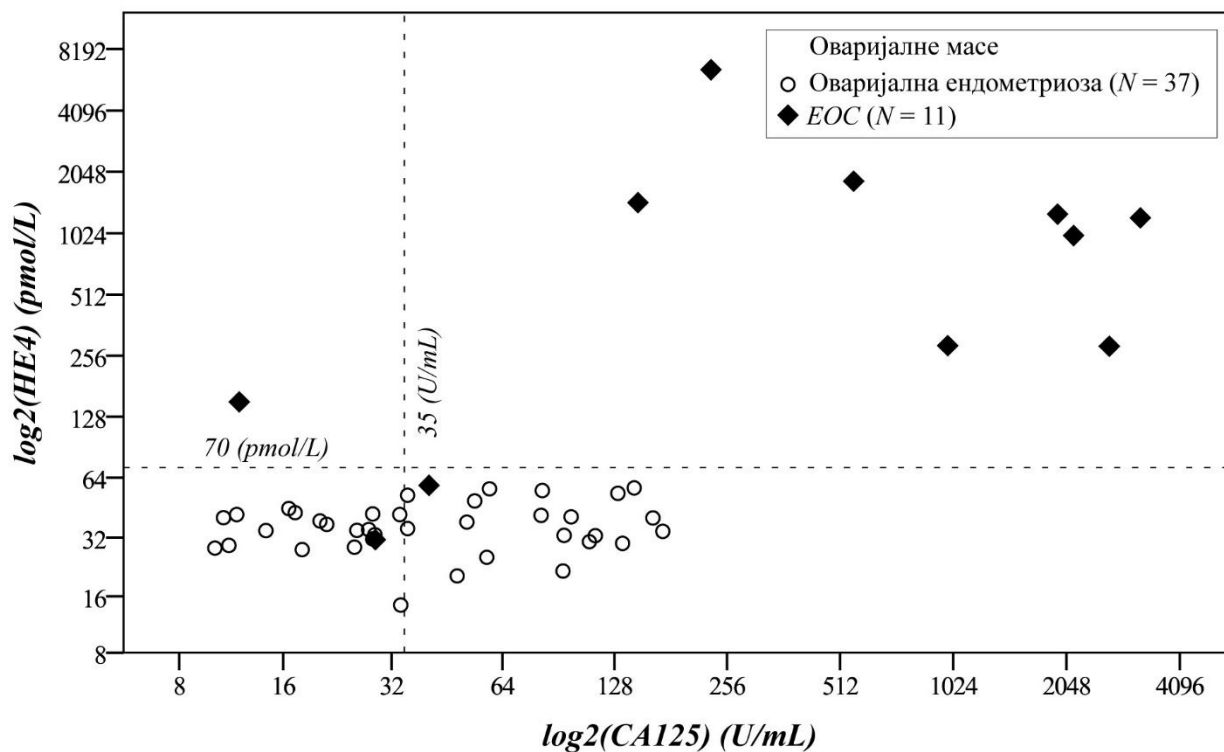
Ендометриозе							
		<i>Старост</i> (године)		<i>непушач</i> <i>пушач</i>		<i>фоликуларна</i> <i>фаза</i>	<i>лутеинизирајућа</i> <i>фаза</i>
<i>N (%)</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
37 (39,4)	19-49	34,70	8,58	24 (64,9)	13 (35,1)	14 (37,8)	23 (62,2)
		<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>Skewness (SE)</i>	<i>Kurtosis (SE)</i>
HE4	<i>pmol/L</i>	14,4–56,8	37,12	10,00	35,50	0,16 (0,39)	–0,03 (0,76)
CA125	<i>U/mL</i>	10,2–172,4	57,89	47,18	35,40	1,01 (0,39)	–0,12 (0,76)
фоликуларна фаза							
HE4	<i>pmol/L</i>	20,4–56,8	37,44	10,63	36,00	0,245 (0,60)	–0,236 (1,15)
CA125	<i>U/mL</i>	11,2–172,4	71,02	53,70	52,60	0,551 (0,60)	–0,961 (1,15)
лутеинизирајућа фаза							
HE4	<i>pmol/L</i>	14,4–56,2	36,93	9,84	35,50	0,102 (0,48)	0,407 (0,94)
CA125	<i>U/mL</i>	10,2–162,3	49,89	41,98	28,80	1,405 (0,48)	1,200 (0,94)
28 (75,6%) испитанице интраоперативно класифициране – ASRM степен IV							
9 (24,4%) ASRM степен III							

“Остале бенигне пелвичне масе”

		<i>Старост</i> (године)		<i>непушач</i>	<i>пушач</i>	<i>фоликуларна фаза</i>	<i>лутеинизирајућа фаза</i>
<i>N (%)</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>
57 (60,6)	18–50	36,90	10,12	33 (57,9)	24 (42,1)	26 (45,6)	31 (54,4)
		<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>Skewness (SE)</i>	<i>Kurtosis (SE)</i>
HE4	<i>pmol/L</i>	15,4–163,9	49,62	27,87	40,30	2,51 (0,32)	7,73 (0,62)
CA125	<i>U/mL</i>	5,4–1.326	95,13	221,01	27,50	4,53 (0,32)	21,73 (0,62)
фоликуларна фаза							
HE4	<i>pmol/L</i>	15,4–163,9	48,65	29,11	41,40	2,70 (0,46)	9,56 (0,89)
CA125	<i>U/mL</i>	5,4–457,8	86,14	100,24	40,20	2,24 (0,46)	6,63 (0,89)
лутеинизирајућа фаза							
HE4	<i>pmol/L</i>	22,2–157,8	50,43	27,24	40,20	2,47 (0,42)	7,68 (0,82)
CA125	<i>U/mL</i>	8,0–1.326,4	102,7	287,53	22,90	3,81 (0,42)	13,91 (0,82)

M – средња вредност; *SD* – стандардна девијација; *Mdn* – медијана; *SE* – стандардна грешка;

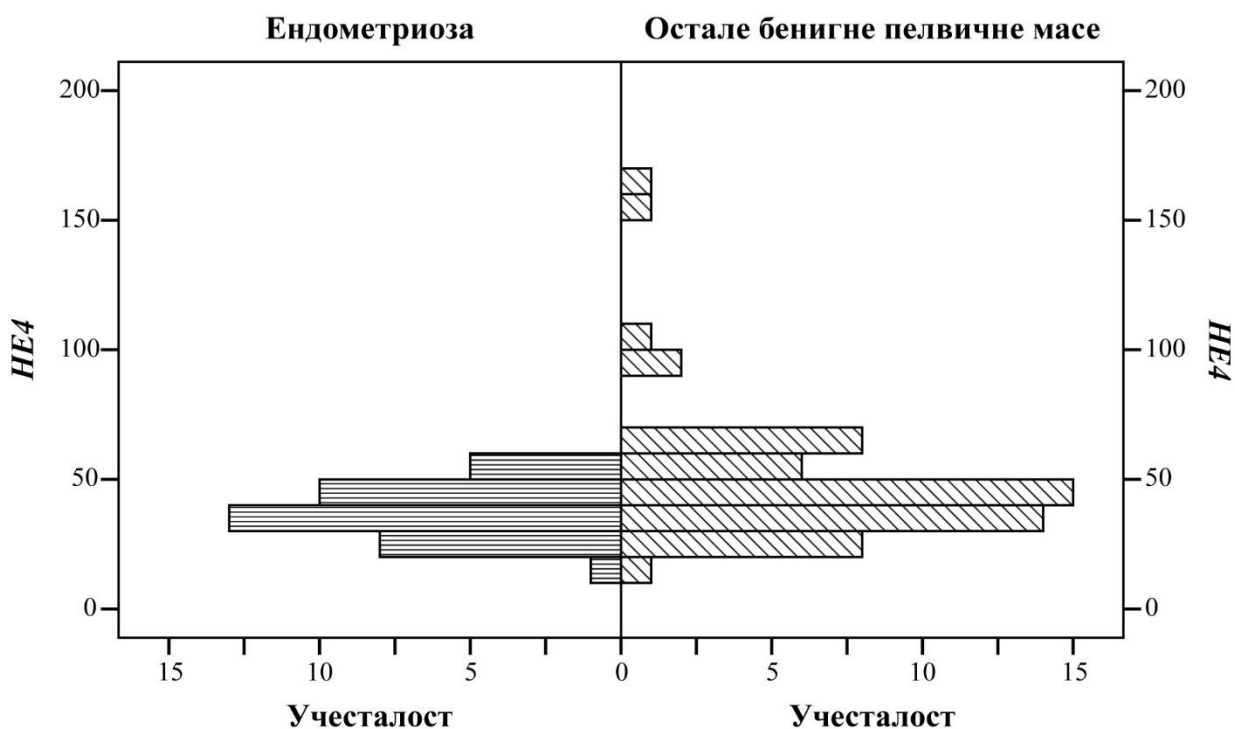
Ниво маркера *HE4* за ендометриозе налази се у границама (14,4–56,8 *pmol/L*), средња вредност је 37,12 *pmol/L* и медијана 35,50 *pmol/L*, док се ниво маркера *CA125* налази у границама (10,2–172,4 *U/mL*), средња вредност је 57,89 *U/mL*, а медијана 35,40 *U/mL*. На следећем графикону је приказана класификација оваријалних ендометриоза насупрот епителним оваријалним карциномима за маркере *HE4* и *CA125*. Из графикона се може видети да маркер *HE4* врши комплетну сепарацију оваријалних ендометриоза, односно све ендометриозе у нашем узорку имају вредност мању од граничне (70 *pmol/L*). Маркер *CA125* тачно класификује само 18 (48,6%) случајева као оваријалне ендометриозе, док 19 (51,4%) случајева класификује као лажно позитивне. Дакле, за оваријалне ендометриозе ниво маркера *CA125* има повишену вредност (Табела 61, Графикон 64).



Графикон 64. Дијаграм распршености – оваријалне ендометриозе насупрот епителним оваријалним карциномима за маркере HE4 и CA125 са њиховим гранични вредностима

Тестирана је разлика у нивоима маркерима HE4 и CA125 између испитаница са ендометриозом и оних са осталим бенигним пелвичним масама. За испитанице са ендометриозом ($N = 37$) ниво маркера HE4 је био нижи ($Mdn = 35,50$) pmol/L у поређењу са осталим бенигним пелвичним масама ($N = 57$), где је ниво маркера HE4 показивао вишу вредност ($Mdn = 40,30$) pmol/L. Да би се проверило да ли је та разлика између нивоа маркера HE4 сигнификанта, изведен је непараметарски Mann-Whitney U тест. Shapiro-Wilk тестом ($p < 0,05$) вршило се испитивање коефицијента асиметрије и ексцеса, као и визуелна инспекција хистограма, нормални Q-Q график, као и кутијасте дијаграм показали су да статистички примерак није нормално дистрибуиран. Непараметријски Levene's тест био је коришћен да би се утврдила хомогеност варијансе ($p = 0,119$).

Тест је потврдио да је разлика између маркера сигнификантна, $U = 752,5$; $p = 0,019$ (двострани тест). Glass ранг бисеријална корелација = 0,286, што је мали ефекат према Cohen's (1988) класификацији (Графикон 65).



Графикон 65. Попуациона пирамида маркера HE4 за оваријалне ендометриозе наспрот другим бенигним пелвичним масама

У супротном, за маркер CA125, иако постоји разлика у нивоима између испитаница са ендометриозом ($Mdn = 35,40$) U/mL у односу на испитанице са осталим бенигним пелвичним масама ($Mdn = 27,50$) U/mL, тест је показао да је та разлика несигнификантна, $U = 1.218,5$; $p = 0,204$ (двострани тест).

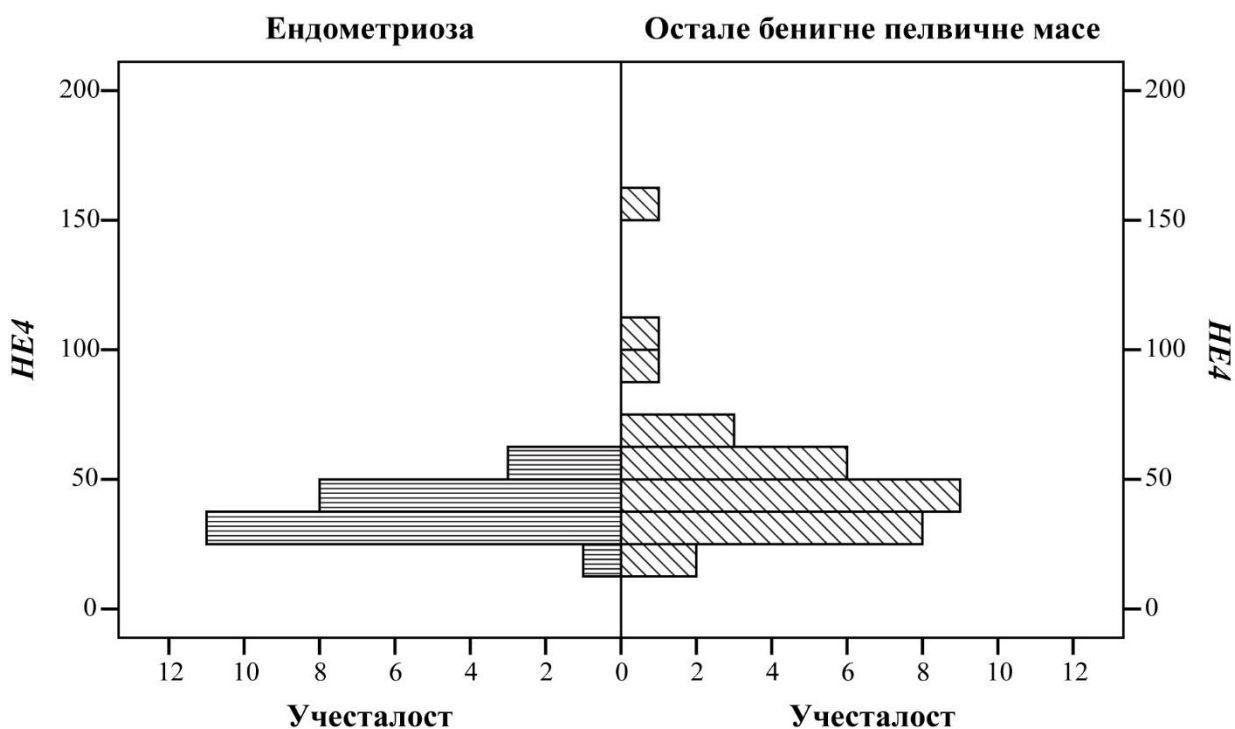
Даље, тестирали смо разлику у нивоу маркера HE4 између фоликуларне и лутеинизирајуће фазе менструалног циклуса за испитанице са ендометриозом и за оне са “осталим бенигним пелвичним масама” заједно. За испитанице са ендометриозом тестирана је хипотеза да је ниво маркера HE4 ($M = 37,44$ pmol/L) за фоликуларну фазу различит од лутеинизирајуће фазе ($M = 36,93$ pmol/L). Разлика је била тестирана независним *t-testom* који је показао несигнификантну разлику, $t(35) = 0,147$, $p = 0,884$ (двострани тест). За испитанице са осталим бенигним пелвичним масама разлика нивоа маркера HE4 између фоликуларне ($Mdn = 41,40$ pmol/L) и лутеинизирајуће фазе ($Mdn = 40,20$ pmol/L) била је тестирана непараметријским *Mann-Whitney* тестом, који је исто тако показао несигнификантну разлику, $U = 424,5$; $p = 0,730$ (двострани тест).

Тестиране разлике у нивоима CA125 између фоликуларне и лутеинизирајуће фазе менструалног циклуса за испитанице са ендометриозом ($M = 71,02$ U/mL – фоликуларна, $M = 48,89$ U/mL – лутеинизирајућа), као и за испитанице са “осталим бенигним пелвичним масама” ($Mdn = 40,20$ U/mL –

фоликуларна, $Mdn = 22,90 \text{ U/mL}$ – лутеинизирајућа) биле су несигнификантне, $t(35) = 1,336$, $p = 0,19$ (двострани тест) за испитанице са ендометриозом и $U = 289,5$, $p = 0,069$ (двострани тест) и за испитанице са осталим бенигним пелвичним масама.

За фазе менструалног циклуса, фоликуларне и лутеинизирајуће, тестиране су разлике нивоа маркера *HE4* и *CA125* за испитанице са ендометриозом, као и за испитанице са “осталим бенигним пелвичним масама”. За фоликуларну фазу менструалног циклуса тестирали смо хипотезу да је ниво *HE4* различит за испитанице са ендометриозом ($N = 14$), ($Mdn = 36,00$) $pmol/L$ у односу на испитанице са “осталим бенигним пелвичним масама” ($N = 26$), ($Mdn = 41,40$). Ниво маркера *HE4* за лутеинизирајућу фазу различит је за испитанице са ендометриозом ($N = 23$), ($Mdn = 35,50$) $pmol/L$ у односу на испитанице са “осталим бенигним пелвичним масама” ($N = 31$), ($Mdn = 40,20$) $pmol/L$. *Shapiro-Wilk* тест ($p < 0,05$), испитивање коефицијента асиметрије и ексцеса, визуелна инспекција хистограма, нормални *Q-Q* график, као и кутијаста дијаграм показали су да статистички примерци нису нормално дистрибуирани. Непараметарски *Levene's* тест био је коришћен да се утврди хомогеност варијансе ($p = 0,205$) за фоликуларну и ($p = 0,387$) лутеинизирајућу фазу. Тестови су изведени непараметарским *Mann-Whitney U* тестом и за фоликуларну фазу тест је био несигнификантан, $U = 222,0$; $p = 0,266$ (тачна сигнификантност, двострани тест), док је за лутеинизирајућу фазу медијана маркера *HE4* испитаница са осталим бенигним пелвичним масама ($Mdn = 40,20$) $pmol/L$ била сигнификантно виша него медијана испитаница са ендометриозом ($Mdn = 35,50$) $pmol/L$, $U = 469,5$; $p = 0,048$ (двострани тест), *Glass* ранг бисеријална корелација = $0,317$, средњи ефекат по *Cohen's* (1988) класификацији (Графикон 66).

Разлика у нивоима маркера *CA125* између испитаница са ендометриозом и испитаница са осталим бенигним пелвичним масама била је несигнификантна за обе фазе менструалног циклуса, $U = 173,0$; $p = 0,812$ (тачна сигнификантност, двострани тест) за фоликуларну фазу и $U = 250,5$; $p = 0,064$ (тачна сигнификантност, двострани тест) за лутеинизирајућу фазу.



Графикон 66. Попуациона пирамида маркера HE4 за оваријалне ендометриозе наспрот “другим бенигним пелвичним масама“ за лутеинизирајућу фазу менструалног циклуса

При класификацији ендометриоза највећи број тачно негативних резултата, 37, дају маркер HE4 и алгоритам APOM, док алгоритам CPH-I даје 36, а алгоритам ROMA 31. Највише лажно позитивних резултата даје RMI, 24, док највише лажно негативних резултата дају маркери HE4 и CA125 као и алгоритми CPH-I и APOM, 2 (Табела 62).

Табела 62. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI* и *APOM* код испитанице са ендометриозом у ПРМ

Менопаузални статус	Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
ПРМ	<i>HE4</i>	9	9	37	0	2
	<i>CA125</i>	28	9	18	19	2
	<i>ROMA</i>	16	10	31	6	1
	<i>CPH-I</i>	10	9	36	1	2
	<i>RMI</i>	34	10	13	24	1
	<i>MI</i>	20	11	28	9	0
	<i>APOM</i>	9	9	37	0	2

N са ризиком (број испитаница који имају вредност за *HE4* > 70 (pmol/L); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредност за *ROMA* > 7,4%; вредност за *CPH-I* > 0,07; вредност за *RMI* > 25; вредност за *MI* ≥ 5; вредност за *APOM* > 0,3); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни; *MI* – морфолошки индекс;

Највећу сензитивност показује морфолошки индекс (*MI*), 100%, док исто тако вишу сензитивност показују алгоритми *ROMA* и *RMI*, 90,91%, сензитивност осталих тестова износи 81,82%. Највећу специфичност имају маркер *HE4* и *APOM* алгоритам, 100%, док најмању специфичност даје *RMI*, 35,14%. Прецизност у класификацији ендометриоза је највећа код маркера *HE4* и *APOM* алгоритама, 95,85% (Табела 63).

Табела 63. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са ендометриозом у ПРМ

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
ПРМ	HE4	> 70	81,82	100	100	94,87	95,83
	CA125	> 35	81,82	48,65	32,14	90,00	56,25
	ROMA	> 7,4%	90,91	83,78	62,50	96,88	85,42
	CPH-I	> 0,07	81,82	97,30	90,00	94,74	93,75
	RMI	> 25	90,91	35,14	29,41	92,86	47,92
	MI	≥ 5,0	100	75,68	55,00	100	81,25
	APOM	> 0,3	81,82	100	100	94,87	95,83

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

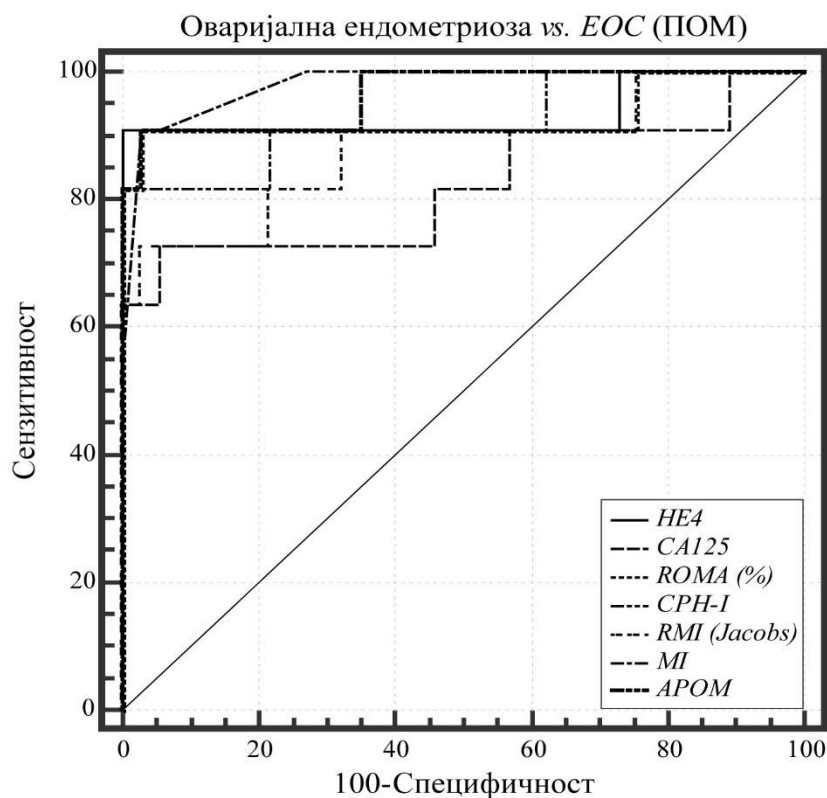
NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност; MI – морфолошки индекс;

AUC анализа је показала да највећу вредност испод ROC – AUC криве даје маркер HE4 = 0,934 (95% CI 0,823–0,985), затим алгоритми ROMA и CPH-I, 0,929 (95% CI 0,816–0,983) и 0,924 (95% CI 0,810–0,980). Статистички несигнификантно разликују се површине између свих ROC – AUC криви (Табела 64, Графикон 67).

Табела 64. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са ендометриозом у ПРМ

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
ПРМ	HE4	0,934 (0,823–0,985)	HE4 vs. CA125	$p = 0,22$	<i>ns</i>
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,30$	<i>ns</i>
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,70$	<i>ns</i>
			HE4 vs. RMI	$p = 0,52$	<i>ns</i>
			HE4 vs. MI	$p = 0,51$	<i>ns</i>
	CA125	0,821 (0,683–0,916)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,24$	<i>ns</i>
			CA125 vs. CPH-I	$p = 0,21$	<i>ns</i>
			CA125 vs. RMI	$p = 0,086$	<i>ns</i>
			CA125 vs. MI	$p = 0,066$	<i>ns</i>
			CA125 vs. APOM	$p = 0,096$	<i>ns</i>
	ROMA	0,929 (0,816–0,983)	ROMA vs. CPH-I	$p = 0,84$	<i>ns</i>
			ROMA vs. RMI	$p = 0,57$	<i>ns</i>
			ROMA vs. MI	$p = 0,48$	<i>ns</i>
			ROMA vs. APOM	$p = 0,33$	<i>ns</i>
	CPH-I	0,924 (0,810–0,980)	CPH-I vs. RMI	$p = 0,57$	<i>ns</i>
			CPH-I vs. MI	$p = 0,37$	<i>ns</i>
			CPH-I vs. APOM	$p = 0,17$	<i>ns</i>
	RMI	0,880 (0,753–0,956)	RMI vs. MI	$p = 0,11$	<i>ns</i>
			RMI vs. APOM	$p = 0,23$	<i>ns</i>
	MI	0,982 (0,891–1,000)	MI vs. APOM	$p = 0,68$	<i>ns</i>
	APOM	0,966 (0,868–0,997)	APOM vs. HE4	$p = 0,37$	<i>ns</i>

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно; MI – морфолошки индекс;



Графикон 67. ROC крива за тестове HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са ендометриозом у ПРМ

5.11 Инфламаторни тумори

Извршена је анализа 55 испитаница, од којих је 15 (27,3%) са инфламаторним туморима, а 40 (72,7%) са епителијалним карциномом јајника. Старост испитаница са инфламаторним туморима је у границама од 18 до 68 година, просечна старост је 41,47 година, док је старост испитаница са епителијални карциномима јајника у границама од 30 до 81 година, са просечном старашћу од 57,13 година (Табела 65).

Табела 65. Дескриптивне карактеристике инфламаторних тумора и епителијални карциноми јајника

Инфламаторни тумори							
		<i>Старост</i> (године)		<i>непушач</i> <i>пушач</i>			
<i>N (%)</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>		
15 (27,3)	18-68	41,47	13,81	6 (40,0)	9 (60,0)		
		<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>Skewness (SE)</i>	<i>Kurtosis (SE)</i>
<i>HE4</i>	<i>pmol/L</i>	27,3–152,1	57,22	31,92	59,20	2,02 (0,58)	5,22 (1,12)
<i>CA125</i>	<i>U/mL</i>	8,7–457,8	98,42	119,37	40,90	2,18 (0,58)	5,55 (1,12)
Епителијални карциноми јајника							
		<i>Старост</i> (године)		<i>непушач</i> <i>пушач</i>			
<i>N (%)</i>	<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>N (%)</i>	<i>N (%)</i>		
40 (72,7)	30-81	57,13	12,50	32 (80,0)	8 (20,0)		
		<i>Range</i>	<i>M</i>	<i>SD</i>	<i>Mdn</i>	<i>Skewness (SE)</i>	<i>Kurtosis (SE)</i>
<i>HE4</i>	<i>pmol/L</i>	31,2–6.488	1.112	1.292,1	925,50	2,37 (0,37)	7,04 (0,73)
<i>CA125</i>	<i>U/mL</i>	12,0–8.092	1.538	1.913,51	687,05	1,733 (0,37)	2,95 (0,73)

При класификацији инфламаторних тумора највећи број тачно негативних резултата, 14, даје алгоритам *APOM*, једна више него маркер *HE4*. Највише лажно позитивних резултата даје алгоритам *ROMA*, 9, док највише лажно негативних резултата, 10, даје маркер *HE4* (Табела 66).

Табела 66. Дијагностичка табела за тестове *HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI* и *APOM* код испитаница са инфламаторним туморима

Менопаузални статус	Тест	Н са ризиком	ИП	ИН	ЛП	ЛН
све испитанице	<i>HE4</i>	32	30	13	2	10
	<i>CA125</i>	40	32	7	8	8
	<i>ROMA</i>	48	39	6	9	1
	<i>CPH-I</i>	41	37	11	4	3
	<i>RMI</i>	43	37	9	6	3
	<i>MI</i>	41	34	8	7	6
	<i>APOM</i>	37	36	14	1	4

N са ризиком (број испитаница које имају вредност за *HE4* > 70 (pmol/L); вредност за *CA125* > 35 (U/mL); вредност за *ROMA* > 7,4%; вредност за *MI* ≥ 5; вредност за *CPH-I* > 0,07; вредност за *RMI* > 200; вредност за *APOM* > 0,3); ИП – истински позитивни; ИН – истински негативни; ЛП – лажно позитивни; ЛН – лажно негативни; *MI* – морфолошки индекс;

Највећу сензитивност показује алгоритам *ROMA*, 97,50%, док алгоритам *APOM* даје 90% сензитивности. Највећу специфичност показује алгоритам *APOM*, 97,30%, док најмању специфичност даје алгоритам *ROMA*, 40,00%. Прецизност у класификацији инфламаторних тумора је највећа код алгоритма *APOM*, 90,91% (Табела 67).

Табела 67. Сензитивност, специфичност, ППВ, НПВ и прецизност за тестове HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са инфламаторним туморима

Менопаузални статус	Тест	cut-off	S (%)	Sp (%)	PPV %	NPV %	Acc (%)
све испитанице	HE4	> 70	75,00	86,67	93,75	56,52	78,18
	CA125	> 35	80,00	46,67	80,00	46,67	70,91
	ROMA	> 7,4%	97,50	40,00	81,25	85,71	81,82
	CPH-I	> 0,07	92,50	73,33	90,24	78,57	87,27
	RMI	> 200	92,50	60,00	86,05	75,00	83,64
	MI	≥ 5,0	85,00	53,33	82,93	57,14	76,36
	APOM	> 0,3	90,00	93,33	97,30	77,78	90,91

S – сензитивност; Sp – специфичност; PPV – позитивна предиктивна вредност;

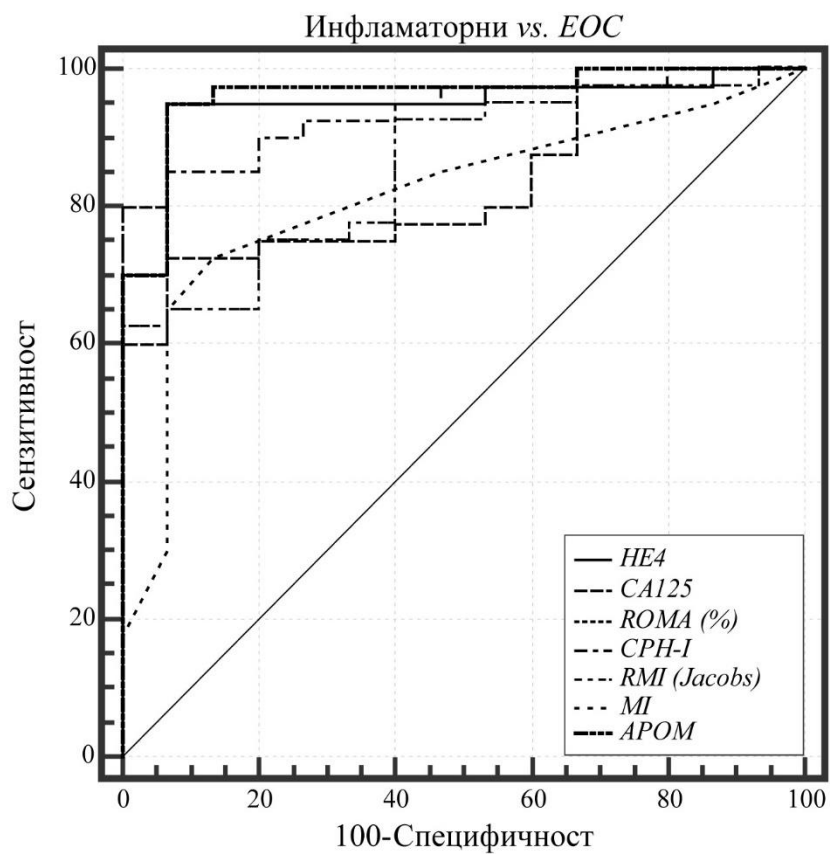
NPV – негативна предиктивна вредност; Acc – прецизност; MI – морфолошки индекс;

AUC анализа је показала да највећу вредност испод ROC – AUC криве даје алгоритам APOM, 0,963 (95% CI 0,874–0,995), затим алгоритам ROMA и маркер HE4, 0,955 (95% CI 0,862–0,993) и 0,948 (95% CI 0,853–0,990). Тестиране разлике између ROC – AUC криве показује да сигнификантна разлика постоји између алгоритма APOM и тестова CA125, RMI Jacobs и MI; $p = 0,008$, $p = 0,01$ и $p = 0,02$, док разлика између алгоритма APOM и алгоритма ROMA није сигнификантна, $p = 0,569$ (Табела 68, Графикон 68).

Табела 68. Тестиране разлике између тестова HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са инфламаторним туморима

Менопаузални статус	Тест	ROC – AUC (95% CI)	Тестиране разлике		
све испитанице	HE4	0,948 (0,853–0,990)	HE4 vs. CA125	$p = 0,02^*$	
			HE4 vs. ROMA	$p = 0,39$	<i>ns</i>
			HE4 vs. CPH-I	$p = 0,57$	<i>ns</i>
			HE4 vs. RMI	$p = 0,04^*$	
			HE4 vs. MI	$p = 0,52$	<i>ns</i>
	CA125	0,830 (0,705–0,918)	CA125 vs. ROMA	$p = 0,01^*$	
			CA125 vs. CPH-I	$p = 0,006^*$	
			CA125 vs. RMI	$p = 0,31$	<i>ns</i>
			CA125 vs. MI	$p = 0,83$	<i>ns</i>
			CA125 vs. APOM	$p = 0,008^*$	
	ROMA	0,955 (0,862–0,993)	ROMA vs. CPH-I	$p = 0,26$	<i>ns</i>
			ROMA vs. RMI	$p = 0,02^*$	
			ROMA vs. MI	$p = 0,04^*$	
			ROMA vs. APOM	$p = 0,596$	<i>ns</i>
	CPH-I	0,938 (0,839–0,985)	CPH-I vs. RMI	$p = 0,02^*$	
			CPH-I vs. MI	$p = 0,06$	<i>ns</i>
			CPH-I vs. APOM	$p = 0,21$	<i>ns</i>
	RMI	0,857 (0,736–0,937)	RMI vs. MI	$p = 0,51$	<i>ns</i>
			RMI vs. APOM	$p = 0,01^*$	
	MI	0,814 (0,686–0,906)	MI vs. APOM	$p = 0,02^*$	
	APOM	0,963 (0,874–0,995)	APOM vs. HE4	$p = 0,28$	<i>ns</i>

* $p < 0,05$; *ns* – несигнификантно; MI – морфолошки индекс;



Графикон 68. ROC крива за тестове HE4, CA125, ROMA, CPH-I, RMI, MI и APOM код испитаница са инфламаторним туморима

6. ДИСКУСИЈА

Карцином јајника је заступљен са 4% у односу на све карциноме који се јављају код жена (91) и пети је узрок mortalитета од карцинома код женске популације (92). Симптоми карцинома јајника су нетипични и често недостају у раним стадијумима болести, што је и разлог његовог каснијег откривања.

Mortalитет је чврсто повезан са стадијумом у којем је карцином откривен, тако да је петогодишње преживљавање код болесница код којих је болест откривена у раним стадијумима (*FIGO* I и II) преко 70%, док се преживљавање значајно скраћује када је болест откривена у каснијим стадијумима и износи 40% у III и 20% у IV стадијуму (28).

Због високе стопе mortalитета, циљ гинеколога је да на време открије и правилно хируршки и/или хемотерапијом третира карцином јајника (93).

Бројна истраживања су изведена да би се развио оптимални индекс за диференцијацију карцинома јајника од бенигнух тумора јајника. Посебно би било значајно да се развије сензитивни индекс малигнитета, који би открио малигнитет јајника у ранијим стадијумима болести, када је процес још увек локализован на јајницима. *Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)*, *Jacobson Risk of malignancy index (RMI)*, *Ueland-ov Morphology Index (MI)* и недавно публиковани *Copenhagen Index (CPH-I)* су логистички регресиони модели или скорови обрачунавани на основу морфолошких карактеристика тумора, чији је циљ да се постигне боља дијагностичка тачност у диференцијацији тумора јајника (89), (64), (87), (90).

Поред циљева да се анализира валидност биохемијских туморских маркера *HE4* и *CA125*, алгорита *ROMA* и *CPH-I*, индекса *RMI* и *MI* и доплер индекса *PI* и *RI* у предикцији малигнитета код болесница са тумором јајника, циљ ове дисертације био је да након анализе свих испитаних параметра посебно, састави предиктивни, логистичко-регресиони модел и испита његову валидност на тестираној популацији.

6.1 HE4

Медијана маркера *HE4* у групи бенигнух и епителних малигнух тумора јајника, као и у групи здравих испитаница, износи 41,0; 876,4 и 37,4 *pmol/L*. Анализа потврђује да се ниво маркера *HE4* сигнификантно разликује између три групе испитаница ($\chi^2(2, N = 254) = 91,57; p < 0,001$). *Post hoc* анализа, прилагођена за вишестепене компарације, уз модификовани ниво сигнификантности према “*Bonferroni correction*” ($\alpha = 0,016$), потврдила је да је ниво *HE4* сигнификантно виши код испитаница са малигнух туморима у односу на испитанице са бенигнух туморима ($U = 388,5; p < 0,001$); код испитаница са бенигнух туморима у односу на здраве испитанице ($U = 3.832,5; p < 0,001$) и код испитаница са малигнух туморима у односу на здраве испитанице ($U = 98,0; p < 0,001$).

Медијана маркера *HE4* код епителних и стромалних малигнух тумора јајника износи 928,5 *pmol/L* и 66,75 *pmol/L*.

Резултати овог истраживања у складу су са средњим вредностима које су *Moore* и сар. нашли за болеснице са бенигнух туморима јајника и малигнух епителних туморима јајника. Испитали су сличну по величини популацију жена (166 болесница са бенигнух туморима и 67 са карциномима јајника) (94). Добијени резултати за медијану туморског маркера *HE4* код бенигнух тумора јајника у истој равни су са приказаним резултатима у раду *Montagnanaea* и сар. и у мултицентричној студији *Karlsena* и сар., али смо у нашем истраживању добили значајно више вредности медијане *HE4* код малигнух епителних тумора јајника (95), (90). Разлог томе може бити чињеница што смо се при анализи валидности ограничили само на малигне епителне оваријалне туморе, а за разлику од нас, *Montagnana* и сар. су у свом истраживању укључили и болеснице са малигнух герминативних туморима, који нису праћени високим нивоима за *HE4* (95). *Karlsen* и сар. дају резултате мултицентричне студије у којој је анализа маркера *HE4* извођена на различитим анализаторима *Abbottovim* аутоматским есејима или *Fujirebiovim* мануалним есејима (90). Друга разлика између наше и већ споменуте студије је у томе да температуре чувања серума за анализу у различитим центарима нису биле стандардизоване. Ипак, нашли смо рад које закључује да валидност маркера не зависи од варијације у температури чувања, а *HE4* се показао као стабилан у различитим ситуацијама манипулисања и температурама чувања (96).

У овом истраживању, ниво *HE4* код испитаница са карциномом јајника не зависи од старости, *BMI*, броја трудноћа, броја порођаја и броја абортуса.

Код испитаница са карциномом јајника ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између оних са позитивном и негативном личном анамнезом коморбидитета ($U = 199,0; p = 0,62$), између

испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($U = 102,0; p = 0,85$), као и између испитаница пушача и непушача ($U = 140,0; p = 0,81$).

Ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница са карциномом јајника које су у пременопаузи у односу на испитанице у постменопаузи ($Mdn = 997,0 \text{ pmol/L vs. } Mdn = 859,9 \text{ pmol/L}$), ($U = 154,0; p = 0,65$). За 11 испитаница у пременопаузи са карциномом јајника ниво *HE4* се не разликује сигнификантно између оних код којих је тест урађен у I фази (фоликуларна) менструалног циклуса у односу на II фазу (лутеинизирајућа) менструалног циклуса ($Mdn = 3.879,0 \text{ pmol/L vs. } Mdn = 701,9 \text{ pmol/L}$), ($U = 2,0; p = 0,15$).

Медијана маркера *HE4* у групи бенигнух тумора има највишу вредност код стромалних тумора и износи $96,6 \text{ pmol/L}$ ($min-max; 33,0-160,1$), затим код два случаја интралигаментарног миома утеруса и износи $92,0 \text{ pmol/L}$ ($min-max; 54,0-155,2$), док је медијана *HE4* најнижа код герминативних тумора и износи $33,7 \text{ pmol/L}$ ($min-max; 17,3-40,3$).

У овој групи испитаница, за *HE4* постоји слаба позитивна монотонична корелација са старошћу испитаница ($r_s(133) = 0,359, p < 0,001$), што значи да маркер бележи веће вредности код старијих болесница, што је складу са публикованим радовима (97), (98), (99), (100), (101), (102), (103), (56), (104), (105). Исто тако, утврђена је слаба позитивна монотонична корелација са бројем трудноћа ($r_s(133) = 0,219, p < 0,01$) и бројем порођаја ($r_s(133) = 0,289, p < 0,001$), чији се разлог не би могао протумачити на основу доступне литературе. Маркер *HE4* несигнификантно корелира са индексом телесне масе, али су до сада публиковани контрадикторни резултати (102), (106). Несигнификантна је и корелација за *HE4* са бројем абортуса.

Код испитаница са бенигним променама јајника ниво маркера *HE4* се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом за коморбидитет ($Mdn = 40,4 \text{ pmol/L vs. } Mdn = 53,0 \text{ pmol/L}$), ($U = 1.355,0; p = 0,23$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника ($40,9 \text{ pmol/L vs. } 55,6 \text{ pmol/L}$), ($U = 350,0; p = 0,36$), као и између испитаница пушача и непушача ($41,8 \text{ pmol/L vs. } 40,5 \text{ pmol/L}$), ($U = 1.990,0; p = 0,85$), што је супротно раду *Bolstada* и сар., који налазе 29% веће нивое за *HE4* код пушача (102). *Ferraro* и *Urban* су такође нашли веће вредности овог туморског маркера код пушача (107), (103), (100).

Ниво маркера *HE4* разликује се сигнификантно између испитаница са бенигним тумором јајника које су у пременопаузи у односу на испитанице које су у постменопаузи ($Mdn 40,2 \text{ pmol/L vs. } 57,4 \text{ pmol/L}$), ($U = 1.016,0; p < 0,001$), што може бити резултат старости или других комплекснијих промена у организму жене која је у постменопаузи. Постоје радови у којима се тврди да менопауза не утиче на раст концентрације овог маркера, него да се у менопаузи јавља промена у биолошком понашању маркера и начину његовог лучења (108). Код

испитаница у пременопаузи ниво маркера *HE4* се не разликује сигнификантно између оних код којих је тест извршен у I фази менструалног циклуса у односу на оне у II фази (*Mdn* 40,15 *pmol/L* vs. 40,20 *pmol/L*), ($U = 1.062,5$; $p = 0,89$). То значи да се крв за овај маркер може узимати независно од дана менструалног циклуса, а да то не утиче на његову валидност, што битно повећава његову клиничку употребу.

Anastasi и сар. саопштавају да је *HE4* зависан од фазе менструалног циклуса, али само за болеснице млађе од 35 година. Разлика између ове и њихове студије је у томе што су они анализу спровели на значајно мањој популацији здравих жена (109). У нашем истраживању биле су укључене 133 болеснице са бенигним тумором у пределу јајника са медијаном старости од 43,37 година. *McKinnon* и сар. су такође нашли да је *HE4* независан од фазе менструалног циклуса, али су они анализирали његову концентрацију у слободној течности у абдомену код болесница са ендометриозом (110).

Ендометриоза јајника је болест жена у пременопаузи и често представља проблем за лекара у диференцијално-дијагностичком смислу, због чега је значај туморског маркера *HE4* непроцењив. У нашој анализи смо одвојили и посебно анализирали случајеве ендометриозе јајника и остале бенигне аднексалне туморе. Било је 37 болесница у пременопаузи са оваријалном ендометриозом, од којих је 28 (75,6%) интраоперативно стадирано као *ASRM* стадијум IV, а 9 (24,4%) као *ASRM* стадијум III. Анализирали смо их одвојено од других бенигну аднексалних тумора и у обе групе смо добили да не постоји статистички сигнификантна разлика у серумским нивоима маркера *HE4* у односу на фазе менструалног циклуса. То би значило да би *HE4* имао исту валидност у класификацији ендометриозе јајника, без разлике у односу на дан менструалног циклуса када се узима крв за његову анализу. У овом истраживању ниједна болесница није дала податак о примени било којих хормонских препарата, тако да не би могли да закључимо да ли би можда егзогено примљени хормони утицали на серумске нивое *HE4*.

Интересовало нас је да ли постоји разлика у нивоима маркера *HE4* између групе болесница са ендометриозом и групе са другим аднексалним туморима које се налазе у истој фази циклуса, фоликуларној или лутеинизирајућој. Нашли смо да не постоји статистички значајна разлика у нивоу *HE4* између ове две групе у току фоликуларне фазе циклуса (*Mdn* 36,00 *pmol/L* vs. 35,50 *pmol/L*), ($U = 222,0$; $p = 0,266$). Али, са друге стране, добили смо значајну разлику у нивоима *HE4* у лутеинизирајућој фази између обе тестиране групе. Нивои *HE4* су били нижи у групи са оваријалном ендометриозом насупрот осталим оваријалним туморима (*Mdn* 40,20 *pmol/L* vs. 35,50 *pmol/L*), ($U = 469,0$; $p = 0,048$). Ова разлика се не би могла протумачити на основу доступних испитаних параметра у овом истраживању.

Због чињенице да се нису откриле значајне разлике код асимптоматских, високо ризичних болесница различних етничких група (103), очекује се да би се *HE4* базирани индекс малигнитета могао користити код болесница различитих етничких група.

6.2 CA125

Медијана маркера *CA125* у групи испитаница са бенигним и малигним туморима јајника, као и у групи здравих испитаница износи: 27,7; 633,4 и 12,3 *U/mL*. Анализа потврђује да се ниво маркера *CA125* сигнификантно разликује између три групе испитаница ($\chi^2(2, N = 254) = 90,86; p < 0,001$). *Post hoc* анализа, прилагођена за вишестепене компарације, уз модификовани ниво сигнификантности према “*Bonferroni correction*” ($\alpha = 0,016$), потврђује да је ниво маркера *CA125* сигнификантно виши код испитаница са малигним у односу на испитанице са бенигним тумором јајника ($U = 785,5; p < 0,001$), код испитаница са бенигним тумором у односу на здраве испитанице ($U = 2.757,5; p < 0,001$), код испитаница са малигним тумором у односу на здраве испитанице ($U = 183,0; p < 0,001$).

Медијана за *CA125* у овом испитивању слична је вредностима које су добили *Montagnana* и сар. (12,3 наспрот 9,7 *U/mL*) (95). Медијана у студији *Moora* за *CA125* у групи бенигнух тумора је 2,5 пута виша него у овом испитивању (27,7 наспрот 67 *U/mL*). Ово би се могло објаснити и чињеницом да су у групи бенигнух тумора имали 12 миома утеруса који су се на ултразвуку презентовали као тумори јајника, а како је већ саопштено, миоми су често пропраћени високим нивоима *CA125* (111), (112).

Медијана *CA125* код епителних и стромалних малигнух тумора јајника износи 687,1 *U/mL* и 62,1 *U/mL*. Сигнификантно велика разлика у концентрацијама овог туморског маркера односи се на чињеницу да је *CA125* производ епителних ћелија мезотела (113).

Можемо закључити да ниво *CA125* код испитаница са карциномом јајника није у зависности са старошћу (114). Не постоји ни зависност серумске концентрације *CA125* и *BMI*. Нисмо утврдили ни зависност са бројем трудноћа, бројем порођаја и бројем абортуса.

Код испитаница са карциномом јајника ниво *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом коморбидитета (*Mdn.* 673,9 *U/mL* vs. 592,8 *U/mL*), ($U = 218,0; p = 0,99$). Не постоји сигнификантна разлика ни између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника (*Mdn* 633,4 *U/mL* vs. 968,6 *U/mL*), ($U = 99,0; p = 0,77$), као ни између испитаница пушача и непушача (*Mdn* 556,5 *U/mL* vs. 1.000,9 *U/mL*), ($U = 128,0; p = 0,55$).

Ниво маркера *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница које су у пременопаузи и постменопаузи (*Mdn* 556,5 *U/mL* vs. 673,9 *U/mL*), ($U = 155,0$; $p = 0,67$). Код испитаница у пременопаузи са оваријалним карциномом ниво маркера *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница код којих је тест извршен у I фази менструалног циклуса у односу на II фазу менструалног циклуса (*Mdn* 1.086,0 *U/mL* vs. 556,5 *U/mL*), ($U = 8,0$; $p = 0,91$).

У групи болесница са бенигним туморима, медијана маркера *CA125* има највишу вредност код случајева са интралигаментарним миомима утеруса и износи 66,4 *U/mL*, затим код инфламаторних тумора и износи 66,42 *U/mL*, док је медијана маркера *CA125* најнижа код герминативних тумора и износи 10,7 *U/mL*, што је у складу са већ публикованим радовима (115), (116).

Код групе испитаница са бенигним туморима јајника *CA125* сигнификантно корелира само са старошћу испитаница. Несигнификантно корелира са индексом телесне масе, и поред тога што смо нашли рад који тврди супротно и указује на негативну корелацију између концентрације *CA125* и *BMI*, објаснивши дилуциони ефект који даје већи плазма волумен (117). Несигнификантна је и корелација са бројем трудноћа, бројем порођаја и бројем абортуса, што је саопштено у раду *Paulera* и сар. (118).

Вредност Спирмановог (*Spearman*) ранга корелације показује да постоји врло слаба негативна монотонична корелација између маркера *CA125* и старости испитаница ($r_s(133) = -0,178$, $p < 0,05$). То показује да код испитаница са бенигном променом јајника вредности маркера *CA125* незнатно опадају са повећањем старости (118). У овом раду, овај статистички налаз би се могао протумачити и већом инциденцијом ендометриозе код млађих испитаница, као и код два случаја миома утеруса код којих су забележене веће вредности *CA125*, а које смо исто тако нашли код наших испитаница у пременопаузи, али и физиолошким падом серумске концентрације за маркер *CA125* код старијих, што је већ саопштено (118), (119).

Код испитаница са бенигним туморима јајника ниво маркера *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница са позитивном и негативном личном анамнезом коморбидитета (28,1 *U/mL* vs. 23,7 *U/mL*), ($U = 1.440,5$; $p = 0,46$), између испитаница са позитивном и негативном фамилијарном анамнезом карцинома дојке и јајника (28,1 *U/mL* vs. 20,9 *U/mL*), ($U = 379,0$; $p = 0,53$), док се сигнификантно разликује између испитаница непушача и пушача (25,3 *U/mL* vs. 33,8 *U/mL*), ($U = 1.584,5$; $p < 0,05$). Ова сигнификантна разлика је контрадикторна раду *Paulera* и сар, који тврде да је регуларно пушење праћено нижим серумским концентрација маркера *CA125* (118).

Ниво маркера *CA125* сигнификантно се разликује између испитаница које су у пременопаузи у односу на испитанице у постменопаузи (31,5 *U/mL* vs. 17,6 *U/mL*), ($U = 1.214,5$; $p < 0,01$), што је у равни са радом *Nguyena* и сар. (119).

Код испитаница у пременопаузи са бенигним тумором јајника ниво маркера *CA125* се не разликује сигнификантно између испитаница код којих је тест извршен у I фази менструалног циклуса у односу на II ($46,5 \text{ U/mL}$ vs. $27,2 \text{ U/mL}$), ($U = 812,5; p < 0,05$). Постоје студије које тврде супротно, тј. да се *CA125* сигнификантно разликује у зависности од фазе менструалног циклуса и да постоји разлика у молекуларном типу који се ослобађа у крви у току различите фазе циклуса (120), (110), (121), (119).

После утврђивања да би се додавањем *HE4* туморског маркера на *CA125* постигла боља валидност у предикцији оваријалног карцинома, *Moore* и сар. су развили *Risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA)* (122). У саставу *ROMA* алгоритма, осим концентрације *HE4* и *CA125*, анализирали су и менопаузални статус. Имајући у виду да се концентрација *HE4* мења са годинама (102) и да анамнестички податак за менопаузални статус може бити мање веродостојан, *Karlsen* и сар. су у свој алгоритам *SPH-I* менопаузални статус заменили годинама старости. На популацији од 2.665 болесница, консекутивно укључених у 8 различитих центара терцијарне здравствене заштите, из пет различитих европских земаља, утврдили су сензитивност од 95% и специфичност од 78,4%, за разлику од *ROMA* индекса, за који су у истом раду за утврђену сензитивност од 95% добили нешто мању специфичност, 71,7% (90).

Сем старости, и ренална функција делује на концентрацију *HE4* (123). Недавно је изведена студија која је презентовала модел логистичке регресије у предикцији оваријалног карцинома, који је укључио серумски *HE4*, *CA125* и *eGFR* (гломеруларна филтрациона рата), али додатак *eGFR* није повећао дијагностичку тачност карцинома јајника (124).

6.3 Валидност биохемијских туморских маркера *HE4* и *CA125*, алгоритма *ROMA* и *SPH-I*

Као моћан биохемијски туморски маркер *HE4* се показао у детекцији епителијалних малигних тумора јајника и успео да открије чак 50% пропуштених случајева карцинома од стране *CA125* (94). Доказан је и адитивни ефект на *CA125* у случају њиховог комбиновања (125), (94). *ROMA* алгоритам, као и комбинација *HE4*, *CA125* и менопаузалног статуса су доста анализирани, али резултати валидацијских радова су супротстављени (126), (127), (128), (129), (130), (131). И поред тога што је *SPH-I*, логистички регресиони модел који укључује *HE4*, *CA125* и старост испитаница, показао бољу валидност од *ROMA* алгоритма у једином публикованом раду до сада, ипак се ради о мултицентричној студији у којој је инклузиони бајас непремостив (90). Један од наших циљева био је да представимо перформансе до сада најмоћнијих дијагностичких инструмената на нашој популацији.

По искључењу испитаница са неепителним оваријалним карциномима и “borderline” туморима, за преостале 173 испитанице смо добили оптималну *cut-off* вредност од 92,8 *pmol/L* за *HE4*, са сензитивношћу у детектовању малигних епителијалних тумора јајника од 95% и са специфичношћу од 86,5%.

По подели испитаница према менструалном статусу, за пременопаузалне смо добили *cut-off* од 107 *pmol/L*, са сензитивношћу од 81,8% и специфичношћу од 97,9%, а за постменопаузалне 221,2 *pmol/L*, са сензитивношћу 68,97% и специфичношћу 100%.

Оптимални *cut-off* за *CA125* је 214,4 *U/mL*, са сензитивношћу од 72,5% и специфичношћу од 97,7%.

За *ROMA* алгоритам, помоћу кодирања, прорачунали смо заједнички *cut-off* за целу популацију и он износи 27,9%, са сензитивношћу од 95% и специфичношћу од 87,2%. По подели испитаница према менструалном статусу, добијен је оптимални *cut-off* од 32,7% за пременопаузалне, са сензитивношћу од 81,8% и специфичношћу од 97,9% и оптимални *cut-off* од 66,4% за постменопаузалне, са сензитивношћу од 82,8% и специфичношћу од 100%.

За *CPH-I* алгоритам оптимални *cut-off* је 0,64, са сензитивношћу од 77,5% и специфичношћу од 99,3%.

На целој популацији испитаница заједно (у пременопаузи и постменопаузи) највећи број лажно позитивних резултата дао је маркер *CA125* (укупно 53), а најмањи *HE4* (укупно 17), (Табела 31). Користећи *cut-off* за *HE4* понуђеног од произвођача (< 70 *pmol* и < 140 *pmol*), пропустили смо 10 случајева карцинома и добили сензитивност од 75% и то је нешто нижа од сензитивности туморског маркера *CA125*.

Спуштајући тај *cut-off* на 57,5 *pmol*, постигли смо сензитивност за *HE4* од 97,50% и имали само један пропуштени случај. Специфичност је у том случају пала на 75%, што значи да би 25% случајева са бенигним туморима јајника било погрешно класификовано у групу малигних. И поред спуштања границе специфичности туморског маркера *HE4*, она је и даље била виша него специфичност маркера *CA125* (Табела 32). Из овог произлази да при добијању вредности од око 50 *pmol* за *HE4* постоји више од 97% вероватноће да је тумор јајника бениган. Може се закључити да је за нашу популацију *HE4* високо сензитиван и специфичан туморски маркер, чиме смо доказали нашу прву хипотезу.

У овом истраживању, за *ROMA* алгоритам, који је анализиран на целој популацији (испитанице у пременопаузи и постменопаузи заједно), добили смо значајно вишу сензитивност од оне саопштене у оригиналном раду *Moora* и сар., а која износи 89% (Табела 32) (89). Основна разлика је у инклузионим критеријумима обе студије, тачније, они заједно са малигним епителним туморима јајника анализирају и туморе ниског малигног потенцијала, тзв.

“borderline”. Ипак, ово би могло умањити специфичност теста, а не његову сензитивност, као што је овде случај. Затим, код њих се ради о мултицентричној студији, са примерцима серума анализираним на различитим платформама. Друга разлика је мултицентричност њихове студије и већи број укључених случајева малигнух тумора.

Серумска мерења концентрација *HE4* су у предности у односу на мерења *CA125* у смислу веће специфичности (132), (133). У овом истраживању, и у групи свих испитаница заједно, и одвојено код оних у пременопаузи, највише лажно позитивних резултата опет је дао *CA125*, а најмање *HE4* (Табела 31). Томе доприносе случајеви ендометриозе, пелвичних инфламаторних тумора и оба случаја интралигаментарних миома који су се на ултразвуку презентовали као тумори јајника (115). Овим смо на нашој популацији доказали главни недостатак маркера *CA125*, а то је ниска сепарациона моћ бенигнух од малигнух тумора јајника (134). Анализирањем оригиналне базе податка, увидели смо да су код доброг дела испитаница горе споменути тумори били дијагностиковани као лажно позитивни на основу резултата за *CA125*. Супротно од овога, туморски маркер *CA125* је показао највећу специфичност код испитаница у постменопаузи, 70,00% (Табела 32).

Најспецифичнији у групи испитаница у пременопаузи био је маркер *HE4*, 94,68%. Специфичност и глобална тачност за детекцију карцинома изражена преко $AUC = 0,943$ (Табела 32, Табела 33) код наших испитаница у пременопаузи били су нешто виши од саопштене у систематској ревији *Macedoa* и сар. (135). Специфичност од 94,68% би значила да је 94,68% испитаница са бенигнуим туморима било правилно класификовано помоћу маркера *HE4*. На тај начин би се избегле непотребне оперативне интервенције и оптерећивање центара терцијарне здравствене заштите или центара специјализованих за гинеколошку онкологију.

Највећу прецизност у дијагностици карцинома јајника за све испитанице заједно показао је *CPH-I* алгоритам, 85,55%. Код испитаница у пременопаузи, као најпрецизнији показао се *HE4*, 93,33%, а код оних у постменопаузи, *ROMA* алгоритам и *CPH-I* су били са истом прецизношћу од 77,94% (Табела 32).

И при анализи $ROC - AUC$ криве за испитанице у пре- и постменопаузи заједно, и посебно, само за оне у постменопаузи, *ROMA* је имао највећу глобалну дијагностичку тачност ($AUC = 0,957$ и $AUC = 0,951$). Овим је доказана трећа постављена хипотеза овог рада.

Наша $ROC - AUC$ вредност је виша него у публикованом оригиналном раду који је резултат испитивања у неколико онколошких центара, али је то рад који је обухватио већи број карцинома јајника, укључујући и “borderline” туморе (89). У недостатку публикација за $ROC - AUC$ анализе, *ROMA* алгоритмом у зависности од менструалног статуса не можемо упоредити нашу глобалну дијагностичку тачност за испитанице у пре- и постменопаузи одвојено.

СРН-I је показао највећу површину испод *ROC* криве код испитаница у пременопаузи (Табела 33). То показује да ове жене са карциномом јајника имају 91,6% вероватноће, у поређењу са испитаницама са бенигним туморима јајника, да имају вредност *СРН-I* већу од 0,07.

Наш рад је међу првима који анализира валидност *HE4* према старосним групама. При томе смо нашли да је *HE4* имао максималну сензитивност, 100%, код најмлађих испитаница (од 18 до 25 год.). У овој групи *HE4* је имао максималну специфичност, а *CA125* је чак код 46% испитаница са бенигним туморима лажно класификовао карциноме јајника.

Сви параметри (*HE4*, *CA125* и *ROMA*) су показали сензитивност од 100% у групи од 26 до 33 године. *HE4* је имао максималну специфичност, а *CA125* се опет показао као најмање специфичан, 45,15% (Табела 35).

У старосној групи од 34 до 41 године добили смо исту сензитивност за сва три испитивана параметра (*HE4*, *CA125* и *ROMA*), 66,67%. Најспецифичнији се и овде показао *HE4* (Табела 35).

У старосној групи од 42 до 49 година, *CA125* и *ROMA* су показали максималну сензитивност, 100%. *HE4* показује највећу специфичност, 91,30%

Код болесница од 50 до 57 година, *CA125* и *ROMA* имају исту и максималну сензитивност од 100%. *HE4* је зачуђујуће дао најнижу специфичност од 55,56% (Табела 35).

Код обе најстарије групе (од 58 до 65 год. и ≥ 66 год.) *ROMA* има максималну сензитивност, 100%, а *HE4* и *CA125* су показали слабију сензитивност, али бољу специфичност (Табела 35).

Из свега наведеног, може да се закључи да *CA125* има релативно ниску специфичност код свих старосних група, док се његова сензитивност повећава са старошћу. При анализи свих испитаница, закључили смо да се његова генерална способност класификовања повећава од $AUC = 0,825$ за ПРМ до $AUC = 0,930$ за ПОМ.

При анализи према годинама старости, потврдили смо да се са повећањем старости, повећава и класификаторна способност маркера *CA125*, тако да је у групи од 50 до 57 година његова сензитивност 100%, а специфичност 88,89%. Сензитивност и специфичност маркера *HE4* опадају од 83,33% и 91,30% у групи од 42 до 49 година на сензитивност од 71,43% и специфичност 55,56% у групи од 50 до 57 година (Табела 35).

Тако се са сигурношћу може потврдити да је *HE4* значајно бољи класификатор испитаница у пременопаузи. И поред тога што разлика у *ROC – AUC* кривама није сигнификантна у овим случајевима, ипак може да се види да је класификација у пременопаузи боља тестирањем маркером *HE4* (Табела 36).

Због важности откривања карцинома јајника у ранијим стадијумима и утицаја који стадијум има на преживљавање, анализирали смо валидност маркера *HE4*, *CA125* и алгоритма *ROMA* за ране (*FIGO* I и II) и касне стадијуме болести (*FIGO* III и IV).

Анализирали смо одвојено и валидност свих испитиваних параметра код испитаница у I стадијуму према *FIGO*, који је у досадашњим радовима показао преживљавање од око 90% када је тумор локализиран само на јајницима (136). Даље, анализу смо извели за жене у пре- и постменопаузи одвојено да бисмо проценили да ли, можда, и менструални статус има утицај на валидности наших испитиваних параметара.

У групи испитаница у пременопаузи у *FIGO* I стадијуму сви маркери су показали максималну сензитивност, 100%. У односу на специфичност, код испитаница у пременопаузи, најспецифичнији је био *HE4*, 94,68%, а најмање *CA125*. Код испитаница у постменопаузи 100% сензитивности је било за *ROMA*, а најмање сензитиван се показао *CA125* (Табела 39). Специфичност је ниска за све маркера и износи око 60%.

HE4 и *ROMA* су показали велику глобалну дијагностичку тачност у групи болесница у *FIGO* I стадијуму, која је код испитаница у пременопаузи максимална (Табела 40).

Исте анализе смо направили узимајући заједно испитанице стадиране у *FIGO* I и II или тзв. “ранијим” стадијумима карцинома јајника, када је петогодишње преживљавање око 70% (28).

Добили смо максималну сензитивност, 100%, за *HE4* и *ROMA* алгоритам код испитаница у пременопаузи и 100% за *ROMA* код оних у постменопаузи (Табела 42). Најспецифичнији маркер у пременопаузи је *HE4*, 94,68%, а у постменопаузи *CA125* и *HE4* деле исту и значајно слабију специфичност, 69,23%.

У односу на *ROC* криве, у групи испитаница у пременопаузи највећу глобалну дијагностичку тачност и овде имају *HE4* и *ROMA*, $AUC = 0,997$, а у групи жена у постменопаузи *ROMA* алгоритам $AUC = 0,903$ (Табела 43).

Анализирали смо и испитанице у “каснијм” стадијумима карцинома јајника (*FIGO* III и IV), са петогодишњем преживљавањем 20-40% (28).

Само три испитанице су биле у пременопаузи и све су биле стадиране у трећем стадијуму. Од тих трију испитаница, погрешно су класификоване две (66%) *HE4* маркером, по једна *ROMA* алгоритмом и *CA125* маркером (Табела 44). Имајући у виду велику дијагностичку валидност коју је показао *HE4* у нашим анализама, ово не бисмо могли протумачити ни на један други начин, осим да се ради о лабораторијској грешци или грешци у обележавању и транспорту добијених епрувета. У постменопаузи је најсензитивнији био *ROMA* алгоритам, 100%, а специфичност је за све параметре 60% (Табела 45).

ROC анализа показује да је *ROMA* врло добар дијагностички тест у класификовању карцинома јајника у трећем или четвртном стадијуму, насупротив бенигним променама у постменопаузи $AUC = 0,973$.

Може се закључити да са сензитивношћу од 100% и специфичношћу од преко 90% *HE4* би могао много допринети у детекцији карцинома јајника у најранијем стадијуму, када је и прогноза болести најбоља. Главно ограничење ове анализе је релативно мали број испитаница у појединим стадијумима болести. Отуда, потребни су обимнији радови који би то потврдили.

На крају, испитали смо валидност маркера *HE4*, *CA125* и алгоритма *ROMA* посебно за типове карцинома јајника у нашем истраживању, серозних и муцинозних. Сензитивност маркера *HE4* и *CA125* у откривању серозних карцинома код испитаница у пременопаузи је у дијапазону од 86%, док је маркер *HE4* био специфичнији, 94,68%. Код постменопаузалних *CA125* се креће у границама од 76,47% и 88,24%, уз ниску специфичност у границама од 69%. *ROMA* је показао максималну сензитивност, 100% у обе групе болесница, у пременопаузи и постменопаузи (Табела 48).

И сензитивност и специфичност маркера *HE4* и *CA125* у групи муцинозних карцинома јајника је ниска у постменопаузи. Максималну сензитивност од 100% смо постигли помоћу *ROMA* алгоритма. Специфичност је код овог хистолошког типа, такође, генерално ниска, а најспецифичнији се показао *ROMA* алгоритам, 61,54%. Немамо податке за пременопаузи, јер је била само једна испитаница у групи са карцином јајника.

Можемо закључити да *ROMA* најбоље открива и серозне и муцинозне карциноме јајника, мада би удео ултразвука био од круцијалног значења, посебно код муцинозног хистолошког типа због постојећих контрадикторних резултата (137).

Глобална дијагностичка тачност у пременопаузи је иста и за *HE4* и за *ROMA*, $AUC = 0,974$ *CA125* се показао знатно слабији (Табела 49).

Може се истаћи да *HE4* и *ROMA* имају доста добру глобалну дијагностичку способност у раздвајању серозних карцинома јајника од бенигних пелвичних маса у пременопаузалном периоду. Другим речима, код жена са оваквим типом карцинома постоји вероватноћа од око 97% да имају вредности маркера *HE4* више од 70 *pmol/L*, односно 140 *pmol/L* и вредности *ROMA* алгоритма више од 7,4% (Табела 49).

Према вредностима испод површине *ROC* криве можемо закључити да постоји вероватноћа од 91% да жене у постменопаузи са муцинозним карциномом, у поређењу са онима са бенигном променом јајника, имају вредност *ROMA* алгоритма изнад 25,3%.

6.4 Валидност налаза ултразвука и колор доплера

Главно ограничење “grey scale” ултразвука у предикцији малигнитета код болесница са туморима јајника је мала специфичност или значајан број лажно позитивних резултата (138). Овакве појаве оптерећују терцијарне здравствене центре или центре специјализоване за гинеколошку онкологију. Имајући у виду већ саопштану ниску специфичност за *CA125*, а какву смо добили и у нашем истраживању, више него јасно је да се на основу само “grey scale” ултразвука и *CA125* туморског маркера не може са сигурношћу предвидети тип тумора јајника, нити се може планирати опсежност оперативног третмана.

Употреба доплера при анализи протока оваријалне васкулатуре, као средства диференцијације бенигну од малигну тумора јајника, базира се на опскрбу крви нормалног тумора, насупротив опскрбу малигну промењеног оваријалног ткива (139). *Timor-Tritsch* и сар. су у својим истраживањима указали на то да недостатак циркулације у тумору искључује карцином јајника (140). *Bourne* и сар. су нашли да колор доплер, као секундарни дијагностички тест, може знатно да умањи број лажно позитивних резултата са *cut-off*-ом од 1 за *PI* (141).

У овом истраживању смо анализирали више ултразвучних карактеристика, који су детаљније дати у делу Материјали и методе, па смо на основу њих упоређивали *Jacobson Risk of Malignancy index* и *Uelandov Morphology Index* и анализирали њихову валидност. Извели смо и доплер инвестијације и упоређивали валидност *PI* (индекса пулсације) и *RI* (индекса резистенције).

Број лажно позитивних резултата у овој анализи је 34 за *RMI*, 54 за *MI*, 62 за *PI* и 12 за *RI*. Број лажно негативних резултата је прилично низак за *RMI* и износи 3, за *MI* износи 6, док за *PI* и *RI* износи 14 и 19 (Табела 50).

Анализирањем валидности индекса *RMI*, *MI*, *PI* и *RI*, као најсензитивнији показао се *MI*, 85%, са доста ниском специфичношћу од 59,4% (Табела 51). Ово упућује на високи број лажно позитивних налаза. Уколико упоредимо наше резултате са онима у оригиналној студији *Uelanda* и сар., видимо да су добили и вишу сензитивност и специфичност (98% и 59,4%,) (87).

Сензитивност за *PI* је 65%, а специфичност 52,31%. *PI* даје ниски проценат тачно негативних налаза и велики број лажно позитивних, чак 62. Добијена је нешто виша сензитивност и нешто нижа специфичност у односу на студије *Uelanda* и сар., где је сензитивност 52%, а специфичност 77%, али значајно нижа целокупна валидност оба доплер индекса у упоређењу са публикованим резултатима *Kurjaka* и сар. који су за *cut-off* вредности нашли максималну сензитивност (100%) за *PI* и скоро максималну за *RI* (99%), (87), (142).

RI је у овој студији показао сензитивност од 52,5% и специфичност од 90,77%. Сензитивност је у овој студији доста већа од оне већ саопштене у референтној студији *Uelanda* 22% (87).

Разлика између ове и студије *Uelanda* је у томе што је њихова изведена на већем броју испитаница (442 испитанице), на два различита ултразвучна апарата и од стране више ултрасонографера.

RMI већи од 200, који указује на малигну болест јајника, регистрован је код 58 (33,53%) испитаница од укупно 173. *RMI* већи од 136,9 је регистрован код 71 (40,04%) испитанице од укупно 173. Оптимални *cut-off* за *RMI* је одређен за целу групу испитаница и дефинисан је *ROC – AUC* кривом са 75% специфичности. У поређењу са осталим тестовима, *RMI* има највишу сензитивност, 92,5%. Специфичност је 84,21 за *cut-off* > 200 и 74,44% за *cut-off* > 136,9; што указује на 21 и 34 лажно позитивна налаза.

ROC анализа ултразвучних налаза индекса презентује најнижу вредност за *PI* (*AUC* = 0,717), а највишу за *RMI* (*AUC* = 0,934) (Табела 52).

Наши резултати потврђују *RMI* као значајно бољи диференциони тест између малигнух и бенигнух тумора јајника, у поређењу са доплер индексима. Њега карактерише добра генерална дијагностичка тачност у предикцији епителних малигнитета јајника. Индекс резистенције нижи од 0,4 даје вероватноћу за малигнитет ехотомографски верификоване туморске промене од 74,6%, индекс пулсације нижи од 1 даје вероватноћу од 71,7%, морфолошки индекс \geq од 5 даје вероватноћу за карцином јајника од 83,6%.

RMI се у предикцији карцинома јајника широко користи у дијагностичке сврхе у нордијским земљама и Великој Британији. Показао се као успешан у диференцијацији карцинома јајника од бенигнух оваријалних маса Користећи *cut-off* од 200 на испитиваној популацији у институцији терцијарне здравствене заштите *Jacobs* је постигао сензитивност од 85% и специфичност од 97%. У истом истраживању, аутори су спустили *cut-off* на 50 и добили значајно вишу сензитивност, 95%, али се специфичност спустила на 76% (64). *Hakansson* и сар. су анализирали *RMI* по *Jacobsu* на испитиваној популацији од 1.159 пацијенткиња у терцијарној здравственој установи и нашли сензитивност индекса од 92% и специфичност од 82% (143).

У другом истраживању, које је проспективно анализирано случајеве ултразвучним и лабораторијским резултатима добијеним у амбулантским условима од стране општих гинеколога, а не у онколошким центрима, користећи исти *cut-off* од 200 у предикцији епителних карцинома јајника и „borderline“ тумора, *Bailey* и сар. су постигли сензитивност од 87,4% и специфичност од 56,8% (81).

Ипак, у нашим условима нису сви гинеколози примарне и секундарне здравствене заштите едуковани до те мере да би могли да изведу адекватни ултразвучни преглед, па би тријажа била

тежа, уколико би се ослонили само на ултразвучни налаз. Ниска сензитивност ултразвучних инвестиција може се протумачити и чињеницом да су јајници често неповећани у ранијим стадијумима болести, нити су морфолошке промене које се могу пратити ултразвуком толико назначене да би биле евидентне и патогномичне.

Постоје радови који на основу анализе колор доплера информишу да се ниска импеданса може наћи и у крвним судовима бенигну тумора јајника код жена у пременопаузи, што би резултирало лажно ниским индексом резистенције ($< 0,4$) (144). *Taylor* и сар. су анализирајући постојање протока кроз туморе јајника нашли да постоји проток у 100% малигну тумора и 80% бенигну (145). Информацију за сензитивност од 93% и специфичност од 87% за колор доплер.

National Institute of Health (NIH), анализирајући доступну литературу до 1995. године, налази да колор доплер повећава специфичност ултразвука у детекцији карцинома јајника, али да су потребна даља истраживања (146).

6.5 Валидност Алгоритма предикције оваријалног малигнитета (*Algorithm for Prediction of Ovarian Malignancy – APOM*)

Више студија анализира циркулацију тумора јајника и потврђује да је резистенција нижа у крвним судовима који снабдевају малигнине јајника у упоређењу са оним који опскрбљују бенигне туморе јајника (147), (142), (148), (149). На основу тога смо индекс резистенције крвних судова тумора јајника, заједно са серумским концентрацијама туморских маркера *HE4* и *CA125*, инкорпорирали у Алгоритам предикције оваријалног малигнитета (*APOM*).

Користећи *cut-off* од 0,3 *APOM* је дао 127 истински негативних од укупно 130 испитаница. Показао је 90% сензитивности у детектовању малигну епителијалних тумора јајника и специфичност од 97,5%. Кад смо спустили његову специфичност на 75%, добили смо 100% сензитивности. И у овом случају, специфичност *APOM*-а је виша од специфичности *ROMA* алгоритма у нашој испитиваној популацији. Највећу прецизност од свих испитиваних параметра у овом истраживању показао је *APOM*, 95,88% (56).

Као добар предиктор малигнитета *APOM* се показао када смо узели за анализу само случајеве у *FIGO* стадијуму I, али и у *FIGO* стадијумима I и II заједно. У обе ситуације нисмо добили ниједан лажно негативан резултат. За *FIGO* стадијуме III и IV заједно, добили смо четири лажно негативна резултата. У односу на хистолошки тип, два су била муцинозна, један серозан и један оваријални карцином прелазних ћелија. У односу на менструални статус, две испитанице у пременопаузи и две у постменопаузи. У сва четири случаја приметили смо лажно негативни резултат за *HE4* маркер.

У *FIGO* стадијуму I и у *FIGO* стадијумима I и II заједно *APOM* је показао сензитивност од 100% и специфичност од 97,69%. *APOM* алгоритам је показао најмању сензитивност за муцинозне карциноме, 71,43%.

Максималну специфичност, 100%, *APOM* је показао за испитанице у пременопаузи, а слабију за испитанице у постменопаузи, 91,89%. Прецизност алгоритма налази се у дијапазону од 92% за испитанице у постменопаузи до 98% за оне у пременопаузи.

6.6 Компарација валидности *APOM* алгоритма са осталим тестовима

Од свих анализираних параметра: туморски маркери (*HE4* и *CA125*), алгоритми (*ROMA*, *CPH-I* и *APOM*), ултразвучни индекси (*RMI* и *MI*), као и доплер индекси (*PI* и *RI*), најмањи број лажно позитивних резултата даје *APOM*, три испитанице. Тиме се показао као најспецифичнији. Спуштајући његову *cut-off* вредност на 0,1; *APOM* је успео да детектује све случајеве карцинома јајника.

При анализи *ROC – AUC* криве, алгоритам *APOM* има највећу површину, $AUC = 0,977$, од свих анализираних параметара.

У упоређењу са свим тестираним параметрима у овом истраживању, *APOM* је показао највећу површину испод криве за испитанице у *FIGO* I стадијуму, $AUC = 0,997$. Мању генералну дијагностичку тачност *APOM* је показао за муцинозне карциноме, $AUC = 0,957$.

6.7 Валидност маркера *HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI* и *APOM* у сепарацији оваријалне ендометриозе од оваријалних карцинома јајника

Око 20% свих жена у току живота развије цисту или солидни тумор јајника, али само мали проценат њих се презентује као малигни тумор. Ендометриозе су једна од најчешћих бенигних гинеколошких стања репродуктивног периода жене, за које постоје информације да повећава ризик за карцином јајника. Због чињенице да је исти патофизиолошки механизам онај који доводи до прогресије ендометриозе и њене трансформације у ендометриод и светлоћелијске карциноме (150), потребан је сензитивни и специфични дијагностички метод за правилну дистинкцију.

Према резултатима испитиваних параметра (*HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI* и *APOM*), дефинисали смо “пацијенткиње са ризиком”, а то су биле оне код којих смо добили вредности испитиваних параметра више од *cut-off* вредности споменутих у делу Материјали и методе. С циљем постизања веће специфичности у сепарацији оваријалне ендометриозе, у овом делу истраживања повисили смо *cut-off* вредност за *RMI* са 200 на 250 (151).

У групи болесница са оваријалном ендометриозом није било ниједне са вредностима *HE4* > 70 pmol/L и *APOM* > 0,3 док је 19 њих (51,4%) показало вредност за *CA125* > 35 U/mL. *CPH-I* је дао један лажно позитиван резултат (2,7%), *ROMA* 6 лажно позитивних резултата (16,2%) (Табела 62).

Највећу и максималну сензитивност показује морфолошки индекс (*MI*), 100%, а највећу и максималну специфичност имају маркер *HE4* и *APOM* алгоритам, 100% (Табела 63).

Због тенденције серумског *CA125* да буде повишен код многих бенигнух гинеколошких тумора, посебно код испитаница у пременопаузи (134), овај маркер се не може користити као самостални туморски маркер у сепарацији оваријалне ендометриозе од оваријалних малигнитета. У нашој анализи валидности, за маркер *CA125* смо добили специфичност од 48,65% и тачност од 56,25%. Специфичност се повисила на 97,30%, а тачност на 93,75% додавањем *HE4* туморског маркера и са старошћу болесница у састав логистичког регресивног модела Копенхаген индекса (Табела 63). Овим налазом је доказана друга хипотеза у делу повећања валидности маркера *CA125* додавањем маркера *HE4* при дистинкцији случајева оваријалне ендометриозе. Додавањем вредности за индекс резистенције (*RI*) у састав логистичког регресионог модела *APOM*, постигли смо детекцију свих случајева оваријалне ендометриозе, са специфичношћу од 100%.

RMI се показао као најслабији у диференцијацији оваријалне ендометриозе од оваријалних карцинома са специфичношћу од 35,14% и тачношћу од 47,92% (Табела 63) *Enakpene* и сар., радећи са истим *cut-off*-ом од 250, саопштавају специфичност од 74,3% (151). Ова разлика може бити резултат њихове анализе случајева са оваријалном ендометриозом заједно са осталим бенигнуим стањима јајника.

Специфичност за *MI* била је 75,68% и она је нешто нижа од специфичности саопштене у оригиналном истраживању *Ueland* и сар., који су добили 80,7%, али, опет, анализирајући све бенигне оваријалне туморе заједно, укључујући и болеснице у постменопаузи (87).

Маркер *HE4* је корисни преоперативни тест за предикцију бенигне или малигне природе тумора јајника (135), а његова супериорност упоређена са *CA125* је већ саопштена (152), (153).

6.8 Валидност маркера *HE4*, *CA125*, *ROMA*, *CPH-I*, *RMI*, *MI* и *APOM* у сепарацији инфламаторних тумора од оваријалних карцинома јајника

HE4 је показао нешто слабију сензитивност него *CA125*, 75,00% vs. 80%, али скоро дупло већу специфичност (86,67% vs. 46,67%). При тестирању валидности свих испитаних параметра у групи пацијенткиња са инфламаторним туморима, најсензитивнији се показао *ROMA*, 97,50%. *APOM* показује 90% сензитивности (Табела 67). Са друге стране, *APOM* и у групи испитаница са инфламаторним туморима показује највећу специфичност, 97,30%, која је више него дупло већа од специфичности *ROMA* алгоритма од 40,00%. Прецизност у класификацији инфламаторних тумора је и код ових тумора највећа код алгоритма *APOM*, 90,91% (Табела 67).

Додавањем *HE4* туморског маркера у пакету дијагностичких тестова (*ROMA* и *APOM*) код болесница са туморима јајника, повећава се и сензитивност и специфичност која би се добила тестирањем само маркером *CA125*. Овим смо потврдили нашу другу хипотезу у делу инфламаторних тумора.

Може се закључити да је Алгоритам за предикцију оваријалног малигнитета (*APOM*) нови мултипли маркерни есеј који има највећу специфичност и генералну дијагностичку тачност у предикцији малигну епителијалних оваријалних тумора код болесница са тумором јајника. Специфичност изнад 97% може пуно допринети успешнијој сепарацији бенигну тумора, пре свега оваријалних ендометриоза и инфламаторних тумора. Спуштањем cut-off вредности на 0,1 постигла би се 100% сензитивност случајева са карциномом јајника, а упућивање специјализованом гинеколошком онкологу би пуно допринело бољем исходу хируршке интервенције (154), (155). Користећи његову високу специфичност, омогућили би се болесницама са бенигну туморима јајника хируршки захвати који штеде оваријално ткиво, што би допринело очувању оваријалне резерве, која је битна, пре свега, код младих болесница које још нису завршиле репродукцију. Ова чињеница повећава значај питања за правилну диференцијацију тумора јајника.

Алгоритам може са 100% сензитивности детектовати карциноме у најранијим стадијуму (*FIGO* стадијуме I), а то би омогућило рано откривање болести, што на основу медицине засноване на доказима приноси њиховом бољим преживљавању (156).

И поред боље глобалне дијагностичке тачности овог рада, једино ограничење нашег Алгоритма за предикцију оваријалног малигнитета (*APOM*) у односу на *ROMA* и *CPH-I* је то што захтева и

резултат доплер индекса (*RI*), па би више био резервисан за лекаре који имају на располагању ултразвучни апарат, али и базично знање за извођење доплер инвестиције. Валидност која је саопштена добијена је на основу тестиране популације у терцијарној здравственој установи. Потребна је даља валидацијска анализа са подацима из примарних здравствених установа да би се проценила његова примена у тријажи болесница приликом првог прегледа пацијенткиња од стране гинеколога.

7. ЗАКЉУЧАК

1. Туморски маркер *HE4* код жена у пременопаузи је сензитивнији и специфичнији од *CA125* маркера. Висока специфичност је посебно дошла до изражаја код испитаница са оваријалном ендометриозом и инфламаторним туморима.
2. Сензитивност туморског маркера *HE4* је нешто мања у постменопаузи и има тренд смањења са годинама живота. Употребом *ROMA* алгоритма и код болесница ове старосне доби може се постићи задовољавајућа сензитивност.
3. Не постоји зависност између фазе менструалног циклуса (фоликуларна vs. лутеинизирајућа), пушења, коморбидитета, фамилијарне анамнезе карцинома дојке и јајника, као ни хистолошког типа тумора и серумске концентрације туморског маркера *HE4*.
4. Индекс ризика од малигнитета (*Risk of malignancy index – RMI*) и Морфолошки индекс (*Morphology Index – MI*) имају високу сензитивност али ниску специфичност у предикцији карцинома јајника.
5. Индекс резистенције има ниску сензитивност и добру специфичност, док је индекс пулсације показао и ниску сензитивност, и ниску специфичност у детекцији карциномом јајника.
6. **Алгоритам предикције оваријалног малигнитета (*APOM*)** има максималну сензитивност за карциноме јајника у *FIGO* I стадијуму и најспецифичнији је дијагностички модел од свих испитаних. Има вишу сензитивност од *ROMA* алгоритма и у односу на серозне и на муцинозне хистолошке типове.
7. Висока специфичност **Алгоритам предикције оваријалног малигнитета (*APOM*)**, *HE4* маркера **доприноси** бољем избору **врсте лечења и оперативног приступа** чиме се избегавају непотребни екстензивни хируршки захвати који би могли утицати на оваријалну резерву и фертилност болесница које још нису завршиле репродукцију.

8. ПРИЗНАЊА

Највећу захвалност упућујем свом ментору проф. др Радомиру Живадиновићу, који ме је увео у свет научног резоновања и постао одличан пример правог клиничког научника. Не познавајући неодговарајуће време за консултације, био је увек спреман да реши све моје дилеме, да помогне, да води. Његов увек позитиван став, расположење за сарадњу, охрабрења, пријатељство и подршка допринели су успешном окончању овог научног дела.

Захваљујем се продеканици Медицинског факултета у Нишу, проф. др Гордани Коцић за њену сарадњу и љубазну помоћ у конципирању и обликовању ове дисертације.

Захваљујем се гђи Аници Вишњић на неуморној ревизији језика и стила.

Захвалност гђи Драгици Костић, гђици Милици Ђорђевић, гђи Марини Марјановић, гђи Светлани Јовић-Тасић из Службе за постдипломске студије Медицинског факултета у Нишу за њихову безрезервну помоћ и разумевање. Без њих би ово истраживачко путовање било практично немогуће.

Захваљујем се родитељима Мити и Елени за безграничну љубав, огромној подршци у току целог мог живота и сва уверења да ништа није немогуће.

Сестри и колегиници Наташи, која је несебично помогла у реализацији овог истраживања, претраживању литературе, критичком оцењивању рукописа. Њој дугујем много за несебичну подршку у тренуцима кад ми је било најпотребније.

Супругу Димитру за његов енормни ангажман и експертизу у делу статистичке обраде податка. Захвална сам му на томе што ме је стално мотивисао у току свих прошлих година и научио да је “Само Небо граница”.

И на крају, огромну захвалност дугујем мојој једногодишњој ћерки Софији, најдивнијем детету на свету, које је постало и расло заједно са растом овог научног дела. Детету коме сам ускратила пуно лепих тренутка да бих се посветила овом раду. Заувек ћу се сећати дугих ноћи када је седећи поред мене, листала купове радова и научила ме да знам, да могу, да морам...

9. РЕФЕРЕНЦЕ

1. Curtin JP. Management of the adnexal mass. *Gynecol Oncol*. 1994 Dec;55(3 Pt 2):S42-46.
2. McDonald JM, Modesitt SC. The incidental postmenopausal adnexal mass. *Clin Obstet Gynecol*. 2006 Sep;49(3):506–16.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin*. 2015 Feb;65(1):5–29.
4. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 Aug;19(1):3–10.
5. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Tropé C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal, and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2006 Feb;16 Suppl 1:11–7.
6. Engelen MJA, Kos HE, Willemse PHB, Aalders JG, de Vries EGE, Schaapveld M, et al. Surgery by consultant gynecologic oncologists improves survival in patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2006 Feb 1;106(3):589–98.
7. du Bois A, Rochon J, Pfisterer J, Hoskins WJ. Variations in institutional infrastructure, physician specialization and experience, and outcome in ovarian cancer: a systematic review. *Gynecol Oncol*. 2009 Feb;112(2):422–36.
8. McGowan L, Leshner LP, Norris HJ, Barnett M. Misstaging of ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1985 Apr;65(4):568–72.
9. Bristow RE, Chang J, Ziogas A, Anton-Culver H. Adherence to treatment guidelines for ovarian cancer as a measure of quality care. *Obstet Gynecol*. 2013 Jun;121(6):1226–34.
10. Eisenkop SM, Spirtos NM, Montag TW, Nalick RH, Wang HJ. The impact of subspecialty training on the management of advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1992 Nov;47(2):203–9.
11. Kehoe S, Powell J, Wilson S, Woodman C. The influence of the operating surgeon's specialisation on patient survival in ovarian carcinoma. *Br J Cancer*. 1994 Nov;70(5):1014–7.
12. Grimes DA, Hughes JM. Use of multiphasic oral contraceptives and hospitalizations of women with functional ovarian cysts in the United States. *Obstet Gynecol*. 1989 Jun;73(6):1037–9.
13. Holt VL, Daling JR, McKnight B, Moore DE, Stergachis A, Weiss NS. Cigarette smoking and functional ovarian cysts. *Am J Epidemiol*. 1994 Apr 15;139(8):781–6.
14. Christensen JT, Boldsen JL, Westergaard JG. Functional ovarian cysts in premenopausal and gynecologically healthy women. *Contraception*. 2002 Sep;66(3):153–7.
15. Hallatt JG, Steele CH, Snyder M. Ruptured corpus luteum with hemoperitoneum: a study of 173 surgical cases. *Am J Obstet Gynecol*. 1984 May 1;149(1):5–9.
16. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR, Grimes DA. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol*. 1989 Dec;74(6):921–6.
17. Kurman RJ, Hederick Ellenson L, Ronnett BM. *Blaustein's pathology of the female genital tract*. 5th ed. New York: Springer Verlag; 2002. 1399 p.

18. Berek JS. Berek & Novak's Gynecology. 15th ed. USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
19. Shaw RW, Luesley D, Ash M. Gynecology. 4th ed. Churchill Livingstone; 2011. 1074 p.
20. Simunic V, suradinici. Ginekologija. 1st ed. Vol. 46. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Zagreb; 2001. 523 p.
21. Eskenazi B, Warner ML. Epidemiology of endometriosis. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 1997 Jun;24(2):235–58.
22. Mahmood TA, Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1991 Apr;6(4):544–9.
23. Moen MH, Schei B. Epidemiology of endometriosis in a Norwegian county. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1997 Jul;76(6):559–62.
24. Tyson JE. Surgical considerations in gynecologic endocrine disorders. *Surg Clin North Am.* 1974 Apr;54(2):425–42.
25. Hughesdon PE. The structure of endometrial cysts of the ovary. *J Obstet Gynaecol Br Emp.* 1957 Aug;64(4):481–7.
26. Nisolle M, Donnez J. Peritoneal endometriosis, ovarian endometriosis, and adenomyotic nodules of the rectovaginal septum are three different entities. *Fertil Steril.* 1997 Oct;68(4):585–96.
27. Granberg S, Norström A, Wikland M. Tumors in the lower pelvis as imaged by vaginal sonography. *Gynecol Oncol.* 1990 May;37(2):224–9.
28. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P, Quinn MA, Benedet JL, Creasman WT, et al. Carcinoma of the ovary. FIGO 26th Annual Report on the Results of Treatment in Gynecological Cancer. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2006 Nov;95 Suppl 1:S161-192.
29. Scully RE, Clement P, Young RH. Ovarian surface epithelial-stromal tumours. In: Stenberg's Diagnostic Surgical Pathology. 4th ed. Philadelphia, PA 19103-2899: Lippincott Williams & Wilkins; 2004.
30. Scully RE, Young RH, Clement P. Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament: Atlas of Tumor Pathology. Afip Atlas of Tumor pathology No. 23. 1st ed. American Registry of Pathology; 1999. (3rd).
31. Mahdavi A, Pejovic T, Nezhat F. Induction of ovulation and ovarian cancer: a critical review of the literature. *Fertil Steril.* 2006 Apr;85(4):819–26.
32. Jensen A, Sharif H, Frederiksen K, Kjaer SK. Use of fertility drugs and risk of ovarian cancer: Danish Population Based Cohort Study. *BMJ.* 2009;338:b249.
33. Chene G, Penault-Llorca F, Le Bouëdec G, Mishellany F, Dauplat MM, Jaffeux P, et al. Ovarian epithelial dysplasia after ovulation induction: time and dose effects. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2009 Jan;24(1):132–8.
34. Konishi I, Kuroda H, Mandai M. Review: gonadotropins and development of ovarian cancer. *Oncology.* 1999 Oct;57 Suppl 2:45–8.
35. Melin A, Sparén P, Bergqvist A. The risk of cancer and the role of parity among women with endometriosis. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2007 Nov;22(11):3021–6.
36. Kim HS, Kim TH, Chung HH, Song YS. Risk and prognosis of ovarian cancer in women with endometriosis: a meta-analysis. *Br J Cancer.* 2014 Apr 2;110(7):1878–90.

37. Choi J-H, Wong AST, Huang H-F, Leung PCK. Gonadotropins and ovarian cancer. *Endocr Rev.* 2007 Jun;28(4):440–61.
38. Smith ER, Xu X-X. Ovarian ageing, follicle depletion, and cancer: a hypothesis for the aetiology of epithelial ovarian cancer involving follicle depletion. *Lancet Oncol.* 2008 Nov;9(11):1108–11.
39. Chen S, Iversen ES, Friebel T, Finkelstein D, Weber BL, Eisen A, et al. Characterization of BRCA1 and BRCA2 mutations in a large United States sample. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2006 Feb 20;24(6):863–71.
40. Whittemore AS, Gong G, Itnyre J. Prevalence and contribution of BRCA1 mutations in breast cancer and ovarian cancer: results from three U.S. population-based case-control studies of ovarian cancer. *Am J Hum Genet.* 1997 Mar;60(3):496–504.
41. Boyce EA, Kohn EC. Ovarian cancer in the proteomics era: diagnosis, prognosis, and therapeutics targets. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2005 Dec;15 Suppl 3:266–73.
42. Scully RE, Sobin LH, Serov SF. *Histological typing of ovarian tumours.* 2nd ed. Berlin ; New York: Springer; 1999. 136 p. (Histological classification of tumours).
43. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992-1999. *Gynecol Oncol.* 2005 May;97(2):519–23.
44. Czernobilsky B, Silverman BB, Mikuta JJ. Endometrioid carcinoma of the ovary. A clinicopathologic study of 75 cases. *Cancer.* 1970 Nov;26(5):1141–52.
45. Anderson MC, Langley FA. Mesonephroid tumours of the ovary. *J Clin Pathol.* 1970 Apr;23(3):210–8.
46. Austin RM, Norris HJ. Malignant Brenner tumor and transitional cell carcinoma of the ovary: a comparison. *Int J Gynecol Pathol Off J Int Soc Gynecol Pathol.* 1987;6(1):29–39.
47. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors: a critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000 May;31(5):539–57.
48. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012 Feb;62(1):10–29.
49. Das PM, Bast RC. Early detection of ovarian cancer. *Biomark Med.* 2008 Jun;2(3):291–303.
50. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1983 Oct 13;309(15):883–7.
51. Jacobs I, Bast RC. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1989 Jan;4(1):1–12.
52. Kirchhoff 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.
53. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* 2006 Jun;19(6):847–53.
54. Iwahori K, Suzuki H, Kishi Y, Fujii Y, Uehara R, Okamoto N, et al. Serum HE4 as a diagnostic and prognostic marker for lung cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2012 Aug;33(4):1141–9.

55. Hertlein L, Stieber P, Kirschenhofer A, Krockner K, Nagel D, Lenhard M, et al. Human epididymis protein 4 (HE4) in benign and malignant diseases. *Clin Chem Lab Med CCLM FESCC*. 2012 Dec;50(12):2181–8.
56. Nagy B, Krasznai ZT, Balla H, Csobán M, Antal-Szalmás P, Hernádi Z, et al. Elevated human epididymis protein 4 concentrations in chronic kidney disease. *Ann Clin Biochem*. 2012 Jul;49(Pt 4):377–80.
57. Schummer M, Ng WV, Bumgarner RE, Nelson PS, Schummer B, Bednarski DW, et al. Comparative hybridization of an array of 21,500 ovarian cDNAs for the discovery of genes overexpressed in ovarian carcinomas. *Gene*. 1999 Oct 1;238(2):375–85.
58. Hough CD, Sherman-Baust CA, Pizer ES, Montz FJ, Im DD, Rosenshein NB, et al. Large-scale serial analysis of gene expression reveals genes differentially expressed in ovarian cancer. *Cancer Res*. 2000 Nov 15;60(22):6281–7.
59. Hellström 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 Jul 1;63(13):3695–700.
60. Hellstrom I, Heagerty PJ, Swisher EM, Liu P, Jaffar J, Agnew K, et al. Detection of the HE4 protein in urine as a biomarker for ovarian neoplasms. *Cancer Lett*. 2010 Oct 1;296(1):43–8.
61. Markman null. The Role of CA-125 in the Management of Ovarian Cancer. *The Oncologist*. 1997;2(1):6–9.
62. Molina R, Auge JM, Escudero JM, Marrades R, Viñolas N, Carcereny E, et al. Mucins CA 125, CA 19.9, CA 15.3 and TAG-72.3 as tumor markers in patients with lung cancer: comparison with CYFRA 21-1, CEA, SCC and NSE. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2008;29(6):371–80.
63. Molina R, Filella X, Bruix J, Mengual P, Bosch J, Calvet X, et al. Cancer antigen 125 in serum and ascitic fluid of patients with liver diseases. *Clin Chem*. 1991 Aug;37(8):1379–83.
64. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner J, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Oct;97(10):922–9.
65. Callen PW. *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 5th ed. Vol. 30. Philadelphia, PA 19103-2899: Saunders Elsevier; 2008. 1239 p.
66. Fruscella E, Testa AC, Ferrandina G, De Smet F, Van Holsbeke C, Scambia G, et al. Ultrasound features of different histopathological subtypes of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005 Nov;26(6):644–50.
67. Valentin L, Callen PW. *Ultrasonod Evaluation of the Adnexa (Ovary and Fallopian Tubes)*. In: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*. 5th ed. Philadelphia, PA 19103-2899: Saunders Elsevier; 2008. p. 968–85.
68. Caspi B, Appelman Z, Rabinerson D, Elchalal U, Zalel Y, Katz Z. Pathognomonic echo patterns of benign cystic teratomas of the ovary: classification, incidence and accuracy rate of sonographic diagnosis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1996 Apr;7(4):275–9.
69. Cohen L, Sabbagha R. Echo patterns of benign cystic teratomas by transvaginal ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1993 Mar 1;3(2):120–3.
70. Kurjak A, Kupesic S. Scoring system for prediction of ovarian endometriosis based on transvaginal color and pulsed Doppler sonography. *Fertil Steril*. 1994 Jul;62(1):81–8.

71. Guerriero S, Mais V, Ajossa S, Paoletti AM, Angiolucci M, Labate F, et al. The role of endovaginal ultrasound in differentiating endometriomas from other ovarian cysts. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 1995;22(1):20–2.
72. Mais V, Guerriero S, Ajossa S, Angiolucci M, Paoletti AM, Melis GB. Transvaginal ultrasonography in the diagnosis of cystic teratoma. *Obstet Gynecol.* 1995 Jan;85(1):48–52.
73. Kupfer MC, Schwimer SR, Lebovic J. Transvaginal sonographic appearance of endometriomata: spectrum of findings. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 1992 Apr;11(4):129–33.
74. Patel MD, Feldstein VA, Chen DC, Lipson SD, Filly RA. Endometriomas: diagnostic performance of US. *Radiology.* 1999 Mar;210(3):739–45.
75. Valentin L. Pattern recognition of pelvic masses by gray-scale ultrasound imaging: the contribution of Doppler ultrasound. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1999 Nov;14(5):338–47.
76. Guerriero S, Mallarini G, Ajossa S, Risalvato A, Satta R, Mais V, et al. Transvaginal ultrasound and computed tomography combined with clinical parameters and CA-125 determinations in the differential diagnosis of persistent ovarian cysts in premenopausal women. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* 1997 May;9(5):339–43.
77. Varras M, Polyzos D, Perouli E, Noti P, Pantazis I, Akrivis C. Tubo-ovarian abscesses: spectrum of sonographic findings with surgical and pathological correlations. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2003;30(2–3):117–21.
78. Korbin CD, Brown DL, Welch WR. Paraovarian cystadenomas and cystadenofibromas: sonographic characteristics in 14 cases. *Radiology.* 1998 Aug;208(2):459–62.
79. Jain KA. Imaging of peritoneal inclusion cysts. *AJR Am J Roentgenol.* 2000 Jun;174(6):1559–63.
80. Kim JS, Lee HJ, Woo SK, Lee TS. Peritoneal inclusion cysts and their relationship to the ovaries: evaluation with sonography. *Radiology.* 1997 Aug;204(2):481–4.
81. Athey PA, Malone RS. Sonography of ovarian fibromas/thecomas. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 1987 Aug;6(8):431–6.
82. Athey PA, Siegel MF. Sonographic features of Brenner tumor of the ovary. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med.* 1987 Jul;6(7):367–72.
83. Buy JN, Ghossain MA, Hugol D, Hassen K, Sciot C, Truc JB, et al. Characterization of adnexal masses: combination of color Doppler and conventional sonography compared with spectral Doppler analysis alone and conventional sonography alone. *AJR Am J Roentgenol.* 1996 Feb;166(2):385–93.
84. Buy JN, Ghossain MA, Sciot C, Bazot M, Guinet C, Prévot S, et al. Epithelial tumors of the ovary: CT findings and correlation with US. *Radiology.* 1991 Mar;178(3):811–8.
85. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest.* 1981 Nov;68(5):1331–7.
86. Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet.* 2014 Jan;124(1):1–5.

87. Ueland FR, DePriest PD, Pavlik EJ, Kryscio RJ, van Nagell JR. Preoperative differentiation of malignant from benign ovarian tumors: the efficacy of morphology indexing and Doppler flow sonography. *Gynecol Oncol*. 2003 Oct;91(1):46–50.
88. Davies AP, Jacobs I, Woolas R, Fish A, Oram D. The adnexal mass: benign or malignant? Evaluation of a risk of malignancy index. *Br J Obstet Gynaecol*. 1993 Oct;100(10):927–31.
89. 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 Sep;203(3):228.e1-6.
90. Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubska L, et al. A novel diagnostic index combining HE4, CA125 and age may improve triage of women with suspected ovarian cancer - An international multicenter study in women with an ovarian mass. *Gynecol Oncol*. 2015 Sep;138(3):640–6.
91. Colombo N, Van Gorp T, Parma G, Amant F, Gatta G, Sessa C, et al. Ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2006 Nov;60(2):159–79.
92. Pal T, Permeth-Wey J, Sellers TA. A review of the clinical relevance of mismatch-repair deficiency in ovarian cancer. *Cancer*. 2008 Aug 15;113(4):733–42.
93. Dunleavy R. Importance of early diagnosis in managing ovarian cancer. *Nurs Times*. 2006 Oct 10;102(41):28–9.
94. 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*. 2008 Feb;108(2):402–8.
95. Montagnana M, Lippi G, Ruzzenente O, Bresciani V, Danese E, Scevarolli S, et al. The utility of serum human epididymis protein 4 (HE4) in patients with a pelvic mass. *J Clin Lab Anal*. 2009;23(5):331–5.
96. Sandhu N, Karlsen MA, Høgdall C, Laursen IA, Christensen IJ, Høgdall EVS. Stability of HE4 and CA125 in blood samples from patients diagnosed with ovarian cancer. *Scand J Clin Lab Invest*. 2014 Sep;74(6):477–84.
97. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Apr;206(4):349.e1-7.
98. Tian Y, Wang C, Cheng L, Zhang A, Liu W, Guo L, et al. Determination of reference intervals of serum levels of human epididymis protein 4 (HE4) in Chinese women. *J Ovarian Res*. 2015;8:72.
99. Gislefoss RE, Langseth H, Bolstad N, Nustad K, Mørkrid L. HE4 as an Early Detection Biomarker of Epithelial Ovarian Cancer: Investigations in Prediagnostic Specimens From the Janus Serumbank. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2015 Nov;25(9):1608–15.
100. Urban N, Thorpe JD, Bergan LA, Forrest RM, Kampani AV, Scholler N, et al. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011 Nov 2;103(21):1630–4.
101. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa J, Molina R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem*. 2011 Nov;57(11):1534–44.

102. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2012 Feb;33(1):141–8.
103. Urban N, Thorpe J, Karlan BY, McIntosh MW, Palomares MR, Daly MB, et al. Interpretation of single and serial measures of HE4 and CA125 in asymptomatic women at high risk for ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2012 Nov;21(11):2087–94.
104. Park Y, Kim Y, Lee EY, Lee J-H, Kim H-S. Reference ranges for HE4 and CA125 in a large Asian population by automated assays and diagnostic performances for ovarian cancer. *Int J Cancer*. 2012 Mar 1;130(5):1136–44.
105. Yang J, Sa M, Huang M, Yang J, Xiang Z, Liu B, et al. The reference intervals for HE4, CA125 and ROMA in healthy female with electrochemiluminescence immunoassay. *Clin Biochem*. 2013 Nov;46(16–17):1705–8.
106. Ferraro S, Borille S, Caruso S, Boggio A, Muzio F, Rizzi A, et al. Body mass index does not influence human epididymis protein 4 concentrations in serum. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Jun 15;446:163–4.
107. Ferraro S, Schiumarini D, Panteghini M. Human epididymis protein 4: factors of variation. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Jan 1;438:171–7.
108. Braga F, Ferraro S, Mozzi R, Panteghini M. The importance of individual biology in the clinical use of serum biomarkers for ovarian cancer. *Clin Chem Lab Med*. 2014 Nov;52(11):1625–31.
109. 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 J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2010 Oct;31(5):411–5.
110. Mckinnon B, Mueller MD, Nirgianakis K, Bersinger NA. Comparison of ovarian cancer markers in endometriosis favours HE4 over CA125. *Mol Med Rep*. 2015 Oct;12(4):5179–84.
111. Yilmaz N, Sahin I, Kilic S, Ozgu E, Gungor T, Bilge U. Assessment of the predictivity of preoperative serum CA 125 in the differential diagnosis of uterine leiomyoma and uterine sarcoma in the Turkish female population. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30(4):412–4.
112. Ghaemmaghami F, Karimi Zarchi M, Hamed B. High levels of CA125 (over 1,000 IU/ml) in patients with gynecologic disease and no malignant conditions: three cases and literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2007 Nov;276(5):559–61.
113. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. 1981 Nov;68(5):1331–7.
114. Alagoz T, Buller RE, Berman M, Anderson B, Manetta A, DiSaia P. What is a normal CA125 level? *Gynecol Oncol*. 1994 Apr;53(1):93–7.
115. Moley KH, Massad LS, Mutch DG. Pelvic inflammatory disease. Correlation of severity with CA-125 levels. *J Reprod Med*. 1996 May;41(5):341–6.
116. Mozas J, Castilla JA, Jimena P, Gil T, Acebal M, Herruzo AJ. Serum CA-125 in the diagnosis of acute pelvic inflammatory disease. *Int J Gynaecol Obstet Off Organ Int Fed Gynaecol Obstet*. 1994 Jan;44(1):53–7.



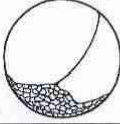
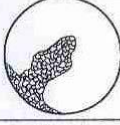
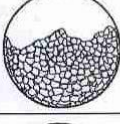
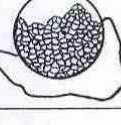
117. Kim JH, Park BR, Yang WJ. Dilution effect of serum CA125 and CA19-9 over a cutoff value, according to obesity. *Int J Biol Markers*. 2015 Mar;30(1):e122-126.
118. Pauler DK, Menon U, McIntosh M, Symecko HL, Skates SJ, Jacobs IJ. Factors influencing serum CA125II levels in healthy postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2001 May;10(5):489–93.
119. Nguyen null, Jacobson null, Patino-Paul null. New reference levels for CA125 in pre- and postmenopausal women. *Prim Care Update ObGyns*. 1998 Jul 1;5(4):157.
120. McLemore MR, Miaskowski C, Lee K, Chen L-M, Aouizerat BE. Differences in the Molecular Species of CA125 Across the Phases of the Menstrual Cycle. *Biol Res Nurs*. 2016 Jan;18(1):23–30.
121. Lehtovirta P, Apter D, Stenman UH. Serum CA 125 levels during the menstrual cycle. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Oct;97(10):930–3.
122. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol*. 2009 Jan;112(1):40–6.
123. Karlsen NS, Karlsen MA, Høgdall CK, Høgdall EVS. HE4 tissue expression and serum HE4 levels in healthy individuals and patients with benign or malignant tumors: a systematic review. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. 2014 Nov;23(11):2285–95.
124. Kappelmayer J, Antal-Szalmás P, Nagy B. Human epididymis protein 4 (HE4) in laboratory medicine and an algorithm in renal disorders. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2015 Jan 1;438:35–42.
125. Holcomb K, Vucetic Z, Miller MC, Knapp RC. Human epididymis protein 4 offers superior specificity in the differentiation of benign and malignant adnexal masses in premenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Oct;205(4):358.e1-6.
126. Ruggeri G, Bandiera E, Zanotti L, Belloli S, Ravaggi A, Romani C, et al. HE4 and epithelial ovarian cancer: comparison and clinical evaluation of two immunoassays and a combination algorithm. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem*. 2011 Jul 15;412(15–16):1447–53.
127. Karlsen MA, Sandhu N, Høgdall C, Christensen IJ, Nedergaard L, Lundvall L, 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 Nov;127(2):379–83.
128. Van Gorp T, Cadron I, Despierre E, Daemen A, Leunen K, Amant F, et al. HE4 and CA125 as a diagnostic test in ovarian cancer: prospective validation of the Risk of Ovarian Malignancy Algorithm. *Br J Cancer*. 2011 Mar 1;104(5):863–70.
129. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GAR, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clin São Paulo Braz*. 2012;67(5):437–41.
130. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med*. 2011 Mar;49(3):521–5.
131. Ortiz-Muñoz B, Aznar-Oroval E, García García A, Covisa Peris A, Perez Ballesteros P, Sanchez Yepes M, et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological

- diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2014 Jul;35(7):7249–58.
132. Montagnana M, Lippi G, Danese E, Franchi M, Guidi GC. Usefulness of serum HE4 in endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009 Aug 4;101(3):548.
 133. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009 Apr 21;100(8):1315–9.
 134. Vasilev SA, Schlaerth JB, Campeau J, Morrow CP. Serum CA 125 levels in preoperative evaluation of pelvic masses. *Obstet Gynecol*. 1988 May;71(5):751–6.
 135. Macedo ACL, da Rosa MI, Lumertz S, Medeiros LR. Accuracy of serum human epididymis protein 4 in ovarian cancer diagnosis: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2014 Sep;24(7):1222–31.
 136. Paik ES, Lee Y-Y, Lee E-J, Choi CH, Kim T-J, Lee J-W, et al. Survival analysis of revised 2013 FIGO staging classification of epithelial ovarian cancer and comparison with previous FIGO staging classification. *Obstet Gynecol Sci*. 2015 Mar;58(2):124–34.
 137. Molina R, Escudero JM, Augé JM, Filella X, Foj L, Torné A, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: comparison with CA 125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med*. 2011 Dec;32(6):1087–95.
 138. Moslehi R, Chu W, Karlan B, Fishman D, Risch H, Fields A, et al. BRCA1 and BRCA2 mutation analysis of 208 Ashkenazi Jewish women with ovarian cancer. *Am J Hum Genet*. 2000 Apr;66(4):1259–72.
 139. Emoto M, Iwasaki H, Mimura K, Kawarabayashi T, Kikuchi M. Differences in the angiogenesis of benign and malignant ovarian tumors, demonstrated by analyses of color Doppler ultrasound, immunohistochemistry, and microvessel density. *Cancer*. 1997 Sep 1;80(5):899–907.
 140. Timor-Tritsch IE, Lerner JP, Monteagudo A, Murphy KE, Heller DS. Transvaginal sonographic markers of tubal inflammatory disease. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. 1998 Jul;12(1):56–66.
 141. Bourne TH, Campbell S, Reynolds KM, Whitehead MI, Hampson J, Royston P, et al. Screening for early familial ovarian cancer with transvaginal ultrasonography and colour blood flow imaging. *BMJ*. 1993 Apr 17;306(6884):1025–9.
 142. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. 1991 Jun;10(6):295–7.
 143. Håkansson F, Høgdall EVS, Nedergaard L, Lundvall L, Engelholm SA, Pedersen AT, et al. Risk of malignancy index used as a diagnostic tool in a tertiary centre for patients with a pelvic mass. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2012 Apr;91(4):496–502.
 144. Tekay A, Jouppila P. Blood flow in benign ovarian tumors and normal ovaries during the follicular phase. *Obstet Gynecol*. 1995 Jul;86(1):55–9.
 145. Tailor A, Jurkovic D, Bourne TH, Natucci M, Collins WP, Campbell S. Comparison of transvaginal color Doppler imaging and color Doppler energy for assessment of intraovarian blood flow. *Obstet Gynecol*. 1998 Apr;91(4):561–7.

146. NIH consensus conference. Ovarian cancer. Screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Development Panel on Ovarian Cancer. *JAMA*. 1995 Feb 8;273(6):491–7.
147. Bourne T, Campbell S, Steer C, Whitehead MI, Collins WP. Transvaginal colour flow imaging: a possible new screening technique for ovarian cancer. *BMJ*. 1989 Dec 2;299(6712):1367–70.
148. Levine D, Feldstein VA, Babcock CJ, Filly RA. Sonography of ovarian masses: poor sensitivity of resistive index for identifying malignant lesions. *AJR Am J Roentgenol*. 1994 Jun;162(6):1355–9.
149. Brown DL, Frates MC, Laing FC, DiSalvo DN, Doubilet PM, Benson CB, et al. Ovarian masses: can benign and malignant lesions be differentiated with color and pulsed Doppler US? *Radiology*. 1994 Feb;190(2):333–6.
150. Ness RB. Endometriosis and ovarian cancer: thoughts on shared pathophysiology. *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Jul;189(1):280–94.
151. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe A-T, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res*. 2009 Feb;35(1):131–8.
152. 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 Apr;66(4):273–81.
153. Romagnolo C, Leon AE, Fabricio ASC, Taborelli M, Polesel J, Del Pup L, et al. HE4, CA125 and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) as diagnostic tools for ovarian cancer in patients with a pelvic mass: An Italian multicenter study. *Gynecol Oncol*. 2016 Jan 19;
154. Earle CC, Schrag D, Neville BA, Yabroff KR, Topor M, Fahey A, et al. Effect of surgeon specialty on processes of care and outcomes for ovarian cancer patients. *J Natl Cancer Inst*. 2006 Feb 1;98(3):172–80.
155. Olaitan A, Weeks J, Mcroft A, Smith J, Howe K, Murdoch J. The surgical management of women with ovarian cancer in the south west of England. *Br J Cancer*. 2001 Dec 14;85(12):1824–30.
156. Partridge EE, Barnes MN. Epithelial ovarian cancer: prevention, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin*. 1999 Oct;49(5):297–320.

10. АНЕКСИ

Анекс 1. Морфолошки индекс по Ueland-у и сар. (87)

MORPHOLOGY INDEX		
	TUMOR VOLUME	TUMOR STRUCTURE
0	<10 cm ³	
1	10-50 cm ³	
2	>50-100 cm ³	
3	>100-200 cm ³	
4	>200-500 cm ³	
5	>500 cm ³	

Анекс 2.

Испратница бр. _____

Датум прегледа: _____

Датум рођења: _____

Висина: _____

Тежина: _____

Body Mass Index: _____

Датум последње менструације: _____

Дужина циклуса и трајање крварења: _____

Менструалан статус: ПРМ ПОМ

Број трудноћа: _____

Број порођаја: _____

Број абортуса: _____

Пушач: ДА НЕ

Лична анамнеза: _____

Фамилијарна анамнеза: _____

Биохемијски тумор маркери:

HE4: _____

CA125: _____

Ултразвучни преглед:

ТУМОР: **лево**

Величина аднексалног тумора представљен у три димензије и изражен у милиметрима (mm): _____

Конзистенција тумора (чврст/течни)

Изглед (хетерогени/хомогени)
Волумен тумора (прорачунат по формули:
 $дужина \times висина \times дебљина \times 0,523$): _____

локуларност (унилокуларна/мутилокуларна)

септум (присутне/одсутне)

дебљина септума изражен у милиметрима (mm): _____

дебљина капсуле изражен у милиметрима (mm): _____

пролиферације (присутне/одсутне)

дијаметар пролиферације изражен у милиметрима (mm): _____

асцит (присутан/одсутан)

“*peritoneal caking*” (присутан/одсутан)

Тип тумора: _____

FIGO класификација: _____

Хистолошки тип: _____

ТУМОР: _____ десно

Величина аднексалног тумора представљен у
три димензије и изражен у милиметрима (mm): _____

Конзистенција тумора (чврст/течни)

Изглед (хетерогени/хомогени)
Волумен тумора (прорачунат по формули:
 $дужина \times висина \times дебљина \times 0,523$): _____

локуларност (унилокуларна/мутилокуларна)

септум (присутне/одсутне)

дебљина септума изражен у милиметрима (mm): _____

дебљина капсуле изражен у милиметрима (mm): _____

пролиферације (присутне/одсутне)

дијаметар пролиферације изражен у милиметрима (mm): _____

асцит (присутан/одсутан)

“*peritoneal caking*” (присутан/одсутан)

Тип тумора: _____

FIGO класификација: _____

Хистолошки тип: _____

МОРФОЛОШКИ ИНДЕКС:

лево

десно

Волумен тумора: _____

Волумен тумора: _____

Структура тумора: _____

Структура тумора: _____

ДОПЛЕР:

лево

десно

PI: _____

PI: _____

RI: _____

RI: _____

Тип протока:

Тип протока:

централни периферни мешани

централни периферни мешани

БИОГРАФИЈА

Тања Николова је рођена 1979. године у Штипу, Република Македонија. Основно и средње образовање је завршила у родном граду. Дипломирала је 2003. године на Медицинском факултету Универзитета Св. Кирил и Методиј у Скопљу са просечном оценом 9,56. На истом Факултету је завршила и постдипломске студије из области Гинекологије и акушерства са просечном оценом 10.00 и одбранила свој магистарски рад 2013. године на тему: Перинеална ултразвучна анализа доњег уринарног тракта код пацијенткиња са уринарном стрес инконтиненцијом и пелвичним пролапсом.

Школске 2010/2011. године уписала је докторске академске студије на Медицинском факултету Универзитета у Нишу и завршила их са просечном оценом 9,94.

Од 2012. године специјалиста је гинекологије и акушерства на Универзитетској клиници за гинекологију и акушерство у Скопљу.

Лидер је на два међународна истраживачка пројекта из области предикције превременог порођаја, једног националног из области дијагностике оваријалног карцинома и учесник међународног пројекта за предикцију оваријалног карцинома.

Аутор и коаутор је седам публикација, од којих у пет часописа са импакт фактором и преко 60 апстраката на националним и међународним конференцијама.

Предавач по позиву на годишњим конференцијама за гинекологију и акушерство у пар европских земљама.

Члан Европске асоцијације за гинеколошку онкологију, Међународне асоцијације за гинеколошку онкологију, Америчког удружења за гинеколошку онкологију, Удружења за гинеколошке инвестиције и Међународног удружења за ултразвук у гинекологији и акушерству.

Члан је и представник за Македонију у Европској мрежи младих гинеколошких онколога.

У току специјализације и после ње остварила је стручне и истраживачке боравке у *Pan Birmingham Cancer Center* у Бирмингему, Велика Британија, Универзитетској болници *Burlo Garofolo* у Трсту, Италија и Светској здравственој организацији у Женеви, Швајцарска.

У два наврата добитник је стипендије Владе Савезне Републике Немачке за изучавање немачког језика и културе. Стипендиста је Министарства за спољашње послове Италије за изучавање италијанског језика и културе, Европске Асоцијације за гинеколошку онкологију, Светске здравствене организације, Истраживачког института *Burlo Garofolo* у Трсту и Сорос фондације.

Активно говори енглески, немачки и италијански, а служи се шпанским.



Универзитет у Нишу

Прилог 4: Изјаве аутора докторских дисертација

Изјава 1.

ИЗЈАВА О АУТОРСТВУ

Изјављујем да је докторска дисертација, под насловом

**ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4 У ПРЕДИКЦИЈИ ОВАРИЈАЛНОГ
КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА ТУМОРОМ ЈАЈНИКА**

која је одбрањена на **Медицинском** факултету Универзитета у Нишу:

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да ову дисертацију, ни у целини, нити у деловима, нисам пријављивао/ла на другим факултетима, нити универзитетима;
- да нисам повредио/ла ауторска права, нити злоупотребио/ла интелектуалну својину других лица.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци, који су у вези са ауторством и добијањем академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада, и то у каталогу Библиотеке, Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Нишу, као и у публикацијама Универзитета у Нишу.

У Нишу, 08.06.2016

Аутор дисертације: Тања Николова

Потпис аутора дисертације:

T. Nikolova

УПУТСТВО ЗА ОБЛИКОВАЊЕ, ОБЈАВЉИВАЊЕ И ДОСТАВЉАЊЕ ДОКТОРСКИХ ДИСЕРТАЦИЈА ЗА ДИГИТАЛНИ РЕПОЗИТОРИЈУМ УНИВЕРЗИТЕТА У НИШУ.



Универзитет у Нишу

Изјава 2.

**ИЗЈАВА О ИСТОВЕТНОСТИ ШТАМПАНОГ И ЕЛЕКТРОНСКОГ ОБЛИКА
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Име и презиме аутора: Тања Николова

Наслов дисертације: ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4 У ПРЕДИКЦИЈИ
ОВАРИЈАЛНОГ КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА
СА ТУМОРОМ ЈАЈНИКА

Ментор: Проф. Др. Радомир Живадиновић

Изјављујем да је штампани облик моје докторске дисертације истоветан електронском облику, који сам предао/ла за уношење у **Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу**.

У Нишу, 08.06.2016

Потпис аутора дисертације:

T. Nikolova

УПУТСТВО ЗА ОБЛИКОВАЊЕ, ОБЈАВЉИВАЊЕ И ДОСТАВЉАЊЕ ДОКТОРСКИХ ДИСЕРТАЦИЈА ЗА ДИГИТАЛНИ РЕПОЗИТОРИЈУМ УНИВЕРЗИТЕТА У НИШУ.



Универзитет у Нишу

Изјава 3:

ИЗЈАВА О КОРИШЋЕЊУ

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Никола Тесла“ да, у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, унесе моју докторску дисертацију, под насловом:

ХУМАНИ ЕПИДИДИМИСНИ ПРОТЕИН 4 У ПРЕДИКЦИЈИ ОВАРИЈАЛНОГ КАРЦИНОМА КОД ПАЦИЈЕНТКИЊА СА ТУМОРОМ ЈАЈНИКА

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском облику, погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију, унету у Дигитални репозиторијум Универзитета у Нишу, могу користити сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons), за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство (CC BY)
2. Ауторство – некомерцијално (CC BY-NC)
- ③ Ауторство – некомерцијално – без прераде (CC BY-NC-ND)
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима (CC BY-NC-SA)
5. Ауторство – без прераде (CC BY-ND)
6. Ауторство – делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да подвучете само једну од шест понуђених лиценци; опис лиценци дат је у наставку текста).

У Нишу, 08.06.2016

Аутор дисертације: Тања Николова

Потпис аутора дисертације:

T. Nikolova

Мојој Софији, најдивнијем детету на свету.

У Нишу, Јун 2016