

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Zoran R. Vilendečić

DIJAGNOSTIČKO TERAPIJSKI ZNAČAJ PREDIKTIVNIH
MODELA U PREOPERATIVNOJ KLASIFIKACIJI
ADNEKSALNIH PROMENA

Doktorska disertacija

Beograd, 2024.

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Zoran R. Vilendečić

DIAGNOSTIC AND THERAPEUTIC VALUE OF
PREDICTIVE MODELS IN PREOPERATIVE
CLASSIFICATION OF ADNEXAL MASSES

Doctoral Disseratation

Belgrade, 2024.

Mentor:

Prof. dr Aleksandar Stefanović, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Beogradu

Članovi komisije:

1. Prof. dr Saša Kadija, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Beogradu
2. Prof. dr Snežana Vidaković, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Beogradu
3. Prof. dr Nenad Šulović, redovni profesor Medicinskog fakulteta na Katedri ginekologije i akušerstva, Univerzitet u Prištini sa sedištem u Kosovskoj Mitrovici

Datum odbrane:

Zahvaljujem se Prof. dr Aleksandru Stefanoviću na podršci i vrednim savetima prilikom oblikovanja i realizacije ove doktorske disertacije. Zahvalnost mentoru dugujem i zbog profesionalnog usmeravanja u oblast ginekologije, ginekološke hirurgije i ginekološke onkologije.

Koleginicama, kolegama i osoblju Prvog hirurškog odeljenja sa kojima saradujem punu deceniju. Posebnu zahvalnost dugujem Prof. dr Snežani Vidaković za prve korake u oblasti ginekološke endoskopije, kao i za stručne savete i pomoć prilikom profesionalnog rada i razvoja. Želeo bih da se zahvalim Doc. dr Ivani Likić Lađević na nesebičnom zalaganju, savetima i pomoći u profesionalnim i životnim izazovima.

Ponosan na svoje korene, zahvaljujem se majci Anđelki, bratu Bojanu i sestri Jeleni. Posebnu zahvalnost izražavam mom ocu, Prof. dr Radetu Vilendečiću, počasnom predsedniku Udruženja ginekologa i opstetričara Republike Srpske, na upornosti i motivaciji da započeto delo završim.

Zahvaljujem se koautorima rada koji je proizašao kao rezultat istraživanja u okviru ove doktorske disertacije:

Prof. dr Aleksandru Stefanoviću i Prof. dr Katarini Stefanović na pomoći u izradi koncepta studije i reviziji rada.

Doc. dr Jeleni Dotlić se zahvaljujem na pomoći u statističkoj analizi i interpretaciji podataka.

Doc. dr Ivani Likić Lađević, Kl. Ass. dr Milošu Radojeviću i Kl. Ass. Stefanu Dugaliću na pomoći prilikom prikupljanja podataka i pregledu objavljene literature.

Zelenim očima i širokom osmehu,

Jovani i Aleksandru

SAŽETAK

CILJEVI RADA: Analiza dijagnostičkih karakteristika ispitivanih prediktivnih modela, utvrđivanje optimalne *cut-off* vrednosti prediktivnih modela u ispitivanoj populaciji i analiza doprinosa biomarkera u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena.

MATERIJAL I METODE: Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija preseka u periodu između januara 2019. i juna 2021. godine. U studiju su uključene pacijentkinje sa barem jednom adneksalnom promenom koja je zahtevala hiruršku procenu na osnovu kliničkih, ultrazvučnih i laboratorijskih nalaza. Dihotomna preoperativna klasifikacija adneksalnih promena je izvedena subjektivnom procenom (SA), modelom jednostavnih pravila dopunjenim subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima (SR+SA), ADNEX, RMI i ROMA modelom. Patohistološki nalazi su smatrani referentnim standardom.

REZULTATI: Prevalencija maligniteta u uzorku je iznosila 29,8% (118/396). Senzitivnost i specifičnost SA je iznosila 88,1% (95% CI: 80,9-93,4) i 92,8% (95% CI: 89,1-95,6). AUC za SA je iznosila 0,928. Senzitivnost i specifičnost SR+SA je iznosila 88,1% (95% CI: 80,9-93,4) i 94,2% (95% CI: 90,8-96,7). AUC za SR+SA je iznosila 0,912. Pri *cut-off* vrednosti od 10%, ADNEX model je ostvario senzitivnost od 92,4% (95% CI 86,0-96,5), dok je specifičnost iznosila 73,0% (95% CI 67,4-78,2). Vrednost AUC je iznosila 0,914. Senzitivnost i specifičnost RMI modela je iznosila 73,7% (95% CI: 64,8-81,4) 85,8% (95% CI: 81,3-89,8). Vrednost AUC za RMI model je iznosila 0,854. Senzitivnost i specifičnost ROMA modela je iznosila 69,5% (95% CI: 60,3-77,6) i 77,7% (95% CI: 72,3-82,5). AUC za ROMA model je iznosila 0,813, pri čemu je vrednost AUC za postmenopauzalnu grupu bila značajno veća u odnosu na premenopauzalnu grupu. Nije uočena razlika u AUC za modele SA, SR+SA i ADNEX, dok je AUC za RMI model bila značajno manja u odnosu na SA, SR+SA i ADNEX model. ROMA model je bolje karakteristike ostvario u postmenopauzalnom uzorku. ADNEX model je najveću preciznost ostvario pri *cut-off* vrednosti od 35% sa senzitivnošću i specifičnošću koje su iznosile 79,7% i 90,6%. *Cut-off* vrednost RMI modela je bila dobro podešena (optimalna *cut-off* vrednost >192). Nije uočena razlika u AUC za model SR+SA u odnosu na novokonstruisani model SR+CA125. Novokonstruisani model SR+ROMA je imao manji AUC u odnosu na SR+SA. Model SA je imao veći AUC u odnosu na nokonstruisane modele SA+CA125 i SA+ROMA.

ZAKLJUČCI: Subjektivna procena, model jednostavnih pravila i ADNEX model predstavljaju pouzdane modele za preoperativnu dihotomnu stratifikaciju adneksalnih promena. Obzirom na izvodljivost i karakteristike, model jednostavnih pravila (SR) je primenjiv u inicijalnoj trijaži pacijentkinja sa dijagnostikovanom adneksalnom promenom. Uočene razlike u performansama ADNEX modela pri različitim *cut-off* vrednostima ukazuju na potrebu validacije ovog modela u različitim kliničkim okruženjima.

KLJUČNE REČI: adneksalna promena, ultrazvuk, prediktivni model, subjektivna procena, CA 125, rak jajnika

NAUČNA OBLAST: Medicina

UŽA NAUČNA OBLAST: Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija

UDK broj:

ABSTRACT

OBJECTIVES: To analyse the diagnostic characteristics of the studied predictive models, to determine the optimal cut-off values of predictive models in the studied population, and to analyse the contribution of biomarkers in the preoperative classification of adnexal masses.

MATERIALS AND METHODS: A prospective observational cross-sectional study was conducted in the period between January 2019 and June 2021. The study included patients with at least one adnexal mass that required surgical evaluation based on clinical, ultrasound, and laboratory findings. Dichotomous preoperative classification of adnexal changes was performed by subjective assessment (SA), simple rules model supplemented by subjective assessment in inconclusive cases (SR+SA), ADNEX, RMI and ROMA model. Postoperatively obtained histological findings were used as a reference.

RESULTS: The prevalence of malignancy in the sample was 29.8% (118/396). The sensitivity and specificity of SA was 88.1% (95%CI: 80.9-93.4) and 92.8% (95% CI: 89.1-95.6). AUC for SA was 0.928. The sensitivity and specificity of SR+SA was 88.1% (95% CI: 80.9-93.4) and 94.2% (95% CI: 90.8-96.7). AUC for SR+SA was 0.912. At a cut-off value of 10%, the ADNEX model achieved a sensitivity of 92.4% (95% CI 86.0-96.5), while the specificity was 73.0% (95% CI 67.4-78, 2). The AUC value was 0.914. The sensitivity and specificity of the RMI model was 73.7% (95% CI: 64.8-81.4) 85.8% (95% CI: 81.3-89.8). The AUC value for the RMI model was 0.854. The sensitivity and specificity of the ROMA model was 69.5% (95% CI: 60.3-77.6) and 77.7% (95% CI: 72.3-82.5). The AUC for the ROMA model was 0.813, where the AUC value for the postmenopausal group was significantly higher compared to the premenopausal group. We observed no difference in AUC for the SA, SR+SA and ADNEX models, while the AUC for the RMI model was significantly lower compared to the SA, SR+SA and ADNEX models. The ROMA model achieved better characteristics in the postmenopausal sample. The ADNEX model achieved the highest precision at a cut-off value of 35% with sensitivity and specificity of 79.7% and 90.6%. The cut-off value of the RMI model was well adjusted (optimal cut-off value >192). No difference in AUC was observed for the SR+SA model compared to the newly constructed SR+CA125 model. The newly constructed SR+ROMA model had a lower AUC compared to SR+SA. The SA model had a higher AUC compared to the unconstrained models SA+CA125 and SA+ROMA.

CONCLUSIONS: Subjective assessment, Simple Rules and the ADNEX model are reliable models for the preoperative dichotomous stratification of adnexal masses. Considering its feasibility and characteristics, the Simple Rules model is suitable for the initial triage of patients with an adnexal mass. Observed differences in the performance of the ADNEX model at different cut-off values indicate the need to validate this model in different clinical settings.

KEYWORDS: adnexal mass, ultrasound, prediction models, subjective assessment, CA 125, ovarian cancer

SCIENTIFIC FIELD: Medicine

SPECIFIC SCIENTIFIC FIELD: Human reproduction, perinatology and neonatology

UDC number:

SADRŽAJ

UVOD	1
1.1 Adneksalne promene.....	1
1.1.1 Neneoplastične adneksalne promene.....	2
1.1.2 Prave neoplazme jajnika.....	7
1.2 Stadiranje maligniteta jajnika.....	18
1.3 Dijagnoza adneksalnih promena	19
1.3.1 Klinička simptomatologija	19
1.3.2 Ginekološki pregled	20
1.3.3 Ultrasonografija	20
1.3.4 Tumorski biomarkeri	23
1.3.5 Prediktivni modeli.....	26
1.4 Postupak kod dijagnostikovane adneksalne promene.....	31
1.4.1 Praćenje adneksalnih promena	31
1.4.2 Hirurški tretman adneksalnih promena	31
1.5 Karakteristike dijagnostičkog testa.....	32
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	34
MATERIJAL I METODE	35
1.6 Tip studije	35
1.7 Kriterijumi za uključivanje u studiju	35
1.8 Kriterijumi za isključivanje iz studije.....	35
1.9 Protokol pregleda ispitanica.....	35
1.9.1 Tehnika pregleda i opis ultrazvučnog nalaza.....	36
1.10 Prediktivni modeli.....	37
1.11 Patohistološki nalazi	38
1.12 Statistička analiza	38
REZULTATI	40
1.13 Kliničke karakteristike ispitivane populacije.....	40
1.14 Histopatološki nalazi u ispitivanoj populaciji.....	41
1.15 Ultrazvučna morfologija adneksalnih promena	44
1.16 Subjektivna procena	46
1.16.1 Nivo sigurnosti subjektivne procene	46
1.17 Prediktivni modeli.....	51
1.17.1 Model jednostavnih pravila (IOTA Simple Rules)	51
1.17.2 ADNEX model.....	52

1.17.3	RMI (Risk of Malignancy Index)	53
1.17.4	ROMA indeks	54
1.18	Lažno negativni i lažno pozitivni nalazi.....	54
1.19	Kombinacije prediktivnih modela.....	57
DISKUSIJA	58
ZAKLJUČCI	68
LITERATURA	70

UVOD

Adneksalne promene predstavljaju čest nalaz u ginekološkoj praksi. Većina promena su dobroćudne prirode i mogu se podeliti na upalne promene, funkcionalne ciste i dobroćudne neoplazije jajnika. Maligniteti jajnika, iako relativno retki, predstavljaju vodeći uzrok smrtnosti od ginekoloških maligniteta. Patogeneza ovarijalnog kancera i faktori rizika nisu do kraja poznati, a često nespecifična klinička slika otežava dijagnozu u ranijim stadijumima bolesti. Niska zastupljenost ranih stadijuma kancera jajnika je posledica nepostojanja metoda za rano otkrivanje, odnosno nepostojanje skrininga, pa su maligniteti jajnika ranog stadijuma povremeno „slučajan nalaz“ pri operativnom lečenju iz različitih indikacija, kao što su akutni abdomen zbog rupture ili torzije adneksalne promene ili operacija zbog drugih hirurških stanja u maloj karlici i abdomenu.

Najvažniji korak u dijagnostici ovarijalnih tumora je diferencijacija na maligne i benigne tumore jajnika. Promene koje su benigne se u značajnom procentu slučajeva mogu pratiti ili lečiti minimalno invazivnim procedurama, dok se promene sumnjive na malignitet optimalno tretiraju u specijalizovanim centrima od strane osoblja koje je obučeno za izvođenje opsežnih hirurških zahvata.

Procena adneksalnih promena se zasniva na ginekološkom i ultrazvučnom pregledu male karlice, a kao dodatne metode se preporučuju tumorski markeri i dopunski imidžing kao što je kompjuterizovana tomografija ili magnetna rezonanca (1).

Ultrazvuk predstavlja inicijalni dijagnostički modalitet, pri čemu kliničar vrši subjektivnu interpretaciju ultrazvučnog nalaza. Smatra se da subjektivna procena iskusnog kliničara predstavlja najbolji pristup, sa senzitivnošću od 93% i specifičnošću od 89% (2–4). Važno je napomenuti da kvalitet interpretacije, time i korelacija sa histološkim nalazom, značajno zavise od iskustva dijagnostičara.

U cilju objektivnije procene ultrazvučnog nalaza i poboljšanju dijagnostičkih performansi ultrazvuka kod manje iskusnih kliničara, u praksu su uvedeni prediktivni modeli koji se baziraju na ultrazvučnim karakteristikama lezije. U prethodnim decenijama je predloženo više desetina različitih modela koji koriste različite kliničke i ultrazvučne varijable ili prediktore, pri čemu je validacija obavljena u različitim populacijama. Prema tome, interpretacija i generalizacija dobijenih rezultata je otežana.

Pored sagledavanja morfoloških karakteristika tumora, komplementaran pristup je određivanje tumorskih markera. Ipak, biološki markeri tumora su brojni i često nespecifični, a ekspresija biomarkera u tumorskom tkivu može imati značajne varijacije. Mogućnost detekcije biomarkera takođe predstavlja značajno ograničenje u kliničkoj praksi.

1.1 Adneksalne promene

Adneksalne promene predstavljaju heterogenu grupu entiteta koji su lokalizovani na jajnicima, jajovodima i okolnom vezivnom tkivu. Promene mogu biti ginekološkog ili neginekološkog porekla, mogu biti benigne i maligne i javljaju se u svim životnim periodima žene. Prema etiopatogenezi mogu se podeliti na neneoplastične (inflamatorne ili funkcionalne) i neoplastične promene. Neoplastične promene se dalje dele na dobroćudne (benigne), granične (border-line) i zloćudne (maligne) promene.

Kliničko znanje o varijantama ovarijalnih neoplazmi, njihovoj makroskopskoj građi i prirodnom toku može omogućiti bolju specifičnu dijagnostiku i bolju korelaciju preoperativnih i postoperativnih nalaza.

U tabeli 1 su predstavljeni ginekološki i neginekološki entiteti koji se mogu prezentovati postojanjem adneksalne promene.

Tabela 1. Diferencijalna dijagnoza adneksalnih promena

Jajnik	Jajovod	Ostale promene ginekološkog porekla	Neginekološke promene
Benigne			
<ul style="list-style-type: none"> • folikularna cista • cista žutog tela • luteom trudnoće • teka-luteinske ciste • policistični jajnici • endometriom • cistadenom • benigni tumori germinativnog epitela • benigni stromalni tumori polne vrpce 	<ul style="list-style-type: none"> • ektopična trudnoća • hidrosalpins 	<ul style="list-style-type: none"> • paraovarijalna cista • paratubalna cista • miom • tuboovarijalni apsces 	<ul style="list-style-type: none"> • apendikularni apsces • apsces divertikuluma creva • pelvični apsces • divertikulum bešike • divertikulum uretera • ektopični bubreg • peritonealna cista • tumori omotača nerva
Border-line ili maligne			
<ul style="list-style-type: none"> • epitelijalni karcinom • epitelijalni borderline tumor • maligni tumori germinativnog epitela • maligni stromalni tumori polne vrpce 	<ul style="list-style-type: none"> • epitelijalni karcinom • serozna tubalna intraepitelijalna neoplazija 	<ul style="list-style-type: none"> • metastatski endometrijalni karcinom • cistadenokarcinom 	<ul style="list-style-type: none"> • neoplazma apendiksa • neoplazma creva • metastatski tumor (dojka, kolon...) • retroperitonealni sarkom

*preuzeto i adaptirano iz članka Rauh-Hain i saradnika (5)

1.1.1 Neneoplastične adneksalne promene

1.1.1.1 Funkcionalne ili fiziološke ciste jajnika

Većina funkcionalnih cisti jajnika nastaje kao posledica poremećaja u oslobađanju gonadotropina hipofize. Ove ciste su često unilokularne i unilateralne, obično su manjih dimenzija i bez većeg kliničkog značaja. Ipak, svaka funkcionalna cista jajnika može biti rana manifestacija benigne ili maligne neoplazije, pa ukoliko perzistira duže od dva do tri meseca, uz normalne menstrualne cikluse, treba je smatrati neoplastičnom (6). U trudnoći, cista žutog tela može biti veća i duže perzistirati, što može dovesti do dijagnostičkih dilema.

Folikularna cista je najčešća pseudotumorska promena jajnika, koja nastaje nakupljanjem bistrog seroznog sadržaja unutar zrelog folikula. Zid ciste je sačinjen od unutrašnjeg sloja granuloza ćelija i spoljašnjeg sloja koga čine ćelije teka interne. Usled

povećanja pritiska u cisti, dolazi do postepene atrofije ćelija, prestaje produkcija estrogena i rast ciste. Zbog produženog dejstva estrogena mogu se javiti menstrualni poremećaji u vidu iregularnih i abnormalnih krvarenja iz uterusa. U periodu od dve do četiri nedelje obično dolazi do spontane regresije nalaza.

Cista žutog tela je posledica krvarenja unutar žutog tela. Ciste su obično veličine do 4 cm, ali nekad mogu dostići dimenzije i do 10 cm. Obično su asimptomatske, ali povremeno može doći do pojave hematoperitoneuma usled rupture ciste, što može zahtevati hiruršku intervenciju. U trudnoći cista žutog tela može duže perzistirati i obično doseže najveću veličinu oko desete nedelje trudnoće, nakon čega sledi postepena regresija nalaza.

Teka luteinske ciste predstavljaju najveće funkcionalne ciste jajnika. Promene su često obostrane i multilokularne, a viđaju se kod hidatidozne mole, horiokarcinoma, stimulacije jajnika u tremanu infertiliteta, kao i ređe kod trudnoće. Smatra se da je u osnovi ovog entiteta hiperstimulacija jajnika velikim količinama horionskog gonadotropina. Uklanjanjem stimulusa (povećane produkcije horionskog gonadotropina) dolazi do postepene rezolucije promena.

Policistični jajnici se opisuju ultrazvučnom slikom periferno raspoređenih antralnih folikula oko ehogene strome jajnika. Od prve definicije iz 1985. godine kojom je policističan jajnik definisan sa više od 10 folikula promera 2 do 9 mm, svim sledećim revizijama broj antralnih folikula potreban za dijagnozu policističnih jajnika je rastao. Poslednji kriterijumi kojima se opisuje morfološka slika policističnih jajnika definišu 20 ili više antralnih folikula i ovarijalni volumen veći od 10 cm³ na jednom ili oba jajnika (7).

Inkluzione ciste jajnika su nefunkcionalne cistične formacije jajnika koje se mogu nalaziti bliže površini jajnika ili dublje u korteksu, veličine su od nekoliko milimetara do nekoliko cm, a smatra se da nastaju invaginacijom površnog epitela jajnika u korteks prilikom ovulacije i kasnije cikatrizacije. U većini slučajeva su multiple i klinički bez značaja.

Ultrazvučna prezentacija funkcionalne ciste zavisi od njene etiologije (Slika 1). Folikularne ciste su obično unilokularne ciste tankih, pravilnih i slabo vaskularizovanih zidova, a ispunjene su anehogenim sadržajem. Ciste žutog tela mogu imati različitu ultrazvučnu prezentaciju, u zavisnosti od trenutka u kome se pregled vrši. Nakon ovulacije dolazi do kolapsa folikula i urastanja krvnih sudova što može dati izgled manje, intenzivno vaskularizovane solidne promene koja je suspektna na malignitet. Ipak, tipično se hemoragična cista žutog tela prezentuje kao unilateralna, unilokularna cista debljih, talasastih i ehogenih zidova (8). Akutna hemoragija unutar novostvorene šupljine je obično ehogena i može imponovati kao solidno tkivo. Kolor mapiranje ukazuje na odsustvo vaskularizacije, ali sa prisutnom intenzivnom pericističnom vaskularizacijom koja se naziva "ring of fire". U daljem toku dolazi do retrakcije koaguluma, te promena ima mešoviti, cistično-solidan izgled, pri čemu je solidna komponenta avaskularna i nepravilnog oblika, često sa konkavitom prema šupljini ciste. Sadržaj hemoragične ciste opisuje kao paučina ili mreža, a koagulumi koji se nalaze unutar ciste se na pritisak sonde pokreću. Ukoliko je došlo do kompletne resorpcije koaguluma, ultrazvučna slika se ne razlikuje u odnosu na folikularne ciste.

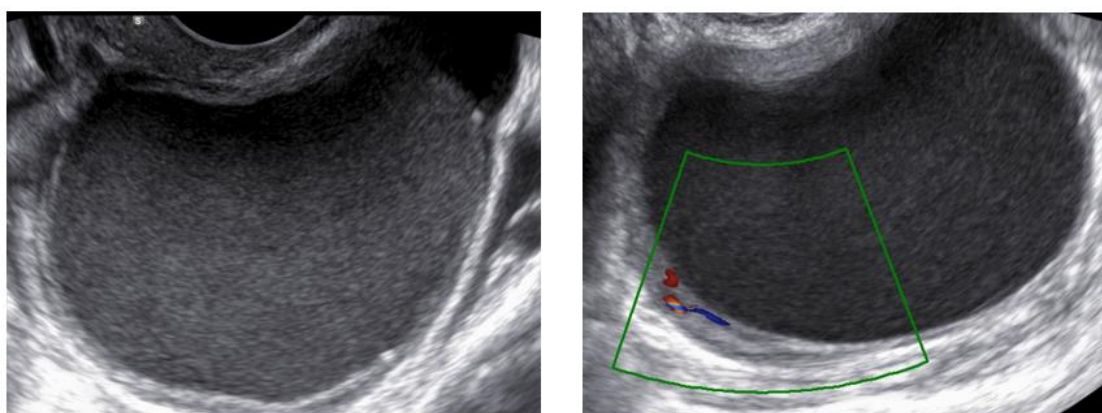
1.1.1.2 Endometrioidna cista

Endometrioidna cista ili endometriom nastaje iz endometrioze jajnika, odnosno iz endometriotičnih žarišta na površini jajnika. Cista je sastavljena od stromalnih i

endometrijalnih žlezdanih elemenata. Pod uticajem polnih hormona dolazi do ciklične deskvamacije funkcionalnog sloja endometrijuma, odnosno do krvarenja u endometriotičnim žarištima, što vodi nakupljanju krvi i formiranju cistične šupljine. Sadržaj vremenom postaje gust, crn i katranast, a ciste se često opisuju kao “čokoladne ciste”. Obično se javljaju u četvrtoj deceniji života, često su obostrane i mogu doseći veličinu preko 10-12 cm. Klinička simptomatologija uključuje bolove u maloj karlici, dispareuniju, dismenoreju i infertilitet. Zbog adhezija sa peritoneumom i okolnim organima retko dolazi do torzije, a akutna prezentacija se viđa u slučaju ruptуре ciste.



Slika 1. Funkcionalne ciste jajnika. *a. folikularna cista – prisutno posteriorno pojačanje ultrazvučnog signala; b. hemoragična cista sa delimičnom retrakcijom koaguluma, c. mesto aktivnog krvarenja kod ruptуре ciste žutog tela*



Slika 2. Tipičan izgled endometrioma sa sadržajem u vidu “brušenog stakla”, deblje, pravilne i vaskularizovane kapsule

U seriji od 713 endometrioma (9), polovina se prezentovala kao dobro definisana unilokularna cista sa ujednačenim unutrašnjim hipoehogenim odjecima opisanim kao “brušeno staklo” (Slika 2). Ciste mogu biti unilokularne ili multilokularne, unilateralne ili bilateralne. Zid ciste je obično deo, pravilan i dobro vaskularizovan sa kolor skorom 2 ili 3. Karakteristika endometrioma mogu biti i ehogene, nepravilne i nevaskularizovane promene koje su ostatci retrahovanog koaguluma. Ukoliko se radi o multilokularnoj cisti, septe se mogu prikazati kao hiperehogene ili anehogene strukture koje su vaskularizovane. Sadržaj cisti može biti različite ehogenosti, a takođe se mogu videti i delovi koji podsećaju na tipične hemoragične ciste sa ugrušcima nepravilnog oblika u lumenu ciste ili lokula (10). Odsustvo pomeranja pelvičnih

organa prilikom laganog pritiska na uterus i jajnike (*sliding sign*) dovodi do pojave bola usled prisustva priraslica i ukazuje na endometriozu (11). Obostrane i fiksirane lezije mogu dati tipičnu ultrazvučnu sliku ("*kissing*" lezije). Bitna stavka u diferencijaciji endometrioma i funkcionalne hemoragične ciste je vreme. Ukoliko se radi o funkcionalnoj cisti, kontrolnim pregledom će se obično uočiti regresija promene, dok u slučaju endometrioma promena perzistira ili minimalno progredira. Endometriozna je povezana sa povišenim rizikom od karcinoma jajnika, posebno sa endometrioidnim i svetlo-čelijskim histološkim tipom, a u manjoj meri i sa seroznim tipom EOK (12).

1.1.1.3 Ostale adneksalne promene ginekološkog porekla

Ektopična trudnoća se može klinički i ultrazvučno prezentovati kao adneksalna promena (Slika 3). Ultrazvučna slika zavisi od lokalizacije i količine prisutnog krvarenja. Najčešća forma, tubarna ektopična trudnoća, se uglavnom prikazuje kao jasno ograničena ekstraovarijalna adneksalna promena. Gestacijski mešak može i ne mora biti vidljiv, ukoliko je vidljiv okružen je debljim hiperehogenim trofoblastnim tkivom. Povremeno se može dijagnostikovati i embrion sa prisutnom srčanom radnjom. Prisutna je intenzivna periferna vaskularizacija ("*ring of fire*"), a žuto telo je u većini slučajeva lokalizovano na ipsilateralnom jajniku (13). Ukoliko je prisutno krvarenje, ceo jajnik i jajovod mogu biti uronjeni u koagulum heterogenih (hipo i hiperehogenih) ultrazvučnih karakteristika. Diferencijacija ovog akutnog stanja u odnosu na rupturiranu cistu žutog tela se zasniva na odsustvu ekstraovarijalne promene i negativnom testu na trudnoću. Sa širom upotrebom biomedicinski potpomognute oplodnje, raste i stopa heterotopičnih trudnoća koje predstavljaju problem u kliničkoj praksi (14).



Slika 3. Ovarijska trudnoća. Solidan, intenzivno vaskularizovan tumor u predelu desnih adneksa promera 64x51 mm, beta hCG 24132 mIJ/mL

Adneksalne promene zapaljenske etiologije se dijagnostikuju uglavnom u reproduktivnom periodu, a klinička simptomatologija i ultrazvučna slika zavise od involviranih struktura. U početnim stadijumima infekcije prisutna je adneksalna osetljivost bez specifičnog ultrazvučnog nalaza. U daljem toku dilatirana tuba je ispunjena gnojem (*pyosalpinx*), a ukoliko upala zahvati jajnik može doći do formiranja tuboovarijalnog apscesa.

Diferencijacija zapaljenskih promena u odnosu na druge entitete se uglavnom zasniva na kliničkoj simptomatologiji i fizikalnom pregledu (15). Ultrazvučno se TOA manifestuje kao unilokularna ili multilokularna promena debelih i intenzivno vaskularizovanih zidova (16). Ciste su obično ispunjene opalescentnim sadržajem, a ponekad je teško razlikovati tubarnu i ovarijalnu komponentu kompleksa. Hidrosalpinks nastaje kao krajnji rezultat hronične infekcije, koja može biti i subklinička. Ultrazvučno se prikazuje kao izdužena, kobasičasta multilokularna promena tankih zidova. Sugestivan ultrazvučni element za ovaj entitet je prisustvo nepotpunih septi.

Tumori jajovoda su retki, najčešće benigni tumori mezenhimnog porekla. Ovi tumori su većinom mali, asimptomatski i uočavaju se uglavnom pri hirurškim operacijama. Prave benigne neoplazme jajovoda epitelnog (polipi, papilomi, adenomi) i mezenhimalnog porekla (fibromi, miomi, lipomi) kao i mešoviti tumori - teratomi su veoma retki. Primarni maligni tumori jajovoda su takođe veoma retki i viđaju se kod postmenopauzalnih pacijentkinja. Adenokarcinom jajovoda se otkriva uglavnom u uznapredovalom stadijumu kada je i prognoza loša.

Benigni tumori jajovoda se ultrazvučno prezentuju kao paraovarijalne strukture uz koje se vizualizuje normalno tkivo jajnika. Ukoliko su solidne, diferencijalno dijagnostički dolaze u obzir tumori materice. Ultrazvučna slika primarnog karcinoma jajovoda je nespecifična. Uočena promena je u dve trećine slučajeva solidna, u 90% slučajeva umereno do intenzivno vaskularizovana (17). Ukoliko je manjih dimenzija, uz promenu se može uočiti i dilatiran jajovod, odnosno hidrosalpinks. U polovini slučajeva zasebno od uočene promene se vizualizuje ceo ili deo jajnika. Ascites je prisutan u 20% slučajeva.

Paraovarijalne i paratubarne ciste čine oko 10-20% svih adneksalnih masa i nastaju iz ostataka embrionalnih elemenata. Iako su uglavnom male, u pojedinim situacijama mogu doseći dimenzije preko 10-15cm. Ukoliko su slobodno pokretne u trbušnoj duplji, mogu dovesti do torzije adneksa.

Ultrazvučno se prikazuju kao ekstraovarijalne, unilokularne ciste, obično tankih i pravilnih zidova. Slabo su vaskularizovane, a retko se unutar paraovarijalne ciste može naći i solidno tkivo (18). Ponekad mogu biti adherentne za jajnik, te se teško razlikuju od egzofitičnih ovarijalnih cisti.

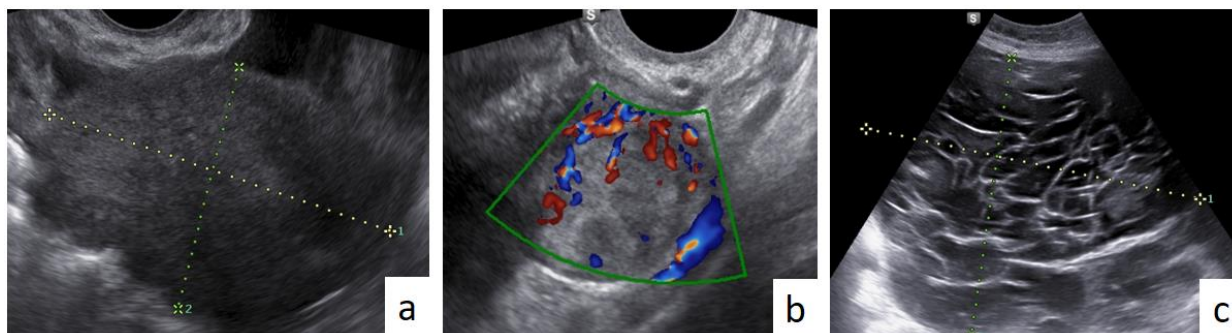
Gonadoblastom je retka neoplazma koja se obično viđa kod pacijentkinja sa gonadalnom disgenezijom i Y hromozomom. Tumor je sastavljen od kombinacije različitih germinativnih ćelija, pa poseduje sposobnost i androgene i estrogene produkcije. Oko 80% pacijentkinja su fenotipski žene i većina je virilizovana. Unutar gonadoblastoma se često nailazi na disgerminom koji veličinom značajno prerasta gonadoblastom.

U čistoj formi gonadoblastom je obično manjih dimenzija i ultrazvučno se prezentuje kao jasno ograničena, hiperehogena promena.

Metastatski tumori jajnika čine oko 5% svih ovarijalnih maligniteta. Ovarijalne metastaze se u nešto više od polovine slučajeva otkrivaju pre primarne lezije, a polovina pacijentkinja je asimptomatska. Najčešće primarne lokalizacije koje daju metastaze u jajnik su dojka, želudac i debelo crevo. Prognoza je u većini slučajeva loša.

Ultrazvučne karakteristike se mogu podeliti u dve grupe, u zavisnosti od porekla primarnog tumora (19). Metastatski tumori dojke, želuca, uterusa i limfom su tipično solidni (kategorija A), dok su metastatski tumori kolona, rektuma, apendiksa i bilijarnog trakta uglavnom multilokularno-solidni ili multilokularni i obično su većih dimenzija (kategorija B).

Tumori obe kategorije su uglavnom bilateralni i umereno do intenzivno vaskularizovani (kolor skor 3-4). Solidni tumori su uglavnom jasno ograničeni i homogeni, dok su multilokularni tumori nejasnih ivica i sačinjeni od brojnih sitnih lokula. Tipična ultrazvučna karakteristika solidnih metastatskih tumora je specifično grananje “glavnog suda” koje podseća na grananje drveta i viđa se u polovini solidnih tumora (19).



Slika 4. Metastatski tumori jajnika. *a. ovarijalna metastaza karcinoma želudca; b. fenomen arborizacije na kolornom dopleru; c. multilokularna metastaza karcinoma apendiksa*

1.1.2 Prave neoplazme jajnika

Neoplazme jajnika predstavljaju prave tumore jajnika. Većina tumora jajnika se, prema anatomskoj strukturi iz koje tumor verovatno potiče, može svrstati u jednu od tri kategorije:

- površinski epitelijalno-stromalni tumori,
- tumori germinativnih ćelija jajnika,
- tumori specijalizovane strome jajnika (“sex-cord” stromalni tumori)

U svakoj grupi se nalaze dalje podgrupe, a u određenom broju slučajeva u istom tumoru se može naći i kombinacija različitih tipova i ovakvi tumori se nazivaju mešoviti tumori. U tabeli 2. je prikazana klasifikacija tumora jajnika prema histološkom tipu.

1.1.2.1 Površinski epitelijalno-stromalni tumori

Površni epitel jajnika je histološki sličan mezotelu, odnosno epitelu koji oblaže unutrašnjost karlice i abdominalne šupljine. Zajedničkim poreklom površnog epitela jajnika i mezotela iz primitivnog celomskog epitela se mogu objasniti sličnosti ovog tipa ovarijalnih tumora sa epitelijalnim tumorima koji nastaju sa drugih mesta u karlici i abdomenu (20).

Tumori se klasifikuju kao benigni, border-line ukoliko imaju izraženu ćelijsku proliferaciju, ali bez invazivnog rasta i kao maligni ukoliko imaju izraženu ćelijsku proliferaciju i invazivnost. Ova grupa tumora čini oko 60% svih ovarijalnih tumora i oko 90% malignih ovarijalnih tumora. Uglavnom se viđaju kod žena srednjeg i starijeg životnog doba.

U ovoj grupi se nalazi pet glavnih podtipova, i to: serozni, mucinozni, endometrioidni, svetlo-ćelijski (*clear-cell*) i tumori prelaznog (tranzicionalnog) epitela ili Brennerovi tumori. Visoko maligni epitelijalno-stromalni tumori su označeni kao nediferentovani tumori.

Serozni i mucinozni tumori drugih lokalizacija u karlici i abdomenu dele brojne sličnosti sa seroznim i mucinoznim tumorima jajnika. Ukoliko koincidiraju, teško je reći da li ekstraovarijalna lokalizacija predstavlja metastatsku promenu ili se radi o *de novo* promeni. Prema konvenciji, kada jajnici deluju incidentalno involvirani i ne čini se da su mesto primarne lokalizacije, tumor se naziva ekstraovarijalni peritonealni karcinom. U tabeli 2. predstavljena je histološka klasifikacija tumora jajnika.

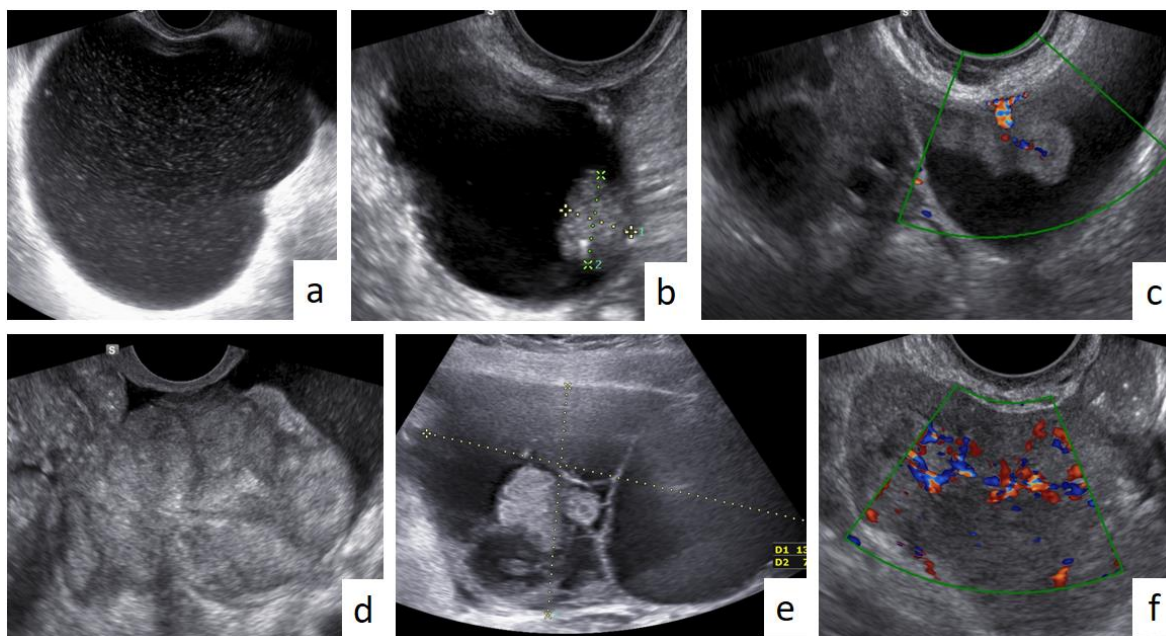
Tabela 2. Histološka klasifikacija tumora jajnika

Površinski epitelijalno-stromalni tumori	
• Serozni tumori	benigni, border-line i maligni
• Mucinozni tumori, endocervikalnog i intestinalnog tipa	benigni, border-line i maligni
• Endometrioidni tumori	benigni, border-line, maligni, epitelijalno-stromalni i stromalni
• Clear cell tumori	benigni, border-line i maligni
• Tumori prelaznog (tranzicionalnog) epitela	Brenner-ov tumor, Brenner-ov border-line tumor, maligni Brenner-ov tumor, karcinom prelaznog epitela (ne-Brenner-ov tip)
• Tumori skvamoznih ćelija	
• Mešoviti epitelijalni tumori	benigni, border-line i maligni
• Nediferentovani karcinom	
Tumori germinativnih ćelija jajnika	
• Disgerminom	varijanta sa ćelijama sinciciotrofoblasta
• Yolk sac tumor (tumori endodermalnog sinusa)	polivezikularni vitelinski tumor, hepatoidni, glandularni tumor
• Embrionalni karcinom	
• Poliembriom	
• Horiokarcinom	
• Teratomi	nezreli, zreli, monodermalni, mešoviti
Tumori specijalizovane strome jajnika (sex-cord stromalni tumori)	
• Granuloza-stromalni ćelijski tumori	granuloza ćelijski tumori, grupa tekoma i fibroma
• Sertoli-stromalni ćelijski tumori, androblastomi	dobro diferentovani, Sertoli-Leydig ćelijski tumor umerene diferencijacije, Sertoli-Leydig ćelijski tumor loše diferencijacije (sarkomatoidni), retiformni
• Tumor polne vrpce sa anularnim tubulima	
• Ginandroblastom	
• Neklasifikovani	
• Steroidni (lipidni) ćelijski tumori	stromalni luteom, Leydig ćelijski tumor, neklasifikovani
Ostali tumori jajnika	
Gonadoblastom	
Tumori germinativnih ćelija, polne vrpce i strome jajnika koji se ne mogu svrstati u gonadoblastome	
Rete ovarii tumor	
Mezotelijalni tumori	
Tumori nejasnog porekla	
Gestacijska trofoblastna oboljenja	
Tumori mekog tkiva koji nisu specifični za jajnik	
Maligni limfomi, leukemije i plazmacitomi	
Neklasifikovani tumori	

* preuzeto i modifikovano iz Chen i saradnici, 2003 (20)

1.1.2.1.1 Serozni tumori

Serozni tumori su sačinjeni od ćelija koje podsećaju na ćelije koje oblažu unutrašnjost jajovoda. *Benigni serozni tumori* su uglavnom unilokularne ciste tankog zida koje su ispunjene prozirnom tečnošću. Unutrašnjost cisti je obično pravilna, ali ponekad mogu sadržati pojedinačnu zaravnjenu papilarnu projekciju. U oko 20% pacijentkinja promene su bilateralne. *Serozni BOT* ima više finih papilarnih projekcija koje se ponekad mogu nalaziti i na površini jajnika. U oko 40% pacijentkinja slične tumorske promene se mogu naći na površini drugih karličnih i abdominalnih organa (implanti). U većini slučajeva ove tumorske promene ne progrediraju, ali povremeno mogu pokazati karakteristike invazivnosti. Serozni BOT čine 10-15% svih seroznih tumora jajnika, pri čemu je jedna trećina ovih tumora bilateralna. Većina *malignih seroznih tumora* je barem delom cistična, pri čemu obično sadrže brojne cistične subjedinice ili lokule, kao i solidna polja. Papilarne projekcije se nalaze u unutrašnjosti lokula, ali se mogu naći i na površini jajnika. Dve trećine malignih seroznih tumora su bilateralni i uglavnom se javljaju u postmenopauzalnom periodu.



Slika 5. Serozni epitelijalno-stromalni tumori. *a. serozni cistadenom, b. papilarna projekcija u seroznom border-line tumoru, c. vaskularizacija papilarne projekcije u seroznom border-line tumoru egzofitičnog rasta, d. nepravilne lobulirane konture solidnog seroznog adenokarcinoma visokog gradusa, e. multilokularno-solidni serozni adenokarcinom jajnika visokog gradusa, f. intenzivna vaskularizacija seroznog adenokarcinoma (kolor skor 4)*

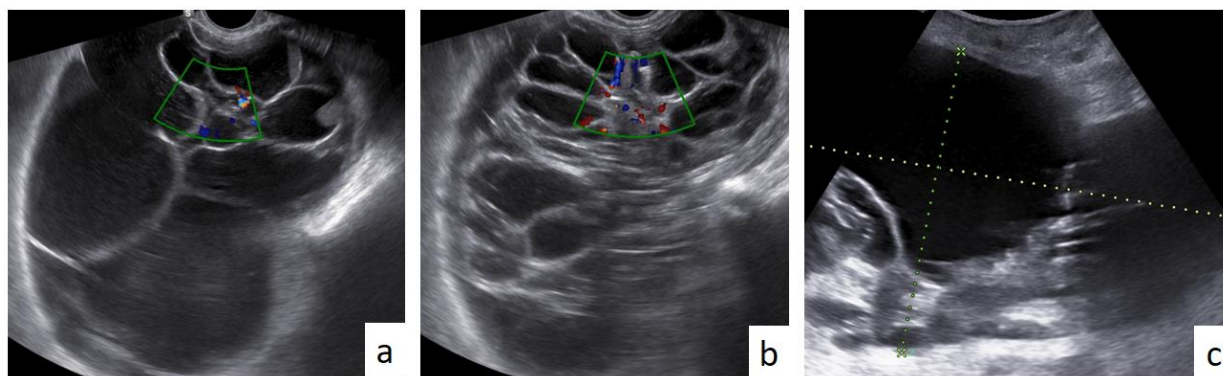
Ultrazvučno se tumori prezentuju kao unilokularni ili multilokularni, pri čemu su benigne ciste obično unilokularne ili imaju manje lokula. Obostrane promene su češće kod malignih tumora. Septe su retke, kod benignih tumora su obično glatke i tanke, dok su kod malignih tumora deblje i nepravilne. Količina solidnog tkiva zavisi od tipa promene, kod benignih se viđaju pojedinačne papilarne projekcije, koje su kod seroznog BOT češće, a kod seroznog malignog tumora solidno tkivo može konfluirati stvarajući veći deo solidnog tkiva nepravilnog oblika (Slika 5). Unutar malignog tumora mogu se videti ehogene promene koje ukazuju na mikrokalifikacije, kao i nehomogenost solidnog tkiva koje je posledica hemoragije ili nekroze. Tečnost u benignoj cisti je tipično anehogena, ali može pokazati i fine unutrašnje

odjeke, što je češće kod BOT i malignih seroznih tumora. Na dopleru, benigne promene pokazuju minimalan protok u septama i zidu cisti, dok je vaskularizacija maligniteta kako u zidu ciste, tako i u papilama naglašena. U slučaju maligniteta može biti prisutan ascites.

1.1.2.1.2 Mucinozni tumori

Mucinozni tumori su epitelijalni ovarijalni tumori sačinjeni od ćelija koje liče na endocervikalni ili intestinalni epitel. *Benigni mucinozni tumori* su multilokularne ciste koje su ispunjene gušćom, neprozirnom, sluzavom tečnošću. Čine jednu četvrtinu svih benignih ovarijalnih neoplazmi i retko su bilateralni. *Mucinozni BOT* su makroskopski slični benignim tumorima, ali imaju solidna polja i papile koje se projektuju u šupljine lokula. Oko 40% mucinoznih BOT endocervikalnog tipa su bilateralni, dok je manje od 10% mucinoznih BOT intestinalnog tipa bilateralno. BOT endocervikalnog tipa može biti udružen sa tumorskim implantima na drugim lokalizacijama, dok BOT intestinalnog tipa može biti udružen sa *pseudomyxoma peritonei*. Pseudomyxoma peritonei je histološki benigna, a biološki maligna komplikacija mucinoznog cistadenoma koja se javlja u 2 - 5% slučajeva. Entitet nastaje prsnućem mucinoznog cistadenoma sa razlivanjem mucinoznog sadržaja po abdomenu, dolazi do implantacije epitelnih ćelija po trbušnoj duplji, što u daljem toku dovodi do produkcije želatinoznog sadržaja. Ove tumorske mase dovode do hronične upale peritoneuma, nastaju mehaničke smetnje uz uvećanje abdomena. *Maligni mucinozni tumori* obično imaju više papilarnih projekcija u odnosu na mucinozni BOT, veće solidne komponente i veća polja nekroze i hemoragije. Maligni mucinozni tumori čine 5-10% svih maligniteta jajnika, a do 20% ovih tumora su bilateralni.

Ultrazvučno su mucinozne ciste tipično multilokularne (Slika 6), ali mogu biti i unilokularne i često dosežu velike dimenzije. Retko su bilateralne. Septe su obično ravne i ehogene, a sadržaj lokula varira u ehogenosti, od anehogenih do lokula ispunjenih različitom količinom unutrašnjih odjeka. Mucinozni BOT obično pokazuje grupu sitnih lokula (često lokalizovanih u nekom delu tumora), pri čemu ovi lokuli ponekad mogu biti gusto zbijeni odajući utisak solidnog tkiva sa sitnim lokulima. Solidno tkivo je prisutno kod malignih mucinoznih tumora. Kolornim doplerom se protok može vizualizovati u septama i zidovima cisti. Kod graničnih tumora, područje sa usko upakovanim cistama pokazuju vaskularnost. Maligni tumori su obično dobro vaskularizovani, posebno u solidnim komponentama tumora. Ukoliko je prisutan ascites, obično je tečnost gušće konzistencije.



Slika 6. Mucinozni epitelijalno-stromalni tumori. a. multilokularni mucinozni cistadenom, b. multilokularni mucinozni BOT, c. mucinozni cistadenokarcinom

1.1.2.1.3 Endometrioidni tumori

Endometrioidni tumori su epitelijalni ovarijalni tumori koji su sačinjeni od ćelija koje morfološki i funkcionalno liče na ćelije endometrijuma. Pod uticajem polnih hormona dolazi do odbacivanja funkcionalnog sloja i krvarenja, što dovodi do formiranja cisti ispunjenih hemoragičnim sadržajem. *Benigni* i *endometrioidni BOT tumori* su predominantno unilateralni, cistični i mogu imati papilarne projekcije. *Maligni endometrioidni tumori* mogu biti cistični ili predominantno solidni. Ovi tumori, koji čine drugu grupu ovarijalnih maligniteta prema učestalosti čine 80% svih endometriodinih tumora i 10-25% svih ovarijalnih malignih neoplazmi, do jedne trećine su bilateralni. Većina malignih tumora su ograničeni na jajnik i okolne pelvične strukture, 20-25% su udruženi sa endometrijalnim karcinomom, koji se uglavnom smatra nezavisnim primarnim tumorom. Prognoza endometrioidnih tumora je bolja u odnosu na serozne i mucinozne ovarijalne malignitete.

Uglavnom se prezentuju kao cistične mase koje sadrže papilarne projekcije, iako povremeno mogu biti predominantno solidne strukture (slika 7).



Slika 7. Endometrioidni tumori. *a. endometrioidni BOT koji se prezentovao kao unilokularna cista pravilne kapsule, b. endometrioidni cistadenokarcinom u vidu multilokularno-solidne promene, c. clear-cell cistadenokarcinom u vidu multilokularno-solidne promene*

1.1.2.1.4 Svetloćelijski tumori

Svetloćelijski (*clear-cell*) tumor ima kompleksan histološki izgled i sačinjen je od svetlih ćelija bogatih glikogenom i od ćelija u vidu eksera ili zakivka (*hobnail cells*). Većina tumora su maligni, biološki su agresivni i praćeni lošom prognozom. Mogu se naći u okviru endometrioma.

Ultrazvučni izgled ovih tumora nije specifičan i prezentuju se u vidu kompleksnih, predominantno cističnih masa.

1.1.2.1.5 Tumori tranzicionalnog epitela

Tumori tranzicionalnog epitela ili Brenner-ovi tumori su sačinjeni od ćelija koje liče na epitel koji oblaže unutrašnjost mokraćne bešike (urotelijum). Smatra se da ovaj tip tumora nastaje metaplazijom površnog epitela jajnika. Većina benignih Brenner tumora su mali, unilateralni i asimptomatski tumori koji se incidentalno otkrivaju. Često se dijagnostikuju unutar većeg seroznog ili mucinoznog cistadenoma.

Nešto više od polovine ovih tumora sadrži solidne komponente, preko 80% je bez vaskularizacije ili je ona minimalna (kolor skor 1-2). U više od polovine slučajeva su prisutne kalcifikacije i akustičke senke (21).

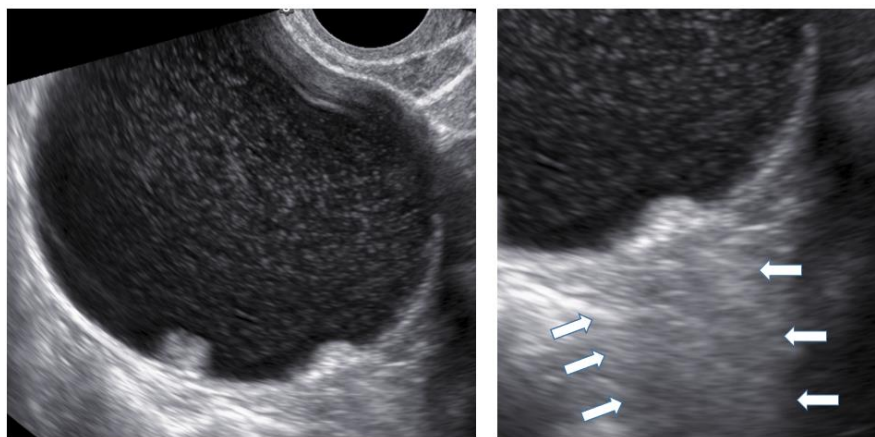
Kod malignih varijanti razlikujemo BOT i maligni tumor prelaznog epitela, a ukoliko se unutar ovakvih tumora nađu i benigne tranzicionalne ćelije govorimo o BOT i malignom Brenner-ovom tumoru.

Ultrazvučna slika ovih entiteta nije specifična i slična je drugim ovarijalnim malignitetima. Opisuju se kao veće cistične mase sa papilarnim i polipoidnim projekcijama u lumenu ciste (22).

1.1.2.1.6 Cistadenofibrom

Cistadenofibrom je retka benigna neoplazija jajnika koja se sastoji od epitelijalne i fibrozne stromalne komponente. Tumori su uglavnom unilateralni, cistični, a septacije su prisutne u trećini slučajeva.

Papilarne projekcije ili solidni noduli su prisutni u 56,5% slučajeva, dok je vaskularizacija prisutna u gotovo polovini slučajeva (23). Multipli, serozni lokuli često rastu egzofitično i daju tumoru iregularne konture što, uz često prisutan ascites, otežava preoperativnu karakterizaciju ovih lezija. Karakteristika koja može pomoći u diferencijalnoj dijagnostici je prisustvo solidnog nodula iza koga se uočava akustička senka (*shadow sign*) (24) (Slika 8).



Slika 8. Serozni cistadenofibrom sa diskretnim znakom senke (*shadow sign*)

1.1.2.1.7 Nediferentovani i neklasifikovani karcinomi

Nediferentovani i neklasifikovani karcinomi su sačinjeni od ćelija koje pokazuju visoko maligne karakteristike uključujući visok nuklearni gradus i odsustvo ćelijske diferencijacije. Čine oko 5% svih ovarijalnih maligniteta, polovina su bilateralni i tri četvrtine ovih tumora se dijagnostikuje u uznapreovalom stadijumu. U ovoj grupi se nalazi i karcinosarkom koji sadrži

visoko agresivne maligne epitelijalne i mezenhimne elemente. Čini manje od 1% svih ovarijalnih kancera i ima lošiju prognozu u odnosu na serozne karcinome visokog gradusa.

1.1.2.2 Tumori germinativnih ćelija jajnika

Tumori germinativnih ćelija vode poreklo od primordijalnih germinativnih ćelija. i čine oko 20% svih tumora jajnika. Uglavnom u viđaju u adolescenciji i u mlađem adultnom dobu i u jednoj trećini slučajeva u mlađem životnom dobu su maligni. U odraslom životnom dobu tumori germinativnih ćelija su uglavnom benigni, pri čemu je najčešći zreli teratom, odnosno dermoidna cista.

1.1.2.2.1 Teratom

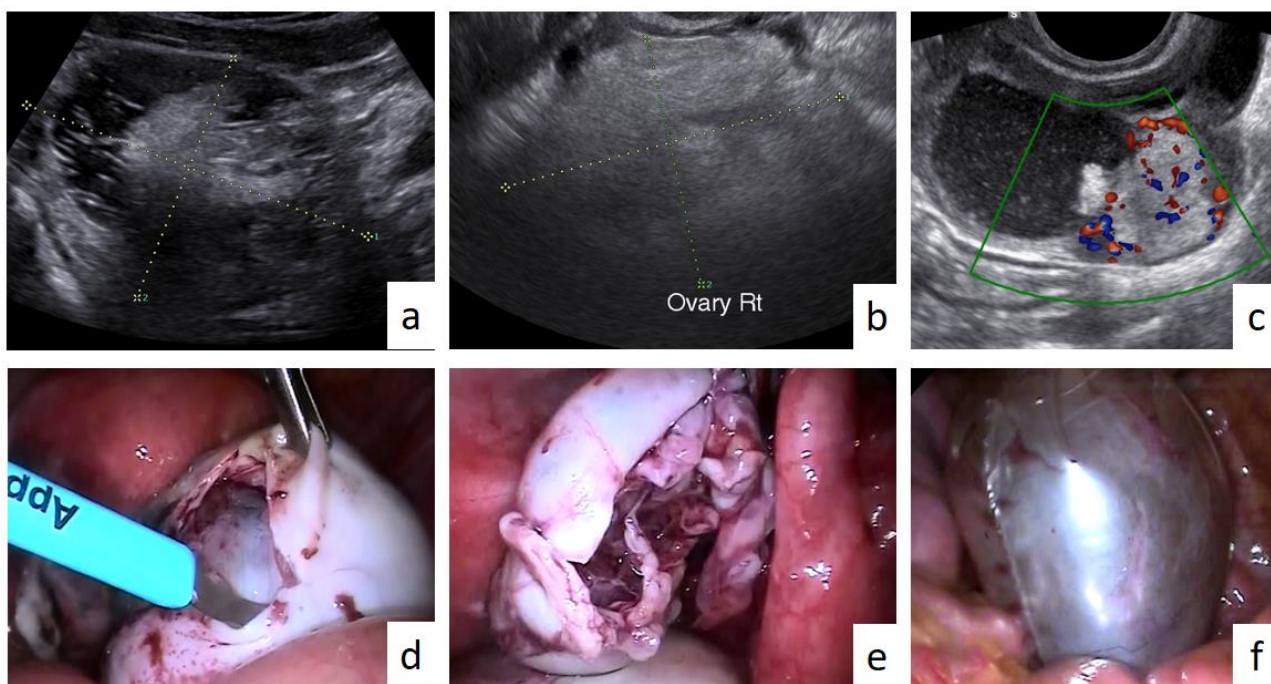
Ove tumore formiraju ćelije izvedene iz tri primitivna embrionalna sloja (ektoderm, mezoderm i endoderm). Uglavnom se viđaju u dečijem uzrastu i tokom reproduktivnog perioda. Dele se na zrele (benigni ili maligni) i nezrele teratome. Teratomi formirani pretežno od endodermalnih ili ektodermalnih elemenata nazivaju se monodermalnim ili specijalizovanim teratomima. Većinu teratoma čine tumori u kojima preovlađuju ektodermalni elementi i ove ciste se nazivaju dermoidne ciste. Dermoidne ciste obično imaju jednu šupljinu ispunjenu lojnim materijalom, a mogu sadržati fokalnu unutrašnju izbočinu sastavljenu od kose, zuba, kostiju i/ili hrskavice.

Dermoidne ciste mogu imati različite sonomorfološke karakteristike, ali bez obzira na to pozitivna prediktivna vrednost ultrazvučne dijagnostike je visoka i iznosi preko 80% (25,26). Promene su unilateralne u 85-90% slučajeva i uglavnom su unilokularne. Opisuju se kao kompleksne ciste mešovitog hipoehogenog i hiperehogenog sadržaja. Često je prisutna značajna atenuacija ultrazvučnih talasa, te je samo proksimalni deo ciste vidljiv transvaginalnom sonografijom, dok se distalni deo ciste ne razlikuje od creva. Ova karakteristika dermoidne ciste se opisuje kao "vrh ledenog brega" i često je pregled potrebno upotpuniti transabdominalnom sonografijom kako bi se stekao uvid u veličinu promene. Unutar ciste se često vide nasumični linearni i tačkasti odjeci usled prisustva kose u cisti (Slika 9). Ehogeni, nejasno ograničeni nodus varijabilne veličine (ehogena bela kugla) može se naslanjati na nodul solidnog tkiva koji se naziva Rokitanski protuberancija, a ehogenost u njemu je posledica visokog sadržaja lipida. Mali dermoidi se mogu prikazati kao jasno ograničena, ehogena promena unutar jajnika. Kalcifikacije se sreću kod prisustva kostiju ili zuba i nisu specifične za dermoidnu cistu. Kapsula ciste je obično nešto deblja i minimalno vaskularizovana.

Struma jajnika je vrsta cističnog teratoma, čija se spoljašnost ne razlikuje od dermoidne ciste, a unutrašnjost je ispunjena dobro diferentovanim tiroidnim tkivom. Tumor je obično unilateralan, najčešće se javlja u generativnoj dobi, a može uzrokovati simptome hipertireoze koji se povlače nakon odstranjenja tumora. Ultrazvučna slika je nespecifična, prezentuje se solidnim, dobro vaskularizovanim tumorom koji je visoko suspektan na malignitet (27).

Maligna alteracija zrelog cističnog teratoma je retka i sreće se u 1-2% slučajeva i u tim slučajevima se najčešće dijagnostikuje skvamocelularni karcinom. Druge maligne forme

teratoma su karcinoid, karcinom tiroidne žlezde, karcinom bazalnih ćelija, adenokarcinom creva, melanom, leiomiosarkom i hondrosarkom. U slučaju maligne alteracije najbolju prognozu ima tumor ograničen na jajnik, dok je u ostalim slučajevima prognoza uglavnom loša.



Slika 9. Zreli teratom. a. tipičan izled dermoidne ciste, b. modernalni zreli teratom sa predominacijom neuralnog tkiva, c. dermoidna cista sa intenzivno vaskularizovanim solidnim tkivom strume ovarijuma, d. laparoscopska enukleacija dermoidne ciste, e. izled jajnika po završenoj cistektomiji, f. evakuacija ciste u endoskopskoj kesici bez rasipanja sadržaja u trbušnu duplju

1.1.2.2.2 Disgerminom

Disgerminomi su najčešći maligni tumori germinativnih ćelija i uglavnom se sreću u adolescenciji i ranom adultnom periodu. Tumori su obično čvrsti, beličasti i uglavnom su jednostrani, a histološki su sačinjeni od nediferentovanih germinativnih ćelija i identični su seminomima testisa.

Ultrazvučno se disgerminom prezentuje kao jasno ograničena solidna promena. Spoljašnja kontura je obično lobulirana sa prisutnim fibrovaskularnim septama, pri čemu lobuli mogu pokazivati različitu ehogenost. Promene su u 50% slučajeva intenzivno vaskularizovane (28).

1.1.2.2.3 Embrionalni karcinom

Embrionalni karcinom predstavlja najmanje diferentovan tip tumora germinativnih ćelija koji se javlja prvenstveno kod dece i mlađih odraslih osoba. Mogu se javiti u kombinaciji sa drugim tumorima, najčešće sa tumorima žumančane kese. Embrionalni karcinomi su unilateralni, veliki, pretežno čvrsti tumori šarolikog izgleda, a zahvatanje suprotnog jajnika se obično smatra manifestacijom metastatskog širenja. Tumori mogu proizvoditi alfa-fetoprotein

ili humani horionski gonadotropin što može dovesti do prevremenog puberteta i abnormalnog krvarenja iz materice.

Ultrazvučna slika nije specifična i uglavnom se prezentuju kao veliki, solidni i intenzivno vaskularizovani tumori (29).

1.1.2.2.4 Tumori žumančane kese

Tumori žumančane kese (endodermalni sinus tumori) nastaju iz nediferentovanih i multipotentnih ćelija embrionalnog karcinoma koje se diferentuju u pravcu žumančane kese. Uglavnom se javljaju u drugoj i trećoj deceniji života, biološki su veoma agresivni, vrše invaziju okolnih struktura i pokazuju ekstenzivno širenje unutar trbušne duplje. Većina ovih tumora su jednostrani i većih dimenzija, a zahvatanje suprotnog jajnika se smatra manifestacijom metastatskog širenja.

Većina malignih tumora žumančane kese su unilateralni, veliki, multilokularno-solidni ili solidni tumori, intenzivno vaskularizovani (kolor skor 3-4) (30).

1.1.2.2.5 Horiokarcinom

Horiokarcinom je tumor germinativnih ćelija formiran od trofoblastnih ćelijskih elemenata. Velika većina primarnih horiokarcinoma jajnika nije povezana sa trudnoćom (negestacijski), iako se mogu dijagnostikovati i nakon trudnoće. Primarni horiokarcinomi jajnika se javljaju kod dece i mlađih odraslih osoba. Lučenje humanog horionskog gonadotropina može izazvati prerani pubertet i abnormalno krvarenje iz materice, a nivoi ovog hormona u serumu mogu se koristiti kao tumor marker. Horiokarcinomi su retki, visoko maligni i lokalno invazivni, ekstenzivno se šire po trbušnoj duplji i rano daju metastaze.

Ultrazvučna slika nije specifična, prezentuju se kao unilateralni, veliki, solidni i intenzivno vaskularizovani tumori, a u manjem broju slučajeva prisutan je i ascites (29).

1.1.2.2.6 Nezreli teratom

Nezreli teratom (maligni teratom, teratoblastom) sadrži primitivne, nezrele, ili embrionalne strukture pored dobro razvijenih odnosno zrelih tkiva. Čine oko 1% svih teratoma i uglavnom se viđaju u prve dve decenije života. Biološki su agresivni, brzo rastu, šire se implantacijom kroz peritonealnu šupljinu, metastaziraju prvenstveno limfogeno i dijagnostikuju se uglavnom u uznapredovalom stadijumu.

Nezreli teratomi se ultrazvučno prezentuju kao unilateralne, velike cistično-solidne mase. Za razliku od zrelih teratoma kod kojih su kalcifikacije locirane u predelu Rokitanski nodula u nezrelom teratomu su obično difuzne. Solidne promene ne pokazuju akustičke senke, a vaskularizacija tumora je odsutna ili minimalna (26).

1.1.2.3 Tumori specijalizovane strome jajnika

U ovoj kategoriji se nalaze neoplazije koje se razvijaju iz polne vrpce (granuloza ćelijski tumor, Sertoli ćelijski tumor), ćelija strome jajnika (fibrom, tekom, Leydig ćelijski tumor), ili iz oba elementa (Sertoli-Leydig ćelijski tumor). Čine oko 10% svih tumora jajnika i često su hormonski aktivni. Klinička manifestacija nije uvek u skladu sa tipom ćelija prisutnih u tumorskom tkivu, jer ono zadržava multipotentnost u svojoj embrionalnoj diferencijaciji i poseduje mogućnost produkcije estrogena, progesterona i androgena u zavisnosti od enzimske aktivnosti. Histopatološka diferencijacija je važnija zbog potencijalne malignosti hormonski aktivnog tumora nego radi precizne diferencijacije tipa prisutnih ćelija

1.1.2.3.1 Granuloza ćelijski tumor

Granuloza ćelijski tumori su retke neoplazme polne vrpce koji nastaju od ćelija koje okružuju germinativne ćelije u folikulima jajnika. Dva osnovna tipa granuloza ćelijskih tumora su adultni tip koji se uglavnom viđa kod osoba srednjeg i starijeg životnog doba i juvenilni tip koji se viđa kod dece i mlađih osoba. Tumori su uglavnom unilateralni i povezani sa hiperestrogenim manifestacijama u smislu endometrijalne patologije. Juvenilni tip može dovesti do prevremenog puberteta. Većina ovih tumora se smatra malignitetima, ali niskog malignog potencija.

Sonografski se granuloza ćelijski tumori često prikazuju kao veliki multilokularno-solidni tumori sa brojnim lokulima ili kao čisto solidan tumor heterogene ehogenosti (31). Hemoragične komponente su često prisutne, a tumor je obično umereno do intenzivno vaskularizovan.

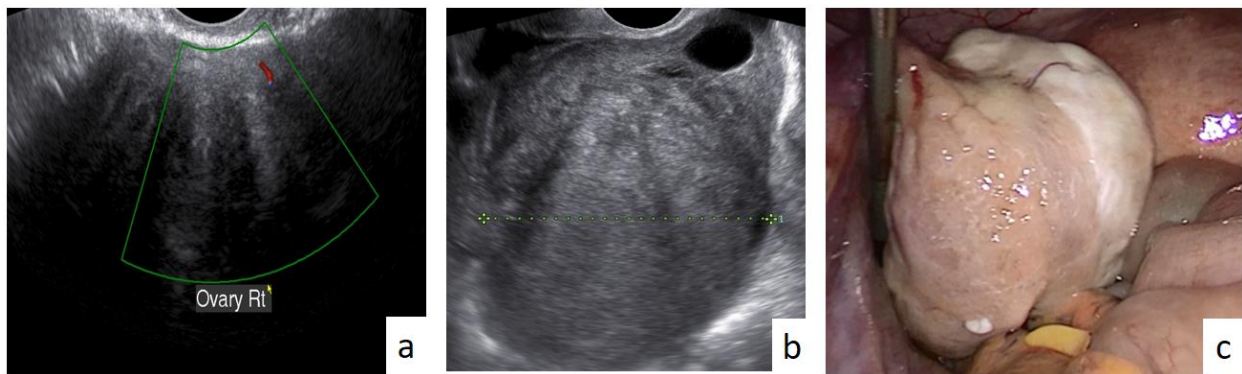
1.1.2.3.2 Sertoli ćelijski tumor

Sertoli ćelijski tumor je redak tumor koji se obično viđa kod žena u reproduktivnom periodu. Klinički su obično prisutni znaci hiperestrogenizma, ali može dovesti i do virilizacije.

Ultrazvučna slika je nespecifična, obično se prezentuje kao solidan ili multilokularno-solidan tumor.

1.1.2.3.3 Fibromi i tekomi

Fibromi su najčešći benigni tumori strome jajnika i sačinjeni su od vretenastih ćelija koje proizvode kolagen. Tekomi su građeni od ćelija koje su bogate lipidima i koje podsećaju na perifolikularne teka ćelije. Fibromi sa naglašenim ćelijskim elementima se nazivaju celularnim fibromima, a ukoliko je mitotska aktivnost povećana nazivaju se fibrosarkomima. Iako fibrotekomi nisu zaseban entitet prema važećoj klasifikaciji, termin je često u upotrebi, ali bez jasnih pravila kada tumor klasifikovati kao fibrotekom, a ne kao fibrom ili tekom. Većina tumora iz ove podgrupe se javlja u odraslom reproduktivnom periodu ili u menopauzi. Fibromi su hormonski neaktivni, dok su tekomi često hormonski aktivni sa hiperestrogenim manifestacijama.



Slika 10. Tumori strome jajnika. *a. fibrom jajnika sa značajnom atenuacijom ultrazvučnih zraka i perifernom vaskularizacijom, b. fibrotekom sa prisutnim akustičkim senkama, c. makroskopski izgled fibrotekoma sa slike označene sa b.*

Ultrazvučno se fibromi prikazuju kao jasno ograničene, okrugle, ovalne ili lako lobulirane solidne promene (32). Cistične promene mogu biti prisutne i otežavaju diferencijaciju u odnosu na malignitete. Tipičan fibrom liči na miom materice, prisutna je varijabilna atenuacija ultrazvučnih zraka – akustične senke, tumor je jasno ograničen, ehogenih ivica i sa periferno prisutnom vaskularizacijom, dok je centralni deo slabo vaskularizovan (Slika 10). Ređe forme su u vidu hipoehogene mase sa značajnom atenuacijom ultrazvučnih zraka, hiperehogene ili mešovite heterogene forme solidnog tumora. U tumoru mogu biti prisutne i kalcifikacije. U 10-15% slučajeva fibroma prisutan je ascites, dok u oko 1% slučajeva pored ascitesa postoji i obično desnostrani hidrotoraks (Meigs-ov sindrom). Ultrazvučna slika fibrosarkoma je nespecifična, prikazuju se kao unilateralni nehomogeni solidni tumori sa poljima hemoragije i nekroze. Tekomi i fibrotekomi u odnosu na čiste fibrome imaju veću celularnost, bolje su vaskularizovani, lobulirani su i imaju manje izražene akustičke senke, što povećava sumnju na malignitet.

1.1.2.3.4 Tumori steroidnih ćelija i Leydig ćelijski tumori

Leydig-ovi ćelijski tumori su sačinjeni od ćelija koje sekretuju testosteron, obično se viđaju u perimenopauzi i mogu dovesti do blage virilizacije. Tumori steroidnih ćelija su veoma retki, uglavnom se viđaju u postmenopauzi i daju estrogenske manifestacije u vidu postmenopausalnog krvarenja. Ukoliko ćelije histološki liče na ćelije nadbubrežne žlezde govorimo o stromalnim luteomima. Dok su stromalni luteomi i tumori Leydigovih ćelija gotovo uvek benigni, tumori steroidnih ćelija koji se ne mogu klasifikovati u jednu od ove dve grupe mogu imati maligne karakteristike. Obično su većih dimenzija, a mogu pokazivati androgene, estrogene efekte ili stvarati hormone nadbubrega i simptome i znake hiperkorticizma.

Ultrazvučno se tumori steroidnih ćelija i Leydig-ovi ćelijski tumori prezentuju kao mali, solidni i umereno do intenzivno vaskularizovani tumori.

1.1.2.3.5 Tumori Sertoli-Leydig-ovih ćelija

Tumori Sertoli-Leydig-ovih ćelija (ili androblastomi) su retki, mešoviti tumori polne vrpce i strome jajnika. Javljuju se uglavnom u reproduktivnom periodu. Histološki ćelije

podsećaju na epitelne i stromalne ćelije testisa, pri čemu njihov odnos u tkivu može biti promenljiv. Benigne, dobro diferentovane varijante tumora podsećaju na testikularno tkivo, dok slabo diferentovane i nediferentovane forme tumora liče na sarkomatozno tkivo. Oko 10% tumora je maligne prirode, ali niskog malignog potencijala. U jedne trećine pacijentkinja prisutna je virilizacija, a ređe tumori mogu imati estrogene manifestacije.

Ultrazvučno je tumor sličan granuloza ćelijskom tumoru i uglavnom se prezentuje kao unilateralna solidna ili multilokularno-solidna promena sa umereno do intenzivno vaskularizovanim solidnim delom (33).

1.2 Stadiranje maligniteta jajnika

Stadiranje kancera jajnika je hirurško, pri čemu se stadijum bolesti procenjuje pre hirurške intervencije ili *debulking* hirurgije. Stadiranje tumora reflektuje tipičan način širenja ovarijalnog kancera (Tabela 3).

U studiji koja je obuhvatila gotovo 5000 pacijentkinja sa EOK, distribucija po stadijumima je bila: I stadijum 28%, II stadijum 8%, III stadijum 50% i IV stadijum 13% (34).

Tabela 3: FIGO stadiranje karcinoma jajnika, jajovoda i primarnog peritonealnog karcinoma

Stadijum	Nalaz
Stadijum I	Tumor ograničen na jajnik (jedan ili oba
IA	Tumor ograničen na jedan jajnik; intaktna kapsula, nema prisustva tumora na površini jajnika; nema malignih ćelija u ascitesu ili peritonealnim ispircima
IB	Tumor ograničen na oba jajnika; intaktna kapsula, , nema prisustva tumora na površini jajnika; nema malignih ćelija u ascitesu ili peritonealnim ispircima
IC	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika sa jednom od navedenih podkategorija (IC1-3)
IC1	Hirurško rasipanje sadržaja ciste
IC2	Ruptura kapsule pre hirurške intervencije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda
IC3	Maligne ćelije u ascitesu ili peritonealnim ispircima
Stadijum II	Tumor zahvata jedan ili oba jajnika sa širenjem u maloj karlici ili peritonealni kancer
IIA	Ekstenzija i/ili implantanti na površini uterusa i/ili jedog ili oba jajovoda i/ili jajnicima
IIB	Ekstenzija i/ili implantanti u drugim pelvičnim strukturama
Stadijum III	Tumor zahvata jedan ili oba jajnika ili jajovoda, ili peritonealni kancer, sa citološki ili histološki dokazanim širenjem na peritoneum van male karlice i/ili metastaze u retroperitonealne limfne noduse
IIIA1	Pozitivni retroperitonealni limfni nodusi (citološki ili histološki dokazano)
IIIA1 (i)	Metastaze do 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA1 (ii)	Metastaze veće od 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA2	Mikroskopska ekstrapelvična (iznad pelvičnog oboda) zahvaćenost peritoneuma sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih nodusa

IIIB	Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice sa najvećim dijametrom do 2 cm, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim nodusima
IIIC	Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice sa najvećim dijametrom preko 2 cm, sa ili bez metastaza u retroperitonealnim limfnim nodusima (uključuje i širenje tumora na kapsulu jetre i slezine bez zahvaćenosti parenhima ovih organa)
Stadijum IV	Udaljene metastaze, pored peritonealnih metastaza
IVA	Pleuralna efuzija sa pozitivnom citologijom
IVB	Parenhimske metastaze i metastaze u organe van abdomena (uključuje ingvinalne limfne noduse i limfne noduse izvan abdominalne šupljine)

*preuzeto i modifikovano iz publikacije Berek i sar 2021 (35)

1.3 Dijagnoza adneksalnih promena

Dijagnoza adneksalne promene se u većini slučajeva može postaviti na osnovu anamnestičkih podataka, pažljivog ginekološkog i fizikalnog pregleda i primenom odgovarajućih dijagnostičkih postupaka. Inicijalna imidžing metoda je ultrazvuk, pri čemu se u slučaju suspektnog nalaza preporučuje kombinovani - transvaginalni i transabdominalni pristup, kao i određivanje vrednosti tumorskih markera. Dalje procedure podrazumevaju imidžing male karlice i abdomena (CT ili MR), a po potrebi evaluaciju grudnog koša, digestivnog i urogenitalnog trakta. Definitivna dijagnoza se postavlja histopatološkim pregledom.

1.3.1 Klinička simptomatologija

Benigni adneksalni tumori su u većini slučajeva asimptomatski. Dijagnoza se često postavlja tokom rutinskog ginekološkog pregleda ili pregleda koji se izvodi iz druge, neginekološke indikacije, a tegobe su posledica rasta tumora i istezanja okolnih struktura što dovodi do pojave bola ili poremećaja funkcije okolnih organa. Tumori koji proizvode hormone mogu se prezentovati znacima hiperestrogenizma ili mogu dovesti do virilizacije. Intraligamentarni tumori, tumori uklješteni u maloj karlici i tumori praćeni pojavom priraslica se obično ranije klinički prezentuju.

S druge strane, ovarijalni kancer se često u literaturi naziva "tihim ubicom", obzirom sa se bolest u većini slučajeva dijagnostikuje u uznapređovalom stadijumu, što navodi na zaključak da je bolest u ranim stadijumima asimptomatska. Ipak, postoje i druga mišljenja. U manjoj retrospektivnoj studiji (36) je procenjeno da svega 9% pacijentkinja sa ranim ovarijalnim karcinomom nema simptome ili znake bolesti. Većina pacijentkinja su kao prezentujući simptom navodile bol (58% pacijentkinja), dok su preostale navodile različitu ginekološku simptomatologiju, kao što su iregularno vaginalno krvarenje, vaginalni iscedak, dispareuniju, promene u menstrualnom ciklusu ili postkoitalno krvarenje. U grupi pacijentkinja sa uznapređovalim ovarijalnim kancerom vodeći simptomi su bili gastrointestinalne prirode, bol ili konstitucionalni simptomi u vidu zamaranja, malaksalosti i gubitka na telesnoj težini. U meta-analizi koja je obuhvatila 11 studija, udeo asimptomatskih pacijentkinja je iznosio 7,2% (37). Simptomi koje su prethodili dijagnozi maligne bolesti su predominantno bili neginekološki simptomi, najčešće u vidu abdominalnog bola, oticanja i nadimanja. Nijedan simptom ili

kombinacija simptoma nije razlikovala rani od uznapredovalog stadijuma ovarijalnog kancera. Većina pacijentkinja prijavljuje simptome 3 ili više meseci pre postavljanja dijagnoze, što se delimično može objasniti i percepcijom samog pacijenta koji tegobe, barem u početku, ne doživljava kao ozbiljne i pripisuje ih normalnim telesnim promenama. U retrospektivnoj analizi dijagnostičkih postupaka sprovedenih kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika, Goff i saradnici su uočili da je odložena dijagnoza karcinoma jajnika bila prisutna u više od polovine slučajeva. Period od prijavljivanja tegoba do postavljanja dijagnoze je bio duži ukoliko je pacijentkinja prijavljivala više tegoba ili ukoliko prvi lekar nije bio ginekolog (38).

Prema tome, kompleks simptoma koji se može videti kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika često nije specifičan, što otežava dijagnostički postupak ili može dovesti do postavljanja pogrešne dijagnoze.

1.3.2 Ginekološki pregled

Ginekološkim pregledom se može utvrditi veličina, lokacija, pokretljivost i bolnost tumefakta. Na karcinom jajnika se može posumnjati kada je tumor bilateralan, čvornovat, nejednake konzistencije, relativno nepokretan i neosetljiv. U uznapredovalim stadijumima bolesti može se uočiti prisustvo ascitesa i omentalne ploče.

Iako nezaobilazan deo evaluacije pacijentkinje sa adneksalnom masom, fizikalni pregled se ne smatra pouzdanim u dijagnostikovanju i diferencijaciji adneksalnih promena (39). Iako abnormalan ginekološki pregled značajno povećava rizik od postojanja karcinoma jajnika, u praksi informacije dobijene ginekološkim pregledom se dopunjuju transvaginalnom sonografijom i tumorskim markerima (40). Senzitivnost redovnih ginekoloških pregleda u otkrivanju ovarijalnog kancera iznosi oko 44%, dok je specifičnost visokih 98%, što je u skladu sa niskom zastupljenošću entiteta u opštoj populaciji.

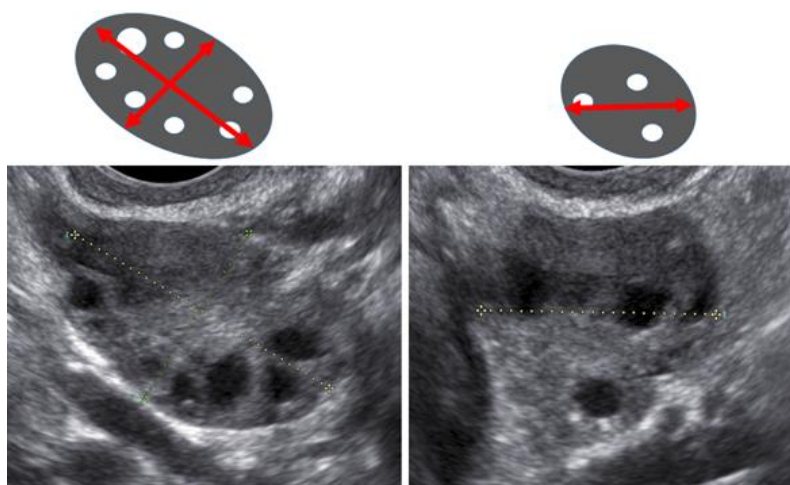
1.3.3 Ultrasonografija

Ultrazvuk kao dijagnostičku metodu u medicinu je uveo škotski ginekolog Jan Donald (*Ian Donald*), koji je 1956. godine primenom jednodimenzionalnog A-prikaza (*A mode, amplitude modulation*) izmerio biparijetalni dijametar glave ploda. Nekoliko godina kasnije u praksu je uveden B prikaz (*B mode, brightness modulation*) koji je omogućio dvodimenzionalnu tomografsku sliku, dok se M prikaz (*M mode, motion modulation*) u ginekologiji praktično ne koristi. Uvođenje ultrazvučnih aparata sa sivom skalom omogućili su prikaz i razlikovanje različitih vrsta tkiva, a dalji tehnički napredak je omogućio ultrazvučni prikaz dinamičkih pojava u istom trenutku u kome pojave nastaju (*real time*). Dalji razvoj je doveo do konstruisanja endovaginalnih sondi koje koriste više frekvencije u odnosu na abdominalne sonde (5-7,5 MHz u odnosu na 3,5-5 MHz), što je praćeno boljom rezolucijom, uz istovremeno slabiju, kraću penetraciju ultrazvučnih talasa u dubinu tkiva.

Pristup može biti transvaginalni ili transabdominalni i zavisi od tipa patologije koja se procenjuje. Transvaginalnim pristupom se ostvaruje direktan kontakt sa pelvičnim tkivom, što u pojedinim patološkim entitetima može izazvati osetljivost i time pomoći u dijagnostičkom procesu, jer postoji korelacija između ultrazvučnog nalaza i kliničke simptomatologije (41).

U većini slučajeva pregled počinje transvaginalnim pristupom, a u zavisnosti od nalaza se dopunjuje transabdominalnim pristupom. Prednosti transvaginalnog pristupa su: blizak kontakt sa organima ili strukturama od interesa, veća frekvencija što daje bolju rezoluciju, ali i manju penetrantnost - doseg ultrazvučnih talasa, dok je prednost transabdominalnog pristupa bolja preglednost male karlice i mogućnost pregleda abdomena. Za sagledavanje organa male karlice abdominalnim pristupom je potrebna puna mokraćna bešika koja stvara akustički prozor, dok je u transvaginalnoj sonografiji mokraćna bešika prazna.

Cilj je dobiti ovalnu strukturu i u ovom preseku se mere dva dijametra, a potom se rotacijom od 90 stepeni dobija i treći dijametar jajnika (Slika 11). Pored lokalizacije jajnika, u izveštaju se navodi i prisustvo folikula, kao i promena u smislu cističnih ili solidnih lezija na jajniku. Isti postupak se ponavlja i sa druge strane.



Slika 11. Merenje policističnog jajnika u tri dimenzije

Transvaginalna sonografija se trenutno smatra tehnikom izbora za sagledavanje ženske karlice, posebno za procenu uterusa i adneksa. Metoda je dostupna, neškodljiva, bezbolna, jeftina i neinvazivna. Ograničenja metode se ogledaju u ograničenom dometu (dosegu) ultrazvučnih talasa, kao i u intepretaciji samog ultrazvučnog nalaza, što jednim delom zavisi od samog kliničara koji sprovodi pregled.

1.3.3.1 Dopler sonografija

Doplerov efekat predstavlja promenu frekvencije emitovanog talasa koja nastaje usled relativnog kretanja izvora talasa ili prijemnika. U kliničkoj praksi izvor i prijemnik talasa su stacionarni (ultrazvučna sonda), a promena frekvencije odbijenog talasa (frekventni pomak) nastaje zbog kretanja objekta - reflektora ultrazvučnih talasa prema ili od sonde. U ispitivanju cirkulacije u krvnim sudovima, ćelijski elementi krvi (eritrociti) predstavljaju reflektor od koga se odbijaju ultrazvučni talasi. Kretanje krvi prema sondi dovodi do više frekvencije reflektovanih talasa i ovakav protok se prikazuje iznad bazne linije, dok se udaljavanje

reflektora – eritrocita na ekranu prikazuje ispod bazne linije. Na ovaj način se može proceniti pravac toka krvi i njena relativna brzina.

U medicini se koriste dve tehnike doplerskog ultrazvuka, kontinuirani (jedan kristal stalno emituje, a drugi stalno prima ultrazvučne talase) i pulsni dopler (jedan kristal emituje talase u određenim intervalima, a u pauzama se odbijeni talasi vraćaju nazad u isti kristal) (42). U praksi se koristi dupleks dopler ultrazvuk koji kombinuje *real-time* dvodimenzionalnu sliku sa dopler sistemom, pri čemu postoji mogućnost uzorkovanja doplera sa određene anatomske lokalizacije, odnosno vaskularnih elemenata (43). Upotrebom kolor doplera čija slika se superponira na običnu dvodimenzionalnu sliku olakšava se uzorkovanje signala sa željenog vaskularnog elementa.

Razlikovanje benignih i malignih tumora jajnika moguće je ispitivanjem njihove vaskularizacije. Benigni tumor raste i hrani se na osnovu postojeće mreže krvnih sudova koji zadržava relativno visok indeks otpora protoku krvi, dok maligni tumor stvara vlastite arterije (neovaskularizacija) koje se hemodinamski ponašaju gotovo kao vene. Ovakvi krvni sudovi su često prošireni, što je posledica manjka ili nedostatka mišićnog sloja, tako da je otpor strujanju krvi nizak.

Kolornim doplerom se može prikazati broj, izgled i raspored tumorskih krvnih sudova, dok se pulsni doplerom može odrediti brzina strujanja i indeks otpora protoku krvi kroz krvne sudove. Karakteristika malignih tumora je vaskularizacija centralnih delova – septi, papilarnih projekcija, kao i centralna, obično intenzivna vaskularizacija solidnih tumora. Takođe se može primetiti i nepravilno grananje krvnih sudova. Pulsni doplerom ove promene registruju se u vidu smanjenih vredosti pulsatilnog indeksa ($PI \leq 1$) i indeksa rezistencije ($RI \leq 0,40$), odnosno povećane maksimalne sistolne brzine ($PSV > 40$ cm/s) (44).

Brojne studije su ispitivale dopler karakteristike adneksalnih promena (44–46), ali se zbog širokog preklapanja sa normalnim, fiziološkim vaskularnim fenomenima, korišćenje indeksa ne preporučuje. S druge strane, kolorni dopler mod nije lako reproducibilan i veoma je podložan subjektivnoj interpretaciji.

1.3.3.2 Normalan sonografski nalaz jajnika

Ultrazvučno, jajnici se prikazuju kao ovalne hipoehogene strukture koje su obično smeštene uz velike krvne sudove u ovarijalnim jamama. Kod žena u reproduktivnom periodu jajnici se identifikuju na osnovu prisustva folikula. Jajnik je smešten medijalno od spoljašnjih ilijačnih krvnih sudova i anteriorno u odnosu na unutrašnje ilijačne krvne sudove. Prema tome, u transverzalnom pregledu uz jajnik se identifikuju spoljašnji ilijačni krvni sudovi, dok se u sagitalnom preseku ispod jajnika uočavaju unutrašnji ilijačni krvni sudovi.

U premenopauzalnom periodu na jajniku se uočavaju antralni folikuli, male, cistične šupljine promera od 2 do 9 mm. U zavisnosti od faze ovarijalnog ciklusa može se videti folikul (zreli folikul je obično dimenzija 20 do 25 mm), ili u lutealnoj fazi žuto telo koje može biti dimenzija 25 do 30 mm. Veličina jajnika se posle menopauze postepeno smanjuje, pri čemu dolazi i do promene u njihovoj tkivnoj građi tako da se ehostruktura ne razlikuje bitnije od okolnih tkiva sa kojima su u kontaktu, što otežava njegovu identifikaciju (41).

Mobilnost jajnika se procenjuje aplikacijom pritiska transvaginalne sonde.

Upotrebom kolor Dopplera u stromi jajnika premenopauzalnih žena se može uočiti vaskularizacija koja je naročito intenzivna, zbog asociranih angiogenih fenomena, oko žutog tela. U menopauzi stromalna vaskularizacija je jedva uočljiva.

1.3.3.3 Ultrazvučna procena adneksalne promene

Interpretacija nalaza se zasniva na dobroj korelaciji dobijene ultrazvučne slike i makroskopskog izgleda tumora prilikom histopatološke analize (47). Većina benignih promena su cistične, dok maligne promene često imaju područja solidnog tkiva koja su dobro vaskularizovana i mogu se dijagnostikovati kolornim dopler modom.

Iskusan kliničar, pored diferencijacije na benignu i malignu promenu, može na osnovu patognomoničnih ultrazvučnih karakteristika predvideti i histološki podtip analizirane promene (48). Na ovaj način se može ispravno predvideti histološki tip adneksalne promene u 75% slučajeva (49). Najviša senzitivnost i specifičnost se beleži u dijagnostici čestih entiteta, kao što su endometriom, dermoidna cista, serozni cistadenom, hidrosalpinks i uznapredovali serozni cistadenokarcinom, dok je pouzdanost manja u dijagnostici ranih stadijuma ovarijalnog karcinoma, border-line i sekundarnih ovarijalnih kancera.

Subjektivna procena iskusnog kliničara predstavlja najbolji pristup, sa senzitivnošću od 93% i specifičnošću od 89% (2–4). Međutim, ograničenje predstavlja činjenica da reproducibilnost i dijagnostičke performanse subjektivne procene značajno zavise od iskustva kliničara koji izvodi pregled (50,51).

1.3.4 Tumorski biomarkeri

Biomarker je “svojstvo koje se može objektivno izmeriti i proceniti kao indikator normalnog biološkog procesa, patološkog procesa ili farmakološkog odgovora na terapijske intervencije”(52). Svetska zdravstvena organizacija i Ujedinjene nacije biomarker definišu još šire – kao svaku supstancu, strukturu ili proces koji se može izmeriti u organizmu ili njegovim produktima i koji utiče ili predviđa oboljenje ili njegov ishod (53). Dve osnovne karakteristike biomarkera su validnost i reproducibilnost. Ukoliko se biomarker koristi u oblasti skrininga, idealan biomarker bi trebao biti dovoljno jeftin i lako izvodljiv da omogući široku primenu, visoko senzitivnan uz adekvatnu specifičnost, što bi omogućilo pouzdanu selekciju pacijentkinja sa povišenim rizikom od postojanja određenog oboljenja. S druge strane, biomarkeri se mogu koristiti u selektovanoj populaciji sa dijagnostikovanim oboljenjem, sa ciljem dalje selekcije pacijentkinja prema dijagnostičkim i terapijskim modalitetima, a takođe se mogu koristiti i za procenu odgovora na primenjeno terapijsko sredstvo. Osnovno pitanje u ovom kontekstu je koliko dobijeni rezultat, odnosno vrednost biomarkera odgovara stvarnom kliničkom stanju, odnosno validnost biomarkera.

Tumorski biomarker je marker specifičan za maligna oboljenja. Tumorske ćelije imaju nasleđenu genetsku nestabilnost koja vodi genetskim alteracijama, uključujući kancer-specifične mutacije ili promene u ekspresiji gena. Na ovaj način kancerske ćelije preživljavaju i adaptiraju se u organizmu domaćina. Tumorski biomarkeri su hemijski heterogena grupa supstanci koje proizvodi sam tumor ili su proizvod metaboličkog procesa udruženog sa

postojanjem tumora u ljudskog organizmu (54). Tradicionalno, termin tumorski markerima podrazumeva proteine ili druge supstance koje kancerske ćelije stvaraju u većim količinama u odnosu na količinu koju stvaraju normalne ćelije. Međutim, u novije vreme pod terminom "tumorski biomarker" podrazumevamo bilo koje molekularno, biohemijsko, fiziološko ili anatomsko svojstvo koje reflektuje prisustvo tumora i čija se količina može meriti (55). Tumorski biomarker može ukazati na prisustvo tumora, bliže ga definisati u smislu agresivnosti, prognoze, susceptibilnosti pojedinim terapijskim režimima, ili se može koristiti za procenu efikasnosti terapijskih intervencija. Generalno se dele na cirkulišuće i tkivne tumorske markere, a mogu biti kancer specifični ili asocirani sa više različitih tipova kancera. Idealan dijagnostički tumorski marker bi trebao biti tumor specifičan i detektabilan u ranim fazama maligne bolesti kada su rezultati lečenja najbolji.

Noviji pristup je kombinacija različitih tumorskih markera, pri čemu svaki marker u kombinovanu kalkulaciju unosi svoja dobra i loša svojstva. Primeri ovih multivarijantnih indeksnih testova su Ova1, ROMA i Overa. S druge strane, postoji čitav niz novih potencijalnih biomarkera koji su u fazi ispitivanja. Nukleinske kiseline, uključujući free DNA, mRNA, mikroRNA i cirkulišući tumorski DNA – ctDNA, predstavljaju grupu potencijalnih tumorskih markera, koji bi zajedno sa proteinskim markerima mogli omogućiti skrining i dijagnostičku diferencijaciju svih ginekoloških maligniteta u jednom testu (56).

1.3.4.1 Kancer antigen 125

CA 125 (*carbohydrate antigen 125, cancer antigen 125* ili *tumor antigen 125*) je glikoproteinski antigen ćelijske membrane koji je otkriven osamdesetih godina prošlog veka kada su Bast i saradnici izolovali monoklonska antitela na ovaj antigen u karcinomskom tkivu jajnika (57). Antigen je takođe prisutan u tkivu embriona, a kod odraslih osoba se može izolovati iz endocerviksa, endometrijuma, jajovoda, peritoneuma, debelog creva, mokraćne bešike, bubrega, pankreasa, žučne kesice, bronhopulmonalnog sekreta, pleuralnog i perikardnog eksudata. Minimalna produkcija CA125 postoji i na površini ćelija ovarijuma, u placenti, majčinom mleku, semenju tečnosti i kod benignih tumora jajnika.

Bez obzira što maligniteti jajnika predstavljaju veoma heterogenu grupu tumora, sa različitom ekspresijom tumorskih biomarkera, prednost CA125 se ogleda u činjenici da je povišen kod 80% pacijentkinja sa ovarijalnim malignitetom (58). Takođe, povišena ekspresija se može dijagnostikovati i pre kliničke dijagnoze maligniteta. Studija iz 2022. godine (59) je prospektivno evaluirala vrednost 92 tumorska biomarkera u uzorcima krvi koji su prikupljeni do 18 meseci pre dijagnostike ovarijalnog kancera. Autori su zaključili da je jedino CA125 imao dijagnostičku diskriminatornu vrednost ukoliko je malignitet dijagnostikovao više od 9 meseci nakon uzorkovanja krvi. Ipak, vrednost CA125 u detekciji border-line tumora i invazivnog karcinoma jajnika ranog stadijuma je ograničena (60). Svega 50% pacijentkinja u ranom stadijumu bolesti ima povišen CA125 (Sölétormos *i sar.*, 2016), a s druge strane, gotovo 60% pacijentkinja sa povišenim CA125 nema ovarijalni kancer. U meta-analizi 51 studije procenjena je dijagnostička vrednost CA125 u evaluaciji adneksalnih masa pri cut-off vrednosti od 35 U/mL. Senzitivnost je iznosila 78,7%, dok je specifičnost bila 77,9% (46).

Iako je u kliničkoj upotrebi gotovo četiri decenije, diskriminatorne *cut-off* vrednosti nisu potpuno jasne. Prema originalnoj publikaciji (63), gornja vrednost normalnog nalaza iznosi 35 U/mL. Na žalost, brojna fiziološka i patološka stanja, posebno u premenopauzalnom periodu

moгу biti praćena povišenom vrednošću ovog markera. Povišen CA125 se moųe uoćiti kod gojaznih pacijentkinja, u toku menstruacije, u toku i neporedno nakon porođaja (64). Takođe, svaka iritacija ili inflamacija peritoneuma moųe biti udruųena sa povišenim vrednostima. Povišene vrednosti se beleųe kod endometrioze, pelvićne inflamatorne bolesti i inflamatornih bolesti digestivnog trakta, kao i kod hronićnog oboljenja jetre. Maggino i saradnici su analizirali senzitivnost i specifićnost CA 125 pri razlićitim cut-off vrednostima (62). Pri cut-off vrednosti od 35 U/ml, CA 125 je imao senzitivnost od 78,3% i specifićnost od 82%, dok je viša cut-off vrednost bila praćena niųom senzitivnošću i višom specifićnošću. Autori su zakljućili da je u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja korišćenje više cut-off vrednosti od 65 U/mL klinićki opravdano. Odgovor na pitanje koje bi bile optimalne cut-off vrednosti za upotrebu u klinićkoj praksi se dobro mogu ilustrovati sledećim primerom. U aktuелnoj verziji klinićkog vodića za evaluaciju i pristup adneksalnim masama Amerićkog udruųenja ginekologa i opstetrićara (ACOG), kao kriterijum za upućivanje pacijentkinje ginekoloųkom onkologu koriste se termini „veoma povišena vrednost CA125“ za premenopauzalne i „povišena vrednost CA125“ za postmenopauzalne pacijentkinje (65). Prethodna verziji ovog vodića iz 2002. godine je bila eksplicitnija: vrednost veća od 200 U/mL u premenopauzalnoj i vrednost veća od 35 U/mL u postmenopauzalnoj populaciji.

1.3.4.2 Humani epididimisni antigen 4

HE 4 (humani epididimisni antigen 4) je glikoproteinski tumorski marker novije generacije iz grupe proteina surutke koji je prvi put izolovan iz tkiva distalnog epididimisa devedesetih godina prošlog veka (66). Njegova funkcija u organizmu nije u potpunosti rasvetljena, ali se smatra delom urođenog imunoloųkog sistema na nivou brojnih epitela. HE4 se ne nalazi na površinskom epitelu jajnika, ali je njegova ekspresija pojaćana u tkivu karcinoma jajnika gde ima znaćajnu ulogu u karcinogenezi. Ovaj glikoprotein stimuliše ćelijsku proliferaciju i rast tumora, a jednim delom je odgovoran za hemiorezistenciju i biosintezu steroida (67).

Komparativna prednost u odnosu na CA 125 se ogleda u ćinjenici da je ovaj biomarker retko povišen u stanjima u kojima CA 125 daje laųno pozitivan nalaz. S druge strane, povišene vrednosti registruju se kod starijih pacijentkinja, hronićne bubreųne insuficijencije i pušaća (68). Prema tome, HE4 pokazuje bolje karakteristike u odnosu na CA 125 u smislu nepromenjene senzitivnosti, ali sa boljom specifićnošću.

U sistematskom pregledu iz 2013. godine (69), senzitivnost HE4 i CA125 je iznosila 79%, dok je specifićnost HE 4 bila znaćajno veća u odnosu na CA125 (93% naspram 78%). Kada su u pitanju BOT i rani karcinom jajnika, senzitivnost iznosi 78%, uz specifićnost od 86% (70).

1.3.4.3 Drugi tumorski biomarkeri u klinićkoj upotrebi

U klinićkoj upotrebi za procenu epitelijalog ovarijalnog karcinoma koriste se i karcinoembrionalni antigen (CEA) i kancer antigen 19.9 (CA19.9). Iako se koriste uglavom u

svrhu praćenja terapijskih efekata kod različitih maligniteta gastrointestinalnog trakta, zabeležene su povišene vrednosti kod mucinoznih epitelijalnih kancera jajnika.

Ekspresija tumorskih biomarkera kod tumora germinativnog epitela i stromalnih tumora polne vrpce je prikazana u tabeli 4. Ekspresija pojedinih biomarkera može u značajnoj meri varirati u okviru istog histološkog tipa, što otežava njihovu kliničku upotrebu. Obzirom da se ove grupe tumora češće javljaju u mlađem životnom dobu, sastavni deo evaluacije kod mlađih pacijentkinja je određivanje alfa fetoproteina (AFP), humanog horionskog gonadotropina (hCG), inhibina B, anti-Milerovog hormona (AMH) i laktat dehidrogenaze (LDH) (71,72).

Tabela 4. Tumorski biomarkeri ne-epitelijalnih kancera jajnika

Tumorski biomarker	Ne-epitelijalni ovarijalni kanceri
hCG	<i>ovarijalni horiokarcinom, karcinom embrionalnih ćelija, mešoviti tumori germinativnih ćelija, disgerminomi</i>
AFP	<i>tumori žumančane kese, karcinomi embrionalnih ćelija i poliembriom karcinomi, nezreli teratomi</i>
LDH	<i>disgerminomi, tumori žumančane kese, horiokarcinom, mešoviti tumori germinativnih ćelija</i>
estradiol	<i>disgerminomi, tumori embrionalnih ćelija, nezreli teratom, gonadoblastom, mešoviti tumori germinativnih ćelija, tumori germinativnih ćelija, Sertoli-Leydig-ovi tumori</i>
inhibin	<i>granuloza ćelijski tumori, tekom, Sertoli-Leydig-ovi tumori</i>
testosteron	<i>Sertoli-Leydig-ovi tumori, gonadoblastom</i>
AMH	<i>granuloza ćelijski tumori</i>

Skraćenice: hCG – humani horionski gonadotropin, AFP – alfa fetoprotein, LDH – laktat dehidrogenaza, AMH – anti-Milerov hormon

1.3.5 Prediktivni modeli

Prediktivni modeli uzimaju u obzir različit broj varijabli (prediktora), na osnovu kojih se izračunava rizik od postojanja maligniteta. Rezultat može biti dihotoman - visok i nizak rizik od maligniteta, ili se izražava u vidu procenta što kliničaru omogućava individualizovan pristup pacijentkinji. Najznačajnija demografska varijabla je životna dob pacijentkinje, obzirom da starije životno doba povećava rizik od postojanja maligne bolesti. Kliničke varijable koje se najčešće koriste su menopauzalni status, prisustvo ili odsustvo simptoma, kao i vrednosti tumorskih markera. Ultrazvučni prediktivni modeli uzimaju u obzir određene ultrazvučne karakteristike adneksalne mase koje su udružene sa postojanjem maligniteta, kao što su veličina, multilokularnost, prisustvo papilarnih projekcija i solidnog tkiva, kao i vaskularizacija promene (Tabela 5). Značaj pojedinih varijabli u kalkulaciji rizika nije jednak, pri čemu svaka varijabla unosi u model svoje dobre i loše karakteristike. Očigledan primer je vrednost CA 125 koji značajno utiče na performanse modela u kojima se koristi kao varijabla, posebno u premenopauzalnoj populaciji. Iako se pouzdanija procena može obezbediti većim brojem varijabli, ovakvi modeli nisu lako primenjivi u kliničkoj praksi.

U preglednom članku iz 2013. godine, Kaijser i saradnici (73) su identifikovali 116 prediktivnih modela, od čega je svega 19 modela uključeno u dalju analizu. Razlike u

performansama pojedinih prediktivnih modela mogu se objasniti stvarnim razlikama u diskriminatornoj sposobnosti ovih modela, ali na razlike značajno može uticati prevalencija maligniteta, varijabilnost adneksalne patologije u ispitivanim populacijama što otežava generalizaciju podataka i izbor preporučenog prediktivnog modela.

Sistemi koji se baziraju na ultrazvučnoj morfologiji promene daju određenu „težinu“ pojedinim ultrazvučnim karakteristikama i kombinuju se u skor koji se potom, uz definisanu *cut-off* vrednost koristi za klasifikaciju promene (45). Sassone-ov skor koristi unutrašnju strukturu zida, debljinu zida, septe i ehogenost promene, dok modifikacija ovog skora Lerner-ov skor daje različitu težinu varijablama, izbacuje debljinu zida i uvodi novu varijablu – akustičku senku. Objedinjena senzitivnost i specifičnost Sassone-ovog skora iznosi 88,6%, odnosno 77,5%, dok su ovi parametri za Lerner-ov skor 82,1% i 69,7% (45). DePriest-ov skor uračunava strukturu zida ciste, volumen promene i strukturu septuma. Objedinjena senzitivnost i specifičnost iz dostupnih studija iznosi 92,9%, uz specifičnost od 59,6% (46). Ferazzi-jev skor uzima u obzir strukturu zida, septe, vegetacije i ehogenost.

Tabela 5. Kliničke i ultrazvučne varijable izabranih prediktivnih modela

Prediktivni model	Kliničke varijable	Ultrazvučne varijable
RMI	menopauzalni status vrednost CA 125	multilokularnost prisustvo solidnih komponenti bilateralnost ascites prisustvo metastaza
ROMA	menopauzalni status vrednost CA 125 vrednost HE 4	ne
SR	ne	B1: unilokularna promena B2: prisustvo solidnih komponenti gde je najveća solidna komponenta najvećeg dijametra <7 mm B3: prisustvo akustičkih senki B4: multilokularni tumor sa najvećim dijametrom <100 mm B5: odsutna vaskularizacija tumora (kolor skor 1) M1: solidni tumor iregularnih kontura M2: prisustvo ascitesa M3: najmanje 4 papilarne projekcije M4: iregularni multilokularno solidni tumor sa najvećim dijametrom ≥100 mm M5: intenzivna vaskularizacija (kolor skor 4)
ADNEX	starost pacijentkinje vrednost CA 125 tip zdravstvenog centra	maksimalni dijametar lezije maksimalni dijametar najvećeg solidnog dela broj lokula broj papilarnih projekcija prisustvo akustičkih senki prisustvo asitesa

Legenda: RMI – Risk of Malignancy Index; ROMA – Risk of Malignancy Algorithm; SR – Simple Rules; ADNEX - Assessment of Different NEoplasias in the adNeXa

Moderni koncepti prediktivnih modela predstavljaju veštačke neuronske mreže (*artificial neural network* – ANN) koje imitiraju biološku strukturu – mozak sa neuronima i

sinapsama. Na osnovu ulaznih signala i poznatog rezultata, ulaznim signalima se daje određena „težina“, pri čemu postoji interakcija između različitih ulaznih signala – informacija, čime se imitiraju sinapse između neurona. Nakon perioda učenja sa poznatim ulaznim i izlaznim varijablama, neuronska mreža formira algoritam koji se koristi za predikciju. Modeli ANN 1 i ANN 2 imaju odlične karakteristike sa senzitivnošću i specifičnošću oko 90% (46), ali validacione studije nedostaju. Logistički regresioni modeli 1 i 2 (LR1 i LR2) koriste statističko modelovanje na osnovu većeg broja prediktora – varijabli. Performanse modela LR1 su odlične u originalnoj studiji, sa senzitivnošću i specifičnošću od 95,9% i 87,1% (74), ali su naknadnim studijama ove performanse bile značajno lošije (75).

U nastavku su opisani ispitivani prediktivni modeli.

1.3.5.1 Risk of Malignancy Index (RMI)

RMI je proizvod menopauzalnog skora (M), ultrazvučnog skora (U) i vrednosti CA 125 koja se direktno unosi u formulu koja glasi $RMI = M \times U \times CA\ 125$ (76). Premenopauzalnim pacijentkinjama se dodeljuje M skor 1, postmenopauzalnim M skor 3. Ultrazvučne varijable su multilokularnost, prisustvo solidnih delova, bilateralnost, prisustvo ascitesa i prisustvo intraabdominalnih metastaza. Ultrazvučni skor je 0 ($U=0$) ukoliko nijedna ultrazvučna varijabla nije prisutna, ukoliko je prisutna jedna varijabla skor je jedan ($U=1$), a ukoliko je prisutno više od dve ultrazvučne varijable skor je 3 ($U=3$). U narednim decenijama model je doživeo nekoliko modifikacija (77–79), ali su samo RMI 1 i RMI 2 dovoljno validirani u kliničkoj praksi. Na osnovu dostupnih podataka nema značajne razlike u performansama novijih modifikacija u odnosu na originalni model (79,80) koji se i preporučuje za kliničku upotrebu (81,82).

Viši RMI skor ukazuje na veći rizik od maligniteta, pri čemu se najčešće koristi originalna granična vrednost za malignitet koja iznosi 200. Pri ovoj *cut-off* vrednosti senzitivnost modela je 78%, dok je specifičnost 87% (45). Ograničenje RMI modela je naglašena uloga tumorskog markera CA 125 koji se direktno unosi u formulu. Obzirom da se u premenopauzalnoj populaciji često nailazi na benigna stanja koja su praćena povišenim vrednostima CA 125, model pokazuje slabije karakteristike u premenopauzalnoj populaciji.

1.3.5.2 Model jednostavnih pravila (IOTA Simple Rules (SR))

Model jednostavnih pravila (SR) IOTA grupe koristi izabrane ultrazvučne varijable koje se dele na B (benigne) i M (maligne). Prisustvo najmanje jedne M karakteristike i odsustvo B karakteristika klasifikuje promenu kao malignu, dok prisustvo najmanje jedne B karakteristike i odsustvo M karakteristika klasifikuje leziju kao benignu (83). U ostalim slučajevima model je nekonkluzivan i potrebno je primeniti dodatni dijagnostički postupak, kao što je subjektivna ultrazvučna procena ili dodatni imidžing u cilju klasifikacije promena.

Pored temporalne validacije, SR model je validiran na postojećoj bazi IOTA grupe i drugih istraživača (84). Model je primenjiv u 76 do 89% pacijentkinja i tada senzitivnost i specifičnost modela iznose 93%, odnosno 95% (85). U nekonkluzivnim slučajevima može se

primeniti jedna od nekoliko predloženih strategija. Prva mogućnost je klasifikovanje svih nekonkluzivnih lezija u grupu maligniteta, što utiče na dalji dijagnostički postupak. Druga mogućnost je upućivanje pacijentkinje na dodatni ultrazvučni pregled koji izvode iskusni lekari. Dalje mogućnosti su uključivanje drugih prediktivnih modela u drugom koraku, kao što je ADNEX model ili dodatni imidžing u vidu MR ili CT pregleda.

U studiji IOTA grupe (84) sprovedenoj na gotovo 2000 pacijentkinja sa adneksalnim masama, karakteristike SR modela su bile jednake karakteristikama subjektivne procene koju je vršio iskusen kliničar. U grupi u kojoj je SR model bio primenjiv, senzitivnost i specifičnost je iznosila 92% i 96%, dok je odgovarajuća senzitivnost i specifičnost za subjektivnu procenu u ovoj grupi bila 91% i 96%. Senzitivnost i specifičnost SR modela u kombinaciji sa subjektivnom procenom kod nekonkluzivnih nalaza je bila ista u poređenju sa subjektivnom procenom (91 i 93% naspram 90 i 93%). Važno je naznačiti da nije uočena značajnija razlika u performansama modela u zavisnosti od menopauzalnog statusa pacijentkinja i iskustva kliničara koji vrše pregled (51,86).

Iako ovakva dihotomna klasifikacija (benigno/maligno) ima ograničenja, model je dobro prihvaćen od strane kliničara zbog jednostavnosti i reproducibilnosti. Model jednostavnih pravila je preporučen za inicijalnu preoperativnu evaluaciju ovarijalnih tumora (87).

1.3.5.3 ADNEX model

ADNEX (Assessment of Different NEoplasias in the adneXa) je politomni model koji uključuje 3 kliničko-demografske i 6 morfoloških ultrazvučnih karakteristika. Kliničko-demografske varijable su starost pacijentkinje, tip centra i vrednost CA 125, dok su ultrazvučne varijable maksimalni dijametar lezije, maksimalni dijametar solidnog dela, broj lokula i broj papilarnih formacija, prisustvo ili odsustvo akustičke senke i ascitesa. Iako najslabiji prediktor (88), tip centra u kome se vrši dijagnostika (onkološki centar ili druga ustanova) je interesantna varijabla, jer na ovaj način izračunavanje rizika uzima u obzir i veću prevalenciju maligniteta u tercijernim centrima što je refleksija organizacije zdravstvene zaštite, odnosno filtriranja težih pacijentkinja prema ustanovama višeg ranga. Na osnovu unetih varijabli se izračunava individualni rizik za ukupno 5 kategorija, i to: benigna promena, border-line tumor, invazivni kancer stadijuma I, invazivni kancer stadijuma II-IV i metastatski kancer jajnika.

Prema validacionoj studiji (89), preporučena granična vrednost za malignitet iznosi 10%, pri kojoj model postiže senzitivnost od 96,5% i specifičnost od 71,3%. Model izračunava individualni rizik pacijentkinje koji se prikazuje u procentima, što može biti od značaja za dalji postupak. Naime, ukoliko je rizik za postojanje maligne promene nizak, u zavisnosti od kliničke simptomatologije, želja pacijentkinje i protokola ustanove, promena se može pratiti ili se može predložiti konzervativna intervencija. S druge strane, ukoliko je rizik za postojanje maligniteta povišen, promena se može smatrati dovoljno sumnjivom da opravda upućivanje u ustanovu višeg ranga i tretman od strane ginekološkog onkologa. Prema autorima modela (88), *cut-off* vrednost nije rigidna i interpretira se individualno u zavisnosti od starosti, komorbiditeta, kliničke simptomatologije, operabilnosti i želje za očuvanjem fertiliteta. Ukoliko se promena prati, preporučena je primena nižih *cut-off* vrednosti (do 1 ili do 5%), a u zavisnosti od tipa ustanove i varijacija u adneksalnoj patologiji, preporučuje se i upotreba viših vrednosti (90).

Pored visoke senzitivnosti, karakteristika modela je mogućnost diferencijacije maligniteta na kategorije border-line tumora, ranog i uznapredovanog karcinoma jajnika i sekundarnih maligniteta jajnika. Ova karakteristika ADNEX modela može imati značajne kliničke implikacije. Kada se na osnovu ultrazvučnog pregleda postavi sumnja na ovarijalni malignitet, obično se provode dodatni postupci kao što su RTG pluća, CT ili MR sa ciljem evaluacije proširenosti bolesti. Ukoliko model ukaže na povišen rizik od sekundarnog ovarijalnog maligniteta, dodatni dijagnostički postupci bi mogli ukazati na lokalizaciju primarnog kancera. Interpretacija ove karakteristike je drugačija u odnosu na ukupan rizik od maligniteta jer se ne može očekivati da je rizik od sekundarnog ovarijalnog maligniteta jednak riziku od invazivnog epitelijalnog karcinoma koji je daleko češći. Iz tog razloga se u proceni individualnog rizika češće koristi relativni rizik koji se procenjuje u odnosu na bazični rizik (88).

1.3.5.4 ROMA index

Risk of Ovarian Malignancy Algorithm ili ROMA indeks je algoritam za procenu rizika od ovarijalnog karcinoma koji ne zavisi od ultrazvučnog nalaza. Moore i saradnici su 2009. godine opisali algoritam za procenu rizika epitelijalnog ovarijalnog karcinoma koji uzima u obzir preoperativne serumske koncentracije CA 125 i HE 4 i menopauzalni status žene i (91). Vrednost ROMA indeksa se određuje različito za premenopauzalne i postmenopauzalne pacijentkinje, a na osnovu dobijenih vrednosti pacijentkinje se svrstavaju u grupu sa niskim i visokim rizikom za epitelijalni karcinom jajnika.

Moore i saradnici su u navedenoj studiji pokazali da ROMA indeks u premenopauzalnoj grupi ima senzitivnost 76,5% i specifičnost 74,8%, a u postmenopauzalnoj grupi senzitivnost 92,3% i specifičnost 75,0%, te da je pouzdaniji u predikciji epitelijalnog karcinoma jajnika u poređenju sa zasebnom primenom navedenih tumorskih markera (92). Smatra se da su performanse kombinovanog pristupa bolje u odnosu na statističke parametre ukoliko se ovi biomarkeri koriste zasebno (70). U ovoj studiji senzitivnost je iznosila 78%, dok je specifičnost bila 86%. Bolje karakteristike ROMA indeks je pokazao u postmenopauzalnoj u odnosu na premenopauzalnu populaciju (senzitivnost i specifičnost 77% i 91% u postmenopauzalnoj i 71% i 88% u premenopauzalnih pacijentkinja). Primena ROMA skora u odnosu na izolovanu primenu CA 125 dalje istu senzitivnost uz bolju specifičnost (93).

U meta-analizi ukupno 5954 slučaja, objedinjeni parametri za ROMA indeks su pokazali senzitivnost od 90%, specifičnost 91%, PPV 90%, NPV 93% i AUC 0,96. Autori su zaključili da ROMA indeks predstavlja racionalan test za kliničku dijagnozu ovarijalnog kancera (94). U retrospektivnoj meta-analizi iz 2021. godine (95) obuhvaćene su 32 studije koje su kao ishod posmatrale samo epitelijalni ovarijalni karcinom i koje su kao kontrolnu grupu imale samo pacijentkinje sa benignim adneksalnim nalazima, odnosno isključene su studije u kojima su kontrolnu grupu činili zdravi pojedinci. ROMA indeks je pokazao najbolju senzitivnost od 88% za postmenopauzalne pacijentkinje i 80% za premenopauzalne pacijentkinje, dok je HE4 imao najvišu specifičnost za celu grupu koja je iznosila 90%. Autori su zaključili da je ROMA bolji marker za diferencijaciju EOC od benignih ovarijalnih masa u postmenopauzalnoj populaciji u odnosu na zasebno korišćenje ovih biomarkera. S druge strane, HE4 se pokazao boljim prediktorom EOC u premenopauzalnoj populaciji u odnosu na ROMA indeks i zaseban CA125.

Studije su pokazale da kombinovana upotreba serumskih koncentracija CA 125 i HE 4, u kombinaciji sa menopauzalnim statusom ima uporedive karakteristike sa najčešće korišćenim ultrazvučnim prediktivnim modelom - RMI skorom (91). Ipak, postoje značajne varijacije u karakteristikama ROMA skora što se može pripisati heterogenosti ispitivnih populacija (92,96-

99), ali i različitim definicijama menopauzalnog statusa. Ne postoji univerzalno prihvaćen način određivanja menopauzalnog statusa, obzirom da se u kliničkoj praksi koriste starosna granica, anamnestički podaci o izostanku menstrualnog ciklusa u trajanju od godinu dana, kao i vrednosti serumskog folikulo-stimulirajućeg hormona (FSH). Takođe, nivo serumskog HE 4 postepeno raste sa godinama pacijentkinje, pri čemu nema iznenadnog značajnog porasta ovog biomarkera u vreme menopauze (100). Na osnovu ovih ograničenja ROMA skora i hipoteze da starost pacijentkinje izražena u godinama može poboljšati interpretaciju HE 4, Karlsen i saradnici su razvili Kopenhagenski indeks (CPH-I) (96). Senzitivnost testa na uzorku od 2665 pacijentkinja je iznosila 95% sa specifičnošću od 78%. Do sličnih rezultata su došli autori novije studije (101), ali bez jasne razlike CPH-I u odnosu na ROMA skor. Svakako, CPH-I zahteva dalju eksternu validaciju pre preporuke za širu upotrebu.

1.4 Postupak kod dijagnostikovane adneksalne promene

1.4.1 Praćenje adneksalnih promena

Benigne promene se mogu pratiti serijskim ultrazvučnim pregledima i određivanjem tumorskih markera. Preliminarni rezultati IOTA 5 studije pokazuju da je dugoročno praćenje adneksalnih promena bezbedno (102). Studija je obuhvatila 1900 pacijentkinja sa ultrazvučno klasifikovanim benignim promenama. Oko 60% promena je bilo unilokularno, 25% multilokularno, dok je prosečna veličina iznosila 4 cm. Nakon 2 godine spontana rezolucija je uočena u 20%, dok je hirurška procedura urađena kod 16% pacijentkinja. Maligniteti (invazivni i border-line tumori jajnika) su dijagnostikovani u manje od 1%, dok su torkvacija i ruptura ciste registrovani u 0,6% operisanih pacijentkinja.

U navedenoj studiji pacijentkinje su praćene u vremenskim intervalima od 3 do 6 meseci. U praksi se naredni ultrazvučni pregled obično planira za 2-3 meseca kako bi se dokumentovala spontana rezolucija ili utvrdila dinamika rasta promene. Prva naredna kontrola se može planirati za 6 meseci, a u slučaju stabilnih nalaza koji ne menjaju svoje karakteristike, kontrole mogu biti jednom godišnje (manji endometriomi, dermoidne ciste, cistadenomi). Ukoliko se tokom praćenja pojave karakteristike suspektne na malignitet, dođe do rasta tumora ili elevacije tumorskih markera praćenje se može prekinuti i planirati hirurška intervencija (65).

1.4.2 Hirurški tretman adneksalnih promena

Hirurški tretman se preporučuje kod adneksalnih tumora kod kojih je poželjna histološka evaluacija, ali i kod benignih promena kod kojih je povišen rizik od torkvacije ili rupture ciste, kao i kod pacijentkinja sa izraženom simptomatologijom. Obim operativnog zahvata zavisi od većeg broja faktora i uključuje starost pacijentkinje, reproduktivne želje, stepen sumnje na malignitet i intraoperativni nalaz.

Poštudne procedure, cistektomija ili enukleacija solidnog tumora, imaju za cilj očuvanje reproduktivne i/ili hormonske funkcije jajnika, dok se adnektomija može razmotriti kod žena koje su završile reprodukciju.

Operativni zahvat se može izvesti laparotomijom ili laparoskopijom. Prednosti laparoskopije, pored estetskog efekta, uključuju brži oporavak i nižu učestalost postoperativnog bola, kraću hospitalizaciju i niže troškove lečenja, ali i manji rizik od formiranja adhezija što je od značaja za infertilne pacijentkinje (103). Pacijentkinje sa unilokularnim cistama, posebno ukoliko na osnovu imidžinga možemo proceniti verovatni histološki tip promene, predstavljaju idealne kandidate za laparoskopiju. Kompleksna adneksalna promena ne predstavlja kontraindikaciju za laparoskopiju, ali je u tim slučajevima pristup individualan i zavisi od stepena sumnje na malignitet. Veličina ciste generalno ne predstavlja limitirajući faktor za laparoskopiju.

Poseban problem predstavljaju nalazi koji su visoko suspekti na malignitet. Opsežnost hirurškog postupka i mogućnost ponovne hirurške intervencije mora biti jasno predočena pacijentkinji. U zavisnosti od nalaza, odlučujemo se za cistektomiju ili adneksotomiju, pri čemu se u istom aktu može načiniti i stejdžing procedura. Biopsija kontralateralnog jajnika se ne preporučuje ukoliko je jajnik normalnih makroskopskih karakteristika. U slučaju dijagnostikovanog maligniteta, pacijentkinji se može predložiti stejdžing procedura ukoliko prethodno nije urađena, ili radikalizacija ukoliko je pacijentkinja završila reprodukciju. Važno je napomenuti da, iako može delovati da je tumor ograničen na jajnik, u izvesnom broju slučajeva postojeće mikroskopski detektabilne metastaze, što ukazuje na značaj adekvatnog hirurškog stadiranja.

S druge strane, nedostatak laparoskopije je veći rizik od rupture ciste i time jatrogenog rasipanja potencijalno malignog sadržaja. U studiji koja je obuhvatila preko 1000 laparoskopskih procedura, rizik od rupture ciste je iznosio oko 70%, dok je malignitet registrovan u 1,5% slučajeva (104). Odgovarajućom selekcijom pacijentkinja i intraoperativnim manipulacijama se ovi rizici mogu svesti na minimum. Ukoliko je indikovana ponovna hirurška procedura zbog nalaza border-line tumora ili kancera jajnika, ova procedura se može izvesti laparoskopskim pristupom, jer je primarni tumor prethodno uklonjen i nema rizika od rasejavanja bolesti.

1.5 Karakteristike dijagnostičkog testa

Dobar dijagnostički test se odlikuje visokom senzitivnošću i visokom specifičnošću. Senzitivnost testa možemo definisati kao odnos pacijenata sa oboljenjem kod kojih je test pozitivan, odnosno sposobnost testa da iz uzorka identifikuje obolele osobe (od kojih neće sve biti stvarno obolele). Specifičnost testa je odnos pacijenata bez oboljenja kod kojih je test negativan (od kojih neće svi biti stvarno bez oboljenja), odnosno sposobnost testa da iz uzorka identifikuje osobe koje nemaju oboljenje, ili ishod od interesa. Prema tome, treba naglasiti da je kliničaru test sa visokom senzitivnošću najkorisniji kada je negativan, jer sa velikom verovatnoćom možemo tvrditi da osoba sa negativnim testom nema oboljenje. Slično, kliničaru je test sa visokom specifičnošću najkorisniji kada je pozitivan. Ova dva parametra su često u inverznom odnosu tako da je visoko senzivan test praćen nižom specifičnošću i obrnuto. Međutim, ovi parametri predstavljaju opšte karakteristike dijagnostičkog testa i sa kliničkog stanovišta nisu previše upotrebljive.

Prediktivne vrednosti testa, pozitivna i negativna, su u rutinskoj kliničkoj praksi korisnija mera dijagnostičke preciznosti testa. Pozitivna prediktivna vrednost je proporcija

pacijenata sa pozitivnim testom koji stvarno imaju oboljenje, dok je negativna prediktivna vrednost proporcija pacijenata sa negativnim testom koji stvarno nemaju oboljenje, odnosno ishod od interesa. Obzirom da prediktivne vrednosti zavise od prevalencije oboljenja, rezultati istraživanja se ne mogu lako generalizovati. Obzirom na različitu prevalenciju, isti rezultat testa može dati različite prediktivne vrednosti na primarnom, sekundarnom ili tercijernom nivou zdravstvene zaštite.

Odnos verodostojnosti (*likelihood ratio*) pozitivnog testa (LR+) definiše verovatnoću da osobe sa oboljenjem imaju pozitivan test, dok odnos verodostojnosti negativnog testa (LR-) definiše verovatnoću da osoba bez oboljenja ima negativan test. Sa kliničkog aspekta, test je pouzdaniji ukoliko je LR+ što veći, dok je LR- što manji odnosno bliži nuli.

Mnogi dijagnostički testovi, kao na primer tumorski markeri, koriste kontinuirane varijable pri čemu određena vrednost predstavlja granicu koja deli uzorak na dve grupe, grupu sa niskim i grupu sa visokim rizikom od postojanja oboljenja ili ishoda od interesa. Senzitivnost i specifičnost testa zavise od definisane granične vrednosti. Niža vrednost će rezultirati višom senzitivnošću, jer će obuhvatiti više obolelih osoba, dok će podizanje granične vrednosti rezultirati boljom specifičnošću, jer će obuhvatiti više zdravih osoba. Prema tome, podizanje ili spuštanje granične vrednosti će uticati na karakteristike testa. ROC (Receiver operating characteristic) kriva predstavlja grafički prikaz sposobnosti testa za podelu pacijenata u grupu sa i bez oboljenja. Kriva se formira izračunavanjem senzitivnosti i specifičnosti za svaku moguću graničnu vrednost, pri čemu je u grafičkom prikazu na vertikalnoj osi prikazana senzitivnost, dok je na horizontalnoj osi prikazana vrednost 1-specifičnost. Dijagonalna linija na ROC grafiku predstavlja slučajnost i test je bolji ukoliko je udaljen od dijagonalne linije. ROC krive omogućavaju određivanje granične vrednosti kod koje se postiže optimalna senzitivnost i specifičnost, omogućavaju procenu dijagnostičke preciznosti i upoređivanje korisnosti dva ili više dijagnostičkih testova (105).

Optimalna granična vrednost (ili *cut-off*) je vrednost pri kojoj test najbolje deli uzorak na one koji imaju i nemaju oboljenje. U aktuelnoj analizi korišćen je Youden-ov indeks koji predstavlja maksimalnu vertikalnu distancu ROC krive od dijagonalne linije, odnosno to je odnos senzitivnosti i specifičnosti koji je najudaljeniji od slučajnosti (105). Površina ispod ROC krive (*AUC – area under curve*) je mera diskriminatorne sposobnosti testa pri svim graničnim vrednostima i ne zavisi od prevalencije oboljenja.

Uopšteno gledano, optimalna granična vrednost zavisi od kliničkog konteksta. Kao primer može se navesti sledeće. Na nivou primarne zdravstvene zaštite važno je diferencirati benignu i malignu adneksalnu promenu kako bi pacijentkinja bila upućena na odgovarajući dalji postupak, dok je u tercijernoj ustanovi bitno identifikovati pacijentkinje koje su u niskom riziku od maligniteta kako se ne bi sproveo opsežniji tretman od potrebnog (eng. *overtreatment*). Sledstveno, na nivou primarne zdravstvene zaštite je opravdanije koristiti test sa visokom senzitivnošću, dok je u tercijernom nivou opravdanije koristiti test sa visokom specifičnošću.

Važno je napomenuti da dijagnostički testovi trebaju biti dodatak, a ne zamena kliničkoj proceni.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Na osnovu prethodno iznetog definisani su ciljevi istraživanja:

- Analizirati dijagnostičke karakteristike ispitivanih prediktivnih modela (RMI, IOTA Simple Rules, ADNEX model i ROMA indeks)
- Utvrditi optimalne *cut-off* vrednosti prediktivnih modela u ispitivanoj populaciji
- Analizirati eventualni doprinos biomarkera u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena

MATERIJAL I METODE

1.6 Tip studije

Istraživanje je sprovedeno kao prospektivna opservaciona studija preseka. U studiju su uključene pacijentkinje primljene na Kliniku za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije zbog planiranog operativnog lečenja u periodu između januara 2019. i juna 2021. godine.

Pacijentkinje su pismenim i usmenim putem informisane o planiranim dijagnostičkim i terapijskim procedurama. Protokol studije je prihvaćen od strane Etičkog odbora Medicinskog fakulteta (odluka 1550/V-26) i stručnog kolegijuma Klinike za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije.

1.7 Kriterijumi za uključivanje u studiju

U studiju su uključene pacijentkinje starije od 18 godina sa najmanje jednom adneksalnom promenom verovatnog ovarijalnog porekla koja je predstavljala indikaciju za operativno lečenje. Pacijentkinje su potpisale informisani pristanak za učešće u studiji.

1.8 Kriterijumi za isključivanje iz studije

Iz studije su isključene pacijentkinje sa trudnoćom, podatkom o prethodnim malignitetima bez obzira na lokalizaciju, pacijentkinje kod kojih je u toku preoperativne obrade otkriven drugi malignitet, kao i pacijentkinje kod kojih se u toku preoperativne pripreme odustalo od operativnog lečenja. Pacijentkinje kod kojih je prethodno urađena obostrana adneksektomija i pacijentkinje sa očiglednom upalnom etiologijom nisu bili kandidati za učešće u studiji.

1.9 Protokol pregleda ispitanica

Na početku kliničkog pregleda zabeleženi su osnovni demografski podaci – starost ispitanice, paritet, prisustvo komorbiditeta i menopauzalni status. Postmenopauza je definisana kao period sa više od 12 meseci amenoreje u trenutku prijema pacijentkinje, ili ukoliko su bile starije od 50 godina u slučaju prethodne histerektomije sa konzervacijom adneksa. Sve druge pacijentkinje su smatrane premenopauzalnim.

Klinička simptomatologija je procenjena grupom pitanja koja su imala za cilj definisanje tegoba pacijentkinja, kao što su prisustvo ili odsustvo bola u abdomenu i maloj karlici, promene u apetitu, osećaj punoće u stomaku, pojava nadimanja ili oticanja stomaka. Zabeležena je dužina trajanja i učestalost tegoba. Asimptomatskim adneksalnim promenama su smatrane promene koje su otkrivene rutinskim ginekološkim pregledom, ginekološkim pregledom koji je sproveden iz drugog razloga, ili pregledom iz neke druge nepovezane indikacije.

1.9.1 Tehnika pregleda i opis ultrazvučnog nalaza

Ultrazvučne preglede su obavljali jedan IOTA sertifikovan i dva lekara upoznata sa IOTA terminologijom. Prema važećim normativima Evropskog udruženja za primenu ultrazvuka u medicini (106), ispitivači se mogu smatrati ultrasonograferima nivoa II. Ultrazvučni pregledi su obavljeni na ultrazvučnom aparatu Samsung A30 sa multifrekventnom predefinisanim endovaginalnom i abdominalnom sondom.

Početni pristup je bio transvaginalni korišćenjem sive skale i kolornog doplera. Sagledan je region male karlice i vizualizovani ginekološki organi. U slučaju većih promena koje je teško sagledati samo korišćenjem transvaginalnog pristupa, ili kod sumnje na malignitet pregled je bio dopunjen transabdominalnim pristupom.

Adneksalne promene su opisane prema preporukama (107). Uočena lezija je izmerena u tri dimenzije uobičajenim redosledom (kranio-kaudalno, antero-posteriorno, latero-lateralno). Septe su definisane kao tkivne trake koje se pružaju od jedne do druge strane šupljine ciste deleći je na taj način na više subjedinica. Ukoliko je uočena nekompletna septa koja se ne vizualizuje celom dužinom smatrali smo da je u pitanju ista subjedinica. Zabeležena je debljina septe, optimalno u perpendikularnom planu, a vaskularizacija septe je procenjivana kolornim doplerom. Zid ciste je opisivan kao regularan ili pravilan, ukoliko nije bilo papilarnih prominencija, dok je u slučaju prisustva barem jedne papilarne projekcije zid ciste opisan kao iregularan ili nepravilan. Isti termini (regularan/iregularan) su korišćeni za opis spoljašnjih kontura solidne promene. Sadržaj ciste je opisivan kao anehogen, hipoehogen, hemoragičan ili mešovite ehogenosti. Anehogen sadržaj ciste je odgovarao ultrazvučnoj slici sadržaja mokraćne bešike ili amnijske tečnosti, dok je hipoehogen sadržaj odgovarao slici brušenog stakla koja je tipična za endometriom. Hemoragičan sadržaj je definisan kao anehogen ili hipoehogen sadržaj sa unutrašnjim, obično nepravilnim trakastim strukturama fibrinskih niti ili koaguluma. Sadržaj koji je tipičan za dermoidnu cistu je opisivan kao mešoviti sadržaj.

Mekotkivne komponente adneksalne promene su opisane u 3 dimenzije, pri čemu je procenjena vaskularizacija uočenih promena. Papilarne projekcije su definisane kao mekotkivne promene koje prominiraju u lumen ciste više od 3 mm. Opisana je vaskularizacija i sam izgled papilarnih projekcija. Promene manje od 3 mm se nisu smatrale solidnom komponentom, ali su uticale na opis zida ciste koji je u tim slučajevima definisan kao nepravilan. Prilikom procene solidnog tkiva zabeleženo je prisustvo ili odsustvo akustičke senke. Akustička senka predstavlja gubitak ili slabljenje signala iza prepreke i nastaje kao posledica apsorpcije ultrazvučnog talasa u strukturama sa niskim sadržajem tečnosti (vezivno tkivo, koštane strukture, kalcifikacije).

Vaskularizacija tumora je procenjena semi-kvantitativno upotrebom kolornog doplera unutar tumora, septe i solidnih komponenti promene. Subjektivna procena vaskularizacije je data jednom, za ceo tumor, a prema navedenom pravilu.

- kolor skor 1 – vaskularizacija odsutna,
- kolor skor 2 – minimalna vaskularizacija,
- kolor skor 3 – umerena vaskularizacija,
- kolor skor 4 – intenzivna vaskularizacija.

Unilokularne ciste su definisane kao promene sa jednom šupljinom, bez prisustva septe ili solidnih komponenti. Multilokularne ciste su imale barem jednu kompletnu septu, bez

prisustva solidnog tkiva ili papilarnih projekcija. Broj cističnih subjedinica je definisan prema podeli koja se koristi u ADNEX modelu, i to: 2 subjedinice, 3 subjedinice, do 10 subjedinica i više od 10 subjedinica. Unilokularno-solidna i multilokularnosolidna promena je imala jednu ili više cističnih subjedinica, uz prisustvo solidnog tkiva ili barem jedne papilarne projekcije. Tumor u kome je mekotkivna komponenta činila više od 80% tumora je smatran solidnim tumorom.

Ukoliko je slobodna tečnost bila prisutna izvan Douglasovog špaga korišćen je termin ascites. Kod sumnje na malignitet, pregled je uključivao pregled intraabdominalnih organa i struktura sa ciljem definisanja ekstraovarijalnog širenja bolesti, pri čemu je korišćena dihotomna varijabla – suspektno ekstraovarijalno širenje prisutno ili odsutno.

Morfološke karakteristike adneksalnih promena su beležene u prethodno formiranoj elektronskoj bazi pogodnoj za dalje analize.

1.10 Prediktivni modeli

Klasifikacija adneksalnih promena je izvršena subjektivnom procenom i prediktivnim modelima: RMI, IOTA SR, IOTA ADNEX i ROMA indeks.

Kod bilateralnih lezija analizirana je složenija ili veća lezija, a prema diskreciji ultrasonografera.

Na osnovu morfoloških karakteristika promene i kliničkih podataka, lezija je klasifikovana kao benigna ili maligna, pri čemu je definisan i nivo sigurnosti, čime su lezije svrstane u jednu od sledećih kategorija: sigurno benigna (kategorija 1), verovatno benigna (kategorija 2), verovatno maligna (kategorija 3) i sigurno maligna promena (kategorija 4). Prilikom subjektivne procene uzeti su u obzir demografski i klinički podaci, uključujući i vrednost tumorskih markera, ukoliko su bili dostupni. Prilikom subjektivne procene ispitivači nisu bili upoznati sa nalazima prethodno sprovedenog imidžinga.

RMI (Risk of Malignancy Index) je korišćen prema metodologiji autora. Za potrebe studije korišćena je druga verzija ovog prediktivnog modela koja se računa prema formuli $U \times M \times CA125$, gde ukupni ultrazvučni skor 0 ili 1 daje $U=1$, dok skor ≥ 2 daje $U=4$ (77). Ultrazvučni skor je dobijen na osnovu sledećih parametara: multilokularnost, prisustvo solidnih delova, bilateralnost, prisustvo ascitesa i intraabdominalnih metastaza. Premenopauzalni status je definisan kao $M=1$ u premenopauzalnom i $M=4$ u postmenopauzalnom periodu. Vrednost CA-125 je direktno aplikovana u formulu. Granična vrednost za malignitet je bio ukupan skor veći ili jednak 200.

SR model (model jednostavnih pravila) je korišćen prema preporukama (83). Ovaj model je uključio pet ultrazvučnih karakteristika koje ukazuju na benignu promenu (B karakteristike), i to: unilokularnost, solidna komponenta sa najvećim dijametrom do 7 mm, prisustvo akustične senke, pravilan multilokularan tumor sa najvećim dijametrom do 100 mm, odsutna vaskularizacija promene (kolor skor 1), kao i 5 ultrazvučnih karakteristika koje su ukazivale na malignitet (M karakteristike), i to: nepravilan solidan tumor, prisustvo ascitesa, 4 ili više papilarnih projekcija, nepravilan multilokularno solidan tumor sa najvećim dijametrom 100 ili više milimetara i izražena vaskularizacija (kolor skor 4). Ako su bile prisutne samo B ili samo M karakteristike, lezija je klasifikovana kao benigna ili maligna. Ako su bile prisutne i B i M karakteristike ili ako nijedna od karakteristika nije bila prisutna, rezultat se smatrao nekonkluzivnim.

ADNEX model je izveden na prethodno objavljen način (89). Korišćene varijable su bile: starost, vrednost serumskog CA-125, tip centra (onkološki centar ili ustanova drugog tipa), maksimalni dijametar lezije, proporcija solidnog tkiva, broj papilarnih projekcija, broj cističnih subjedinica (više ili manje od 10), prisustvo akustične senke i prisustvo ascitesa. Klinika za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije je definisana kao onkološki centar obzirom da se radi o akademskoj ustanovi i nastavnoj bazi Medicinskog fakulteta u Beogradu. Rizik od maligniteta je izračunat primenom *on-line* kalkulatora (<https://www.iotagroup.org/iota-models-software/adnex-risk-model>). Klasifikacija promena na benigne i maligne je izvršena preporučenom graničnom vrednošću od 10%.

Stratifikacija pacijenata u grupu niskog i visokog rizika za postojanje ovarijalnog maligniteta ROMA skorom je izvršena uvidom u medicinsku dokumentaciju. Ukoliko pacijentkinja prilikom prijema nije imala urađene tumorske markere i izračunat ROMA skor ili je od prethodnog određivanja proteklo više od mesec dana, preoperativno je uzet uzorak krvi prema uobičajenom protokolu. Vrednosti CA 125 i HE 4 su određene metodom CMIA (hemiluminiscentno imunoodređivanje) na automatizovanom Abbott analizatoru. Prema preporuci proizvođača referentne vrednosti su iznosile do 35 U/mL za CA 125, dok su za HE 4 referentne vrednosti iznosile <70 pmol/L u premenopauzalnom periodu i <140 pmol/L u postmenopauzalnom periodu. Granične vrednosti ROMA skora su iznosile 7,4 i 25,3% za premenopauzalne, odnosno postmenopauzalne pacijentkinje. Obzirom na različite referentne vrednosti analitičkih metoda i sledstveno različite *cut-off* vrednosti u analizi smo koristili binarnu klasifikaciju na benigne i maligne promene.

U slučaju kategorije 2 ili 3 dobijene subjektivnom procenom, kao i kod nekonkluzivnih nalaza nakon primene modela jednostavnih pravila, konačna odluka o klasifikaciji lezije je donesena primenom tumorskog markera CA 125 sa graničnom vrednošću od 35 U/mL ili aplikacijom ultrazvuk nezavisnog prediktivnog ROMA modela. Ovaj dvostepeni pristup je zasebno analiziran.

1.11 Patohistološki nalazi

Pacijentkinje su operisane prema aktuelnim protokolima, a patološka dijagnoza dobijena hirurškom intervencijom smatrala se referentnom dijagnozom. Materijal je analiziran u Službi za patologiju, patohistologiju i medicinsku citologiju Univerzitetskog kliničkog centra Srbije. Patolozi nisu bili upoznati sa rezultatima ispitivanih prediktivnih modela.

Korišćena je međunarodna klasifikacija ovarijalnih tumora Svetske zdravstvene organizacije (20). Stadijumi malignih tumora određeni su prema klasifikaciji Međunarodne federacije ginekologije i akušerstva (FIGO) (35).

1.12 Statistička analiza

U svrhu statističkih analiza, grupa *border-line* tumora je svrstana u grupu maligniteta.

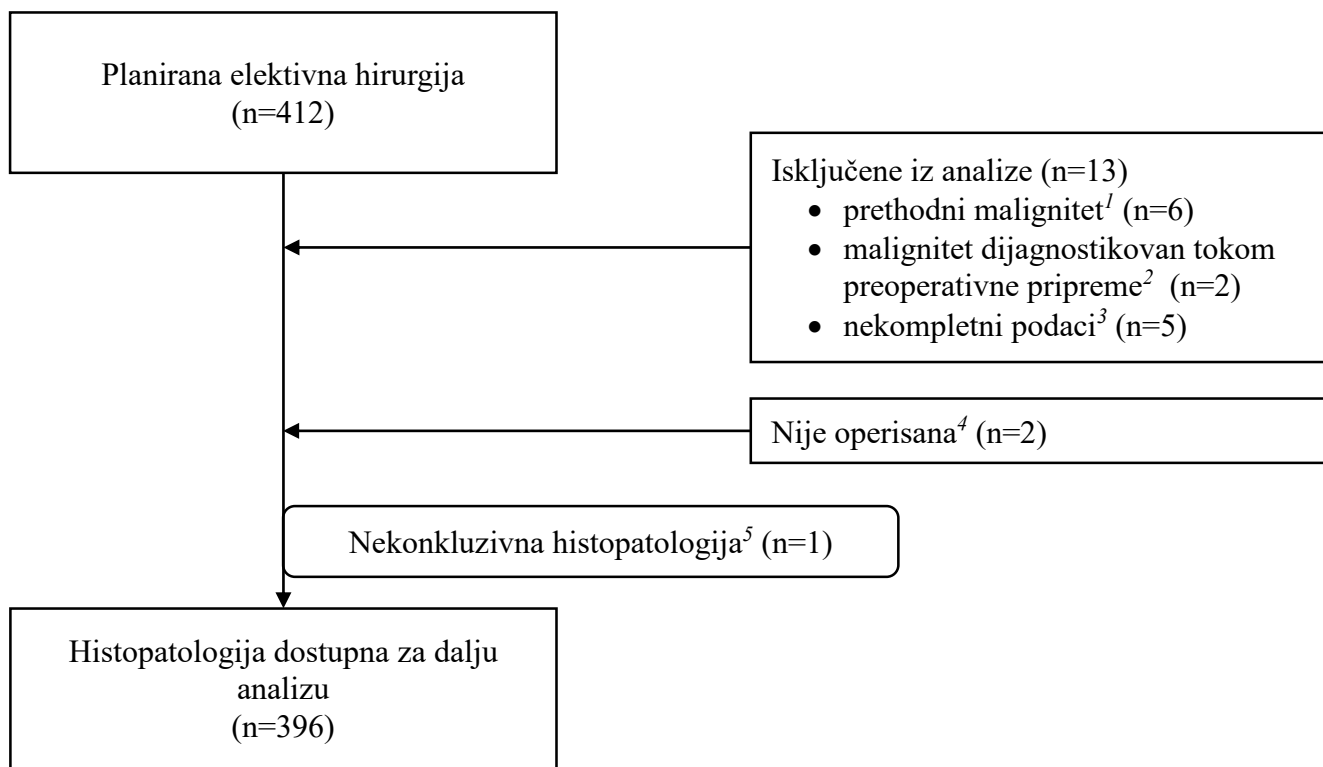
SR model je analiziran u dva navrata. Performanske modela su procenjivane zasebno za konkluzivne slučajeve i u ovoj analizi se nekonkulzivan nalaz smatrao zasebnim ishodom. U dvostepenoj strategiji, nekonkulzivni nalazi su klasifikovani korišćenjem subjektivne procene (SR+SA).

Dobijeni podaci su analizirani metodama deskriptivne i analitičke statistike upotrebom statističkog programa SPSS verzija 22 (SPSS, Inc., Čikago, SAD). Značajnost je definisana kao $p < 0,05$. Razlika između ispitivanih kontinuiranih i kategorijskih varijabli je ispitivana upotrebom t-testa nezavisnih uzoraka, Mann-Whitney U testa i χ^2 testa.

ROC (*Receiver operator characteristics*) krive su formirane za svaki model, uključujući SA sa četiri nivoa sigurnosti. Performanse subjektivne procene i prediktivnih modela su procenjene izračunavanjem površine ispod krive (AUC), dok je 95% interval poverenja određen bootstrap reuzorkovanjem. Senzitivnost (Sn), specifičnost (Sp), pozitivna i negativna prediktivna vrednost (PPV i NPV), odnos verodostojnosti pozitivnog i negativnog testa (*likelihood ratios*, LR+ i LR-), kao i ukupna tačnost testa su izračunate korišćenjem preporučenih vrednosti. Upoređivanje površina ispod kriva, razlika u senzitivnosti i specifičnosti ispitivanih modela, kao i *Youden-ov* indeks za određivanje optimalne granične vrednosti je izvršeno upotrebom programa MedCalc v.19.4.1 (MedCalc Software, Mariakerke, Belgija).

REZULTATI

Tokom ispitivanog perioda, u studiju je uključeno 179 premenopauzalnih i 217 postmenopauzalnih ispitanica, što daje ukupnu brojku od 396 pacijentkinja u ispitivanom uzorku. Ukupno 17 pacijentkinja je isključeno iz analize (Slika 11).



¹ 2 slučaja sa prethodnim kancerom dojke, 2 slučaja sa malignim melanomom, 1 slučaj sa kolorektalnim kancerom, 1 slučaj sa tiroidnim kancerom

² 2 slučaja sa citološkom analizom ascitesa – maligne ćelije verovatno ovarijalnog porekla

³ 2 slučaja sa nedostajućim vrednostima CA 125, 2 slučaja sa nedostajućim kliničkim podacima, 1 slučaj sa nedostajućim ultrazvučnim izveštajem

⁴ 1 slučaj sa apsolutnim kontraindikacijama za hiruršku intervenciju, 1 slučaj sa preoperativno dijagnostikovanom masivnom plućnom embolijom

⁵ 1 slučaj sa nekonkluzivnom histopatološkim izveštajem zbog izražene nekroze, intraoperativno konstatovana torkvacija 3x

Slika 11. Flow dijagram pacijentkinja u ispitivanoj grupi

1.13

Kliničke karakteristike ispitivane populacije

Prosečna starost pacijentkinja u ispitivanom uzorku je iznosila 52,4 (95% CI: 50,9-53,9) godine. Prosečna starost pacijentkinja u premenopauzalnom i postmenopauzalnom uzorku je iznosila 38,2 (95% CI: 37,2-39,8), odnosno 63,8 (95% CI: 62,7-65,0) godina. Pacijentkinje sa benignim oboljenjem su bile značajno mlađe u odnosu na pacijentkinje sa malignim oboljenjem (49,7 godina (95% CI: 47,9-51,5) naspram 58,7 godina (95% CI: 56,1-61,2)(p<0,01).

Komorbiditeti su bili značajno češći u postmenopauzalnoj grupi (74,2%; 161/217) u odnosu na premenopauzalnu grupu pacijentkinja (30,2%; 54/179). U premenopauzalnoj grupi

više od jednog komorbiditeta je zabeleženo kod 29,6% (16/54) ispitanica, dok je u postmenopauzalnoj grupi više od jednog komorbiditeta registrovano kod 44,1% (90/161) ispitanice i ova razlika nije bila značajna ($\chi^2=3,514$; $p=0,061$). Najčešći komorbiditeti su bili arterijska hipertenzija i dijabetes melitus koji su zabeleženi kod 71,6% (154/215) i 13,0% (28/215) pacijentkinja.

Gotovo polovina pacijentkinja (46,4%; 83/179) u premenopauzalnom uzorku u vreme operacije nisu imale potomstvo (Tabela 6).

Tabela 6. Paritet u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj grupi

Paritet	Premenopauzalna grupa ($n=179$)	Postmenopauzalna grupa ($n=217$)
Bez potomstva	83 (46,4)	23 (10,6)
Jedno dete	20 (11,2)	42 (19,4)
Dva deteta	59 (33,0)	118 (54,4)
Više od 2 deteta	17 (9,4)	34 (15,6)

Tegobe su bile češće prisutne kod postmenopauzalnih (58,1%; 126/217) u odnosu na premenopauzalne pacijentkinje (52,0%; 93/179), ali razlika nije bila značajna ($\chi^2=2,017$; $p=0,156$).

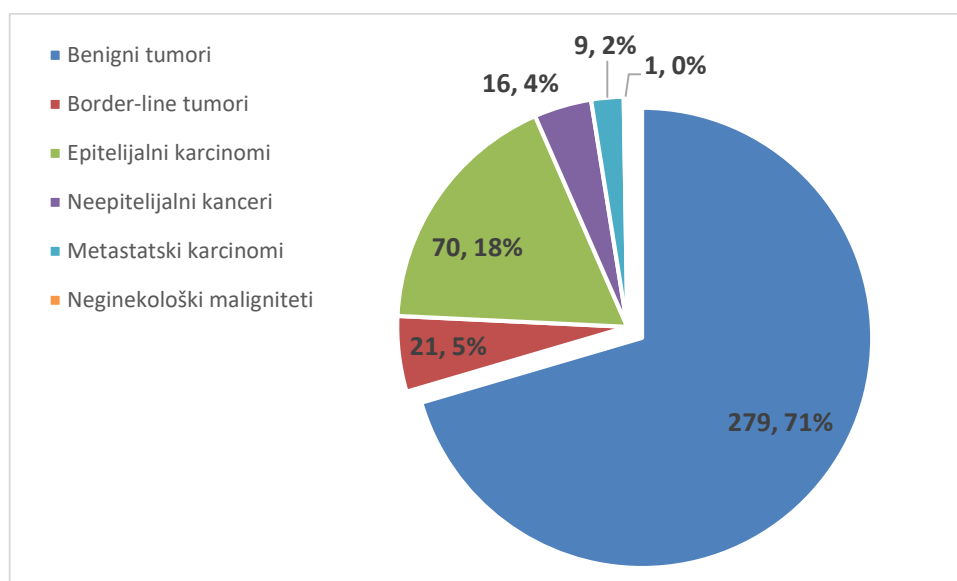
Klinička simptomatologija je češće bila prisutna kod pacijentkinja sa malignim oboljenjem (Tabela 7). Najčešći simptom udružen sa prisustvom adneksalne promene je bio bol koji je registrovan kod 49,7% (197/396) pacijentkinja. Nije postojala razlika u distribuciji bola između pacijentkinja sa benignom i malignom adneksalnom patologijom ($\chi^2=3,325$; $p=0,079$). Prisustvo digestivne simptomatologije i nadimanja je značajno češće bilo udruženo sa malignom bolešću.

Tabela 7. Klinička simptomatologija u ispitivanoj populaciji

Simptom	Benigno ($n = 278$)	Maligno ($n = 118$)	Značajnost
Bol ($n=197$)	46.8% (130/278)	56.8% (67/118)	$p=0.079$
Muka/povraćanje/promena apetita ($n=34$)	2.9% (8/278)	22.0% (26/118)	$p<0,01$
Nadimanje/diskomfor u abdomenu ($n=91$)	13.7% (38/278)	44.9% (53/118)	$p<0,01$
Prisustvo bilo kog simptoma ($n=219$)	48.9% (136/278)	70.3% (83/118)	$p<0,01$

1.14 Histopatološki nalazi u ispitivanoj populaciji

Maligno oboljenje je dijagnostikovano kod 29,8% (118/396) pacijentkinja (Grafik 1). Prevalencija maligniteta kod premenopauzalnih pacijentkinja je iznosila 16,2% (29/179), dok je kod postmenopauzalnih pacijentkinja iznosila 41% (89/217). Razlika u distribuciji benignih i malignih nalaza u odnosu na menopauzalni status je bila statistički značajna ($\chi^2=28,869$; $p<0,01$).



Grafik 1. Distribucija histopatoloških nalaza u ispitivanoj populaciji

Najčešći benigni nalazi su bili cistadenomi i endometriomi koji su činili trećinu svih nalaza u ispitivanoj populaciji (33,4%; 132/396). Mucinozni cistadenom je bio najčešći histološki tip cistadenoma i činio je 63,9% (46/72). Cistadenofibromi i fibrotekomi su dijagnostikovani u 22 (5,6%) i 31 (7,8%) slučaju.

Tabela 8. Histološki nalazi u ispitivanoj populaciji

Histološki tip adneksalne promene	Premenopauza		Postmenopauza		Ukupno	
	N	%	N	%	N	%
Benigni nalazi	150		128		278	70,2
cistadenom	35		37		72	18,2
<i>serozni</i>	9		15		24	33,3*
<i>mucinozni</i>	26		20		46	63,9*
<i>mešoviti tip</i>	0		1		1	1,4*
<i>neodređen tip</i>	0		1		1	1,4*
endometriom	55		5		60	15,2
cistadenofibrom	6		16		22	5,6
dermoidna cista	26		6		32	8,1
fibrotekom	2		29		31	7,8
funkcionalna cista	11		19		30	7,6
paraovarijalna cista	7		3		10	2,5
mešovita benigna cista	4		3		7	1,8
druga benigna promena	2		4		6	1,5
miom	2		3		5	1,3
fibrom	0		3		3	0,8
Borderline	11		10		21	5,3
serozni	5		5		10	2,5

mucinozni	5	5	10	2,5
endometrioidni	1	0	1	0,3
Primarni ovarijalni malignitet	15	71	86	21,7
serozni	2	46	48	12,1
mucinozni	2	5	7	1,8
endometrioidni	4	3	7	1,8
clear-cell	2	4	6	1,5
skvamocelularni	0	1	1	0,3
mešoviti epitelijalni karcinom	0	2	2	0,5
maligna struma jajnika	1	1	2	0,5
karcinosarkom	0	2	2	0,5
sarkom	1	1	2	0,5
disgerminom	1	0	1	0,3
Sertoli-Leydig ćelijski tumor	0	1	1	0,3
granuloza ćelijski tumor	2	4	6	1,5
maligni Brenner-ov tumor	0	1	1	0,3
Sekundarni ovarijalni malignitet²	3	6	9	2,3
Maligniteti ekstraovarijalne lokalizacije³	0	2	2	0,6
Adenokarcinom apendiksa	0	1	1	0,3
Gastro-intestinalni stromalni tumor	0	1	1	0,3

* procenti podtipova cistadenoma su relativni u odnosi na ukupan broj cistadenoma

²naknadnim dijagnostičkim procedurama su dijagnostikovana 2 slučaja karcinoma želuca, 1 karcinom dojke, 1 karcinom debelog creva i 1 adenokarcinom apendiksa; intraoperativno su dijagnostikovana 2 karcinoma debelog creva i 1 planocelularni G3 cervikalni karcinom sa ovarijalnim metastazama; 1 slučaj adenokarcinoma nepoznate lokalizacije

³Adenokarcinom apendiksa se prezentovao kao multilokularna cista maksimalnog dijametra 200 mm, sa ascitesom, gastro-intestinalni stromalni tumor se prezentovao kao multilokularno-solidni tumor sa maksimalnim dijametrom od 91 mm

Benigne adneksalne promene koje nisu bile ovarijalnog porekla su zabeležene u 21 slučaju i obuhvatale su 10 pacijentkinja sa paraovarijalnim cistama, 5 pacijentkinja sa miomima i 6 pacijentkinja sa drugim benignim nalazima. U 3 slučaja su miomi bili sekundarno izmenjeni: 1 slučaj hijaline degeneracije, 1 slučaj cistične degeneracije mioma i 1 slučaj sa hijalinom degeneracijom mioma i kalcifikacijama. Kompletna lista histopatoloških nalaza je predstavljena u tabeli 8.

U grupi maligniteta (n=118), primarni malignitet jajnika je dijagnostikovan kod 72,9% (86/118) pacijentkinja i u većini slučajeva (82,6%; 71/86) je dijagnostikovan epitelijalni ovarijalni karcinom (EOK). Najčešći tip EOK je bio serozni adenokarcinom sa histologijom visokog gradusa koji je dijagnostikovan kod 43 od 48 slučajeva. Distribucija EOK prema histologiji i stadijumu bolesti je prikazana u tabeli 9.

Border-line tumori (BOT) su dijagnostikovani kod 21 pacijentkinje sa jednakom zastupljenošću serozne i mucinozne histologije u po 10 slučajeva, dok je u 1 slučaju dijagnostikovani endometrioidni BOT. Sekundarni ovarijalni maligniteti (ovarijalne metastaze maligniteta drugih lokalizacija) su zabeležene kod 9 pacijentkinja i u većini slučajeva su bili gastrointestinalnog porekla, dok je kod dve pacijentkinje malignitet ekstraovarijalne lokalizacije preoperativno dijagnostikovani kao ovarijalni malignitet.

Tabela 9. Histološki tipovi i stadijumi EOK-a u ispitivanoj populaciji

Epitelijalni ovarijalni karcinom - histološki tipovi -	Broj		Stadijum			
	N	%	I	II	III	IV
serozni	48	67,61	5	5	32	6
mucinozni	7	9,86	5	0	2	0
endometrioidni	7	9,86	5	1	1	0
clear-cell	6	8,45	6	0	0	0
skvamocelularni	1	1,41	0	0	1	0
mešoviti epitelijalni	2	2,82	0	2	0	0
Ukupno	71		21	8	36	6
Ukupno (%)	100.00		29.58	11.27	50.70	8.45

1.15 Ultrazvučna morfologija adneksalnih promena

U 70 slučajeva (70/396) uočene adneksalne promene su bile bilateralne, i to u 10,78% (30/278) benignih nalaza i u 33,90% (40/118) malignih nalaza i ova razlika je bila značajna ($\chi^2=30,318$; $p<0,01$).

Cistične promene su dijagnostikovane u 59,34% (235/396) slučajeva. U podgrupi jednostavnih "simpleks" cisti (unilokularne ili bilokularne ciste promera do 10 cm) nije bilo dijagnostikovanih maligniteta (0/70). U podgrupi kompleksnih cističnih nalaza je registrovano 20 maligniteta (20/165), i to 9 BOT stadijuma IA-IC1, 6 EOK stadijuma I, 1 EOK stadijuma IIB, 2 EOK stadijuma IIIC. U ovoj kategoriji su se nalazila i 2 karcinoma apendiksa: 1 kod koga je dijagnoza postavljena naknadnom apendektomijom i 1 karcinom apendiksa koji se prezentovao kao ovarijalni tumor (fusnota Tabele 2). Zabeležena je slaba pozitivna korelacija između multilokularnosti promene i maligniteta ($r=0,330$, $p<0,01$).

Prisustvo solidne komponente je ultrazvučno uočeno u 40,66% (161/396) slučajeva i bilo je jasan prediktor maligniteta ($\chi^2=125,211$; $p<0,01$). Papilarne projekcije su zabeležene u 28,81% (34/118) malignih lezija i u 6,12% (17/278) benignih nalaza. Prisustvo akustičke senke je bilo jak prediktor benignosti promene, obzirom da je uočeno samo kod benignih nalaza.

Zabeležena je dobra pozitivna korelacija između intenziteta vaskularizacije promene na kolor Dopleru ($r=0,709$, $p<0,01$) i malignosti promene na histopatološkoj analizi. Vaskularizacija papilarnih projekcija je češće bila udružena sa malignitetom ($\chi^2=19,165$; $p<0,01$).

Postojala je korelacija između veličine tumora i maligniteta ($r=0,257$; $p<0,01$). U grupi cističnih tumora, maligne promene su bile gotovo duplo veće (maligne lezije 167,75 mm naspram benigne promene 92,67 mm) ($r=0,368$; $p<0,01$). Razlika u veličine tumora sa prisutnom solidnom komponentom je bila manje izražena (maligne lezije 117,85 mm naspram benigne promene 95,87 mm) ($r=0,179$; $p=0,023$).

Morfološke karakteristike adneksalnih promena u ispitivanoj populaciji su predstavljene u tabeli 10.

Tabela 10. Morfološke karakteristike adneksalnih promena u ispitivanoj populaciji

Morfološke karakteristike	Benigne (n = 278)	Maligne (n = 118)
Unilokularne (n=120)	41.4% (115/278)	4.2% (5/118)
Multilokularne (n=115)	36.0% (100/278)	12.7% (15/118)
Unilokularno-solidne (n=27)	3.60% (10/278)	14.4% (17/118)
Multilokularno-solidne (n=65)	7.2% (20/278)	38.1% (45/118)
Solidne (n=69)	11.9% (33/278)	30.5% (36/118)
Maksimalni dijamer lezije (mm)*	93 [95% CI: 19-300]	126 [95% CI: 21-400]
Prisustvo solidnog tkiva (n=161)	22.6% (63/278)	83.1% (98/118)
Maksimalni dijamer solidnog tkiva (mm)**	58 (95% CI: 4-187)	60 (95% CI: 4-200)
Prisustvo papilarnih projekcija (n=51)	6.1% (17/278)	28.8% (34/118)
Iregularnost zida (n=114)	12.2% (34/278)	67.8% (80/118)
Prisustvo akustičke senke (n=73)	26,3% (73/278)	0.0% (0/118)
Intenzivna vaskularizacija (kolor skor 4) (n=76)	1.8% (5/278)	60.2% (71/118)
Prisustvo ascitesa (n=42)	1.4% (4/278)	32.2% (38/118)

*dvosmerni t test permutacije za ispitivanje razlike medijana

** dvosmerni t test permutacije za ispitivanje razlike medijana, $p=0,391$

χ^2 test za dihotomne varijable, sve neoznačene komparacije $p<0,01$

Benigne promene su u 77,3% (215/278) slučajeva bile cistične, dok su maligne promene imale prisutne solidne elemente u 83,0% (98/118) slučajeva. Dermoidne ciste su bile unilokularne u 81,2% slučajeva, endometriomi u 37,7% slučajeva, dok su cistadenomi u 54,2% slučajeva bili multilokularni. Najčešći solidni benigni tumor je bio fibrotekom.

Tabela 11. Ultrazvučna morfologija benignih promena

Benigni nalazi (n=278)	Ultrazvučna morfologija					Ukupno (100%)
	uni- lokularna	multi- lokularna	unilokularno solidna	multilokularno solidna	solidna	
cistadenofibrom	3 (13,6%)	13 (59,1%)	4 (18,2%)	2 (9,1%)	0 (0,0%)	22
cistadenom	23 (31,9%)	39 (54,2%)	1 (1,4%)	9 (12,5%)	0 (0,0%)	72
dermoidna cista	26 (81,2%)	4 (12,5%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)	0 (0,0%)	32
drugi benigni nalaz	3 (50,0%)	3 (50,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	6
endometriom	37 (61,7%)	21 (35,0%)	0 (0,0%)	1 (1,7%)	1 (1,7%)	60
fibrom	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	3 (100,0%)	3
fibrotekom	2 (6,5%)	0 (0,0%)	1 (3,2%)	4 (12,9%)	24 (77,4%)	31
funkcionalna cista	12 (40,0%)	17 (56,7%)	0 (0,0%)	1 (3,3%)	0 (0,0%)	30
mešovita benigna cista	1 (14,3%)	2 (28,6%)	2 (28,6%)	1 (14,3%)	1 (14,3%)	7
miom	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (20,0%)	4 (80,0%)	5
paraovarijalna cista	8 (80,0%)	1 (10,0%)	1 (10,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	10

Tabela 12. Ultrazvučna morfologija malignih promena

Maligniteti (n=178)	Ultrazvučna morfologija					Ukupno (100%)
	uni- lokularna	multi-lokularna	unilokularno solidna	multilokularno solidna	solidna	
serozni	2 (3,4%)	2 (3,4%)	9 (15,5%)	23 (39,7%)	22 (37,9%)	58
mucinozni	2 (11,8%)	9 (52,9%)	1 (5,9%)	5 (29,4%)	0 (0,0%)	17
endometrioidni	1 (12,5%)	0 (0,0%)	4 (50,0%)	3 (37,5%)	0 (0,0%)	8
clear cell	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (16,7%)	4 (66,7%)	1 (16,7%)	6
skvamocelularni	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 100,0%)	1
maligni Brenner	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (100,0%)	0 (0,0%)	1
mešoviti epit.	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	2 (100,0%)	0 (0,0%)	2
ne-epitelijalni	0 (0,0%)	2 (14,3)	1 (7,1)	5 (35,7)	6 (42,9)	14
metastatski Tu	0 (0,0%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1 (11,1%)	6 (66,7%)	9

Maligniteti u ispitivanom uzorku su bili cistični u 16,9% (20/118) slučajeva, dok su solidni delovi uočeni kod 83,1% (98/118) slučajeva. Serozni adenokarcinom je u 39,7% slučajeva bio multilokularno-solidan, dok se u 37,9% slučajeva prezentovao kao solidna adneksalna promena. Metastatski tumori su u 6 od 9 slučajeva bili solidni.

Ultrazvučna morfologija benignih i malignih promena je predstavljena u tabelama 11 i 12.

1.16 Subjektivna procena

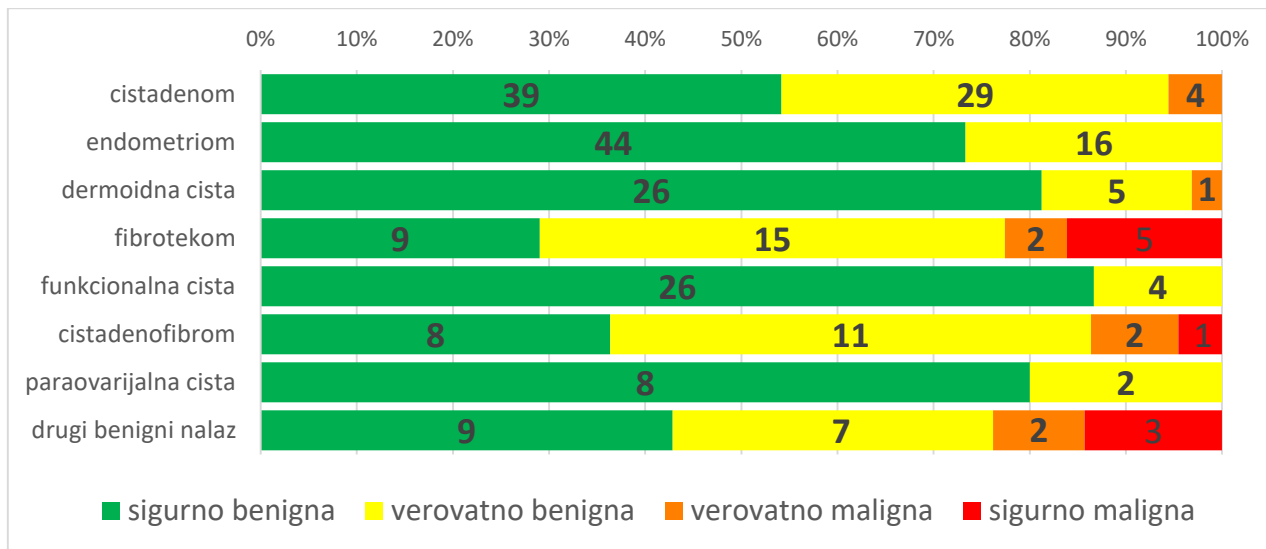
Senzitivnost SA modela za ceo uzorak je iznosila 88,1% (95% CI: 80,9-93,4), dok je specifičnost iznosila 92,8% (95% CI: 89,1-95,6). Model je pokazao najmanju varijaciju senzitivnosti u odnosu na menopauzalne grupe, uz manje varijacije specifičnosti. Pozitivna i negativna prediktivna vrednost su iznosile 83,9% i 94,9% za ceo uzorak, a model je ostvario i najviši LR+ u premenopauzalnoj grupi koji je iznosio 22,4. Dijagnostička preciznost modela je iznosila 91,4% (Tabela 13).

Površina ispod ROC krive za subjektivnu procenu je iznosila 0,928. Nije uočena značajna razlika u vrednostima AUC nakon stratifikacije prema menopauzalnom statusu ($p=0,459$) (Grafik 2 i tabela 14).

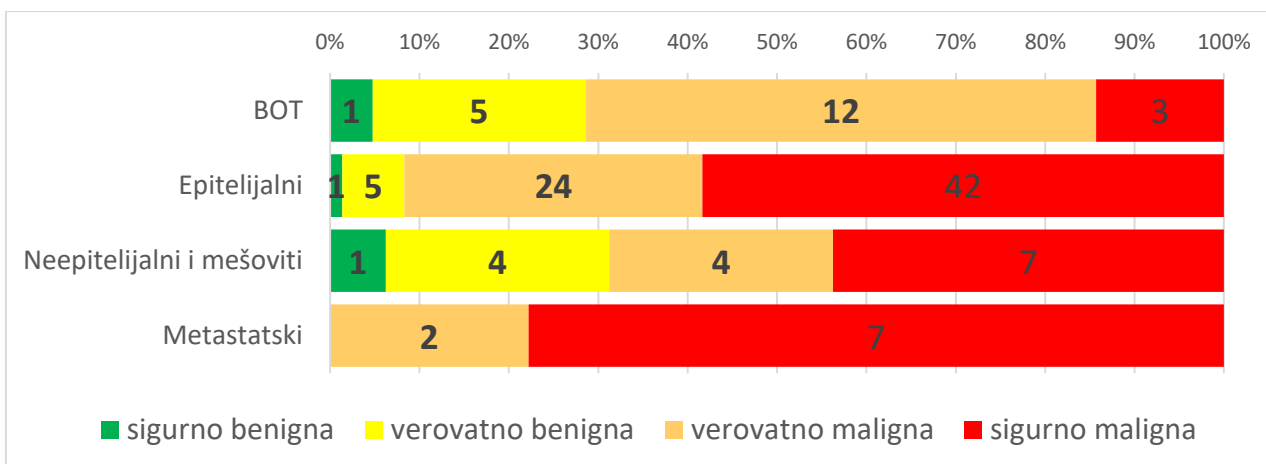
1.16.1 Nivo sigurnosti subjektivne procene

Ukupno 60,6% (240/396) benignih i malignih adneksalnih promena je procenjeno sa visokim nivoom sigurnosti, dok je nesigurnost bila prisutna u 29,4% (156/396), pri čemu su ovi nalazi bili ravnomerno distribuirani u odnosu na menopauzalni status ($\chi^2=1,813$;

p=0,1782). Nivoi sigurnosti kod u odnosu na histopatološke tipove benignih i malignih promena su predstavljene u grafiku 3 i 4.



Grafik 3. Nivo sigurnosti subjektivne procene u odnosu na tip benignih promena



Grafik 4. Nivo sigurnosti subjektivne procene u odnosu na tip malignih promena

Korelacija nivoa sigurnosti subjektivne procene sa histopatološkim nalazima (dihotomna stratifikacija - benigno i maligno) se nije razlikovala u pre i postmenopauzalnoj grupi (z=-0,2290; p=0,8189).

Tabela 13. Pouzdanost ispitivanih modela u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena

Prediktivni model	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV	LR+	LR-	Preciznost
	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	value (95% CI)	value (95% CI)	% (95% CI)
Sve pacijentkinje							
SA	88,14 (80,90-93,36)	92,81 (89,11-95,55)	83,87 (77,23-88,86)	94,85 (91,84-96,79)	12,25 (7,99-18,78)	0,13 (0,08-0,21)	91,41 (88,21-93,98)
SR+SA	88,14 (80,90-93,36)	94,24 (90,82-96,67)	86,67 (89,08-91,31)	94,93 (91,96-96,84)	15,31 (9,47-24,75)	0,13 (0,08-0,21)	92,42 (89,36-94,83)
ADNEX	92,37 (86,01-96,45)	73,02 (67,40-78,15)	59,24 (53,33-63,97)	95,75 (92,30-97,70)	3,42 (2,80-4,18)	0,10 (0,06-0,20)	78,79 (74,43-82,71)
RMI	73,73 (64,83-81,40)	85,97 (81,32-89,83)	69,05 (62,06-75,26)	88,52 (85,02-91,28)	5,26 (3,85-7,17)	0,31 (0,23-0,41)	82,32 (78,20-85,95)
ROMA	72,17 (63,05-80,13)	75,00 (69,18-80,22)	56,85 (50,84-62,66)	85,52 (81,35-88,88)	2,89 (2,27-3,68)	0,37 (0,27-0,50)	74,11 (69,31-78,52)
Premenopauzalna grupa							
SA	89,66 (72,65-97,81)	96 (95,50-98,52)	81,25 (66,21-90,55)	97,96 (94,26-99,29)	22,41 (10,13-49,57)	0,11 (0,04-0,31)	94,97 (90,67-97,68)
SR+SA	89,66 (72,65-97,81)	96,67 (92,39-98,91)	83,87 (68,53-92,55)	97,97 (94,30-99,30)	26,9 (11,26-64,24)	0,11 (0,04-0,31)	95,53 (91,38-98,05)
ADNEX	86,21 (68,34-96,11)	87,33 (80,93-92,20)	56,82 (45,75-67,24)	97,04 (92,94-98,79)	6,81 (4,36-10,62)	0,16 (0,06-0,39)	87,15 (81,35-91,68)
RMI	58,62 (38,94-76,48)	93,33 (88,08-96,76)	62,96 (46,46-76,91)	92,11 (88,30-94,75)	8,79 (4,49-17,22)	0,44 (0,29-0,69)	87,71 (81,99-92,13)
ROMA	62,96 (42,37-80,60)	69,53 (60,78-77,35)	30,36 (22,79-39,17)	89,90 (84,30-93,65)	2,07 (1,40-3,05)	0,53 (0,32-0,88)	68,39 (60,44-75,61)
Postmenopauzalna grupa							
SA	87,64 (78,96-93,67)	89,06 (82,33-93,89)	84,78 (77,16-90,19)	91,2 (85,59-94,76)	8,01 (4,86-13,22)	0,14 (0,08-0,24)	88,48 (83,46-92,40)
SR+SA	87,64 (78,96-93,67)	91,41 (85,14-95,63)	87,64 (80,03-92,62)	91,41 (85,92-94,88)	10,2 (5,77-18,04)	0,14 (0,08-0,24)	89,86 (85,05-93,54)
ADNEX	94,38 (87,37-98,15)	56,25 (47,21-65,00)	60 (55,05-64,76)	93,51 (85,84-97,16)	2,16 (1,76-2,64)	0,1 (0,04-0,24)	71,89 (65,41-77,76)
RMI	78,65 (68,69-86,63)	77,34 (69,11-84,27)	70,71 (63,26-77,19)	83,9 (77,57-88,70)	3,47 (2,48-4,87)	0,28 (0,18-0,42)	77,88 (71,76-83,22)
ROMA	75,00 (64,63-83,62)	80,65 (72,58-87,19)	73,33 (65,31-80,07)	81,95 (75,81-86,83)	3,87 (2,65-5,66)	0,31 (0,21-0,45)	78,30 (72,14-83,65)

Skraćenice: SA, subjektivna procena; SR+SA, jednostavna pravila sa subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima; ADNEX, IOTA ADNEX model; RMI, risk of malignancy index verzija 2; CI, interval poverenja; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; LR+, positive likelihood ratio; LR-, negative likelihood ratio

Grafik 2. ROC krive za preoperativnu klasifikaciju adneksalnih promena ispitivanih modela za celokupan uzorak, premenopauzalnu i postmenopauzalnu grupu. AUC vrednosti ispitivanih modela i 95% interval poverenja su tabelarno prikazani ispod grafikona

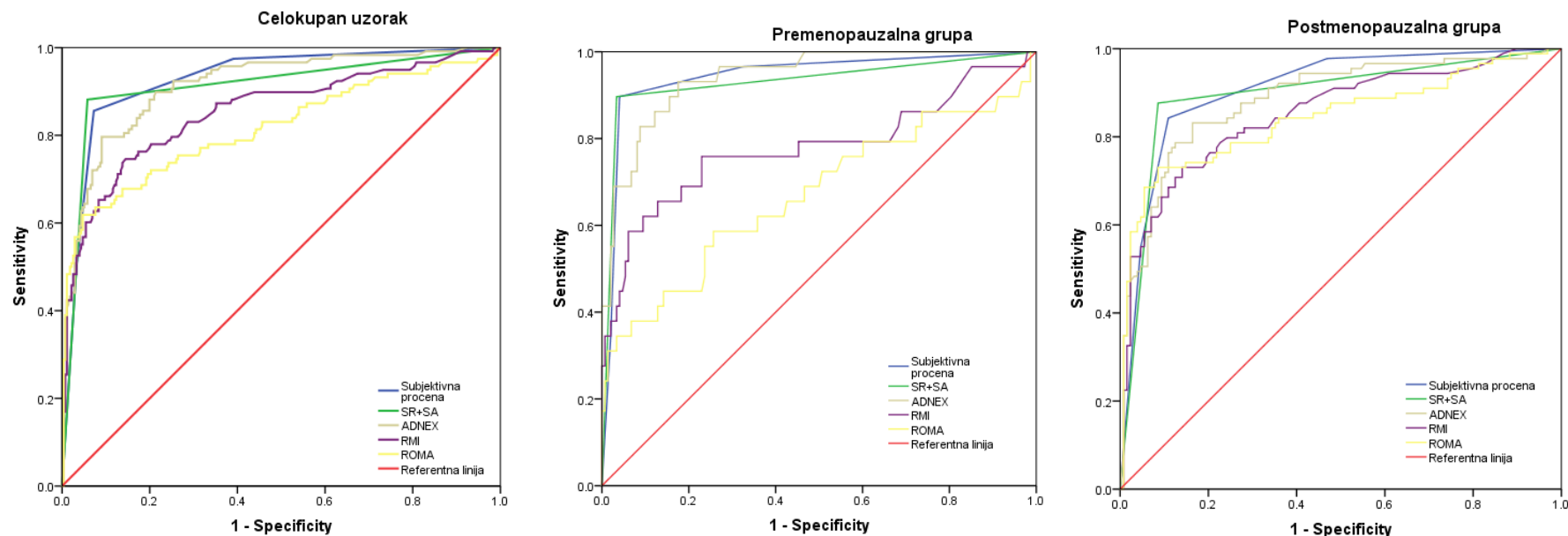


Tabela 14. Površine ispod ROC krivi za ceo uzorak, premenopauzalnu i postmenopauzalnu grupu

Ceo uzorak	AUC	95% CI		Premenopauza	AUC	95% CI		p*	Postmenopauza	AUC	95% CI	
SA	0,928	0,898	0,952	SA	0,944	0,900	0,973	0,265	SA	0,909	0,862	0,944
SR+SA	0,912	0,880	0,938	SR+SA	0,931	0,884	0,964	0,321	SR+SA	0,895	0,847	0,944
ADNEX	0,914	0,882	0,940	ADNEX	0,942	0,897	0,972	0,084	ADNEX	0,886	0,839	0,933
RMI	0,854	0,815	0,887	RMI	0,778	0,710	0,837	0,260	RMI	0,852	0,798	0,906
ROMA	0,813	0,775	0,853	ROMA	0,664	0,589	0,733	0,017	ROMA	0,843	0,785	0,901

*upareno poređenje ROC krivi u odnosu na menopauzalni status upotrebom Delong-ovog testa

Skraćenice: SA – subjektivna procena, SR+SA – model jednostavnih pravila dopunjen subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima, ADNEX – Adnex model, RMI – Risk of Malignancy Index 2, ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, AUC – površina ispod krive, CI – interval poverenja

Tabela 15. Razlika u površinama ROC kriva (AUC) u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena* sa 95% intervalom poverenja i p vrednostima**

	Ceo uzorak			Premenopauzalna grupa			Postmenopauzalna grupa		
	Razlika	95% CI	p	Razlika	95% CI	p	Razlika	95% CI	p
SA - SR+SA	0.016	0.012 - 0.044	0.252	0.013	-0.0339 - 0.0597	0.5880	0.014	-0.0222 - 0.0493	0.458
SA - ADNEX	0.014	-0.019 - 0.046	0.404	0.002	-0.0463 - 0.0510	0.9253	0.023	-0.0216 - 0.0680	0.3099
SA - RMI	0.074	0.033 - 0.115	0.0004	0.166	0.0641 - 0.268	0.0014	0.057	0.00953 - 0.104	0.0019
SA - ROMA	0.115	0.063 - 0.166	0.0001	0.275	0.154 - 0.395	0.0001	0.066	0.0113 - 0.121	0.0180
SR+SA - ADNEX	0.003	-0.027 - 0.032	0.867	0.011	-0.0478 - 0.0690	0.7220	0.010	-0.0286 - 0.0479	0.6204
SR+SA - RMI	0.058	0.017 - 0.099	0.006	0.153	0.0390 - 0.267	0.0086	0.043	0.00164 - 0.0848	0.0416
SR+SA - ROMA	0.098	0.048 - 0.149	0.0001	0.267	0.145 - 0.390	0.0001	0.052	0.00329 - 0.101	0.0365
ADNEX - RMI	0.061	0.025 - 0.096	0.0008	0.164	0.0604 - 0.267	0.0019	0.034	-0.00323 - 0.0704	0.0738
ADNEX - ROMA	0.101	0.052 - 0.144	0.0001	0.278	0.158 - 0.398	0.0001	0.043	-0.00484 - 0.0902	0.0783
RMI - ROMA	0.040	0.004 - 0.077	0.031	0.114	0.0000451 - 0.229	0.0499	0.009	-0.0244 - 0.0427	0.5940

*promene su preoperativno klasifikovane kao benigne i maligne (border-line tumori su klasifikovani kao maligniteti)

Upareno poređenje ROC krivulja u odnosu na menopauzalni status upotrebom Delong-ovog testa

Skraćenice: CI, interval poverenja; SA, subjektivna procena; SR+SA, jednostavna pravila sa subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima; ADNEX, IOTA ADNEX model; RMI, risk of malignancy index verzija 2, ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm

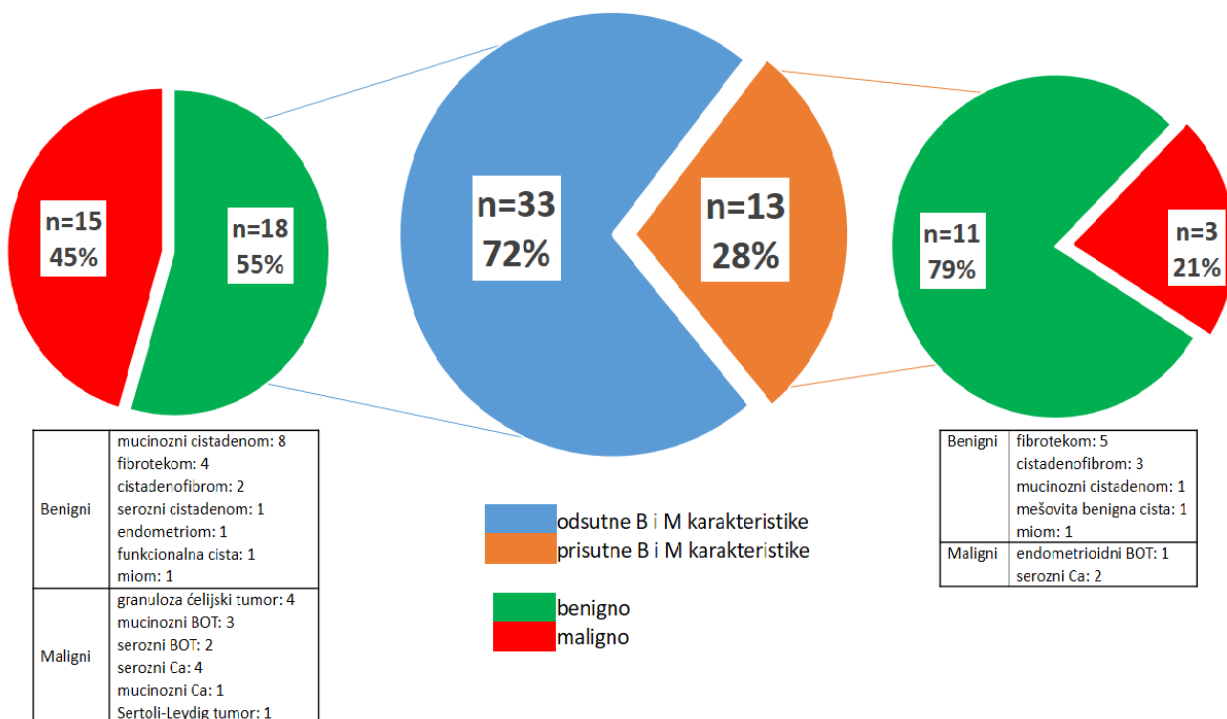
1.17 Prediktivni modeli

1.17.1 Model jednostavnih pravila (IOTA Simple Rules)

Model jednostavnih pravila (SR) je bio primenjiv u 88,1% (349/396) slučajeva. U grupi konkluzivnih nalaza senzitivnost i specifičnost su iznosile 92,0% (95%CI: 84,84%-96,48%) i 95,6% (95% CI: 92,3%-97,8%), dok je dijagnostička preciznost modela iznosila 94,6% (95% CI: 91,6%-96,7%).

U slučajevima u kojima SR model nije bio primenjiv upotrebljen je model subjektivne procene (model SR+SA) kako bi se iskoristio pun uzorak za dalje analize. Senzitivnost SR+SA modela je bila identična modelu SA i iznosila je 88,1% (95% CI: 80,9-93,4), dok je specifičnost iznosila 94,2% (95% CI: 90,8-96,7). Varijacije u senzitivnosti u odnosu na menopauzalni status su bile identične modelu SA, ali uz manje varijacije u specifičnosti. Pozitivne i negativne prediktivne vrednosti za ceo uzorak i obe menopauzalne grupe su bile preko 80% (Tabela 13). Model SR+SA je konzistentno imao najvišu vrednost indeksa LR+, uz veoma dobru vrednost indeksa LR-. Test je pokazao najveću dijagnostičku preciznost u odnosu na ostale ispitivane modele koja je iznosila 92,4%.

AUC za ceo uzorak je iznosila 0,912 i nije uočena razlika u vrednosti AUC u odnosu na menopauzalne grupe (p=0,321) (Tabela 14). Nije uočena razlika u AUC u odnosu na ADNEX model (Tabela 15).



Grafik 5. Distribucija benignih i malignih nalaza, kao i histoloških entiteta u grupi nekonkluzivnih SR nalaza

Analizom benignih (B) i malignih (M) varijabli, najznačajniji prediktori maligniteta u našem uzorku su bile varijable M1 ($z=4,537$; $p=0,033$) i M5 ($z=10,737$; $p<0,01$). Varijable B1 i B5 su bile značajni prediktori benignosti adneksalne promene, dok su varijable B3 i B4 bile dijagnostikovane samo u benignim adneksalnim tumorima.

Model jednostavnih pravila (SR) se nije mogao primeniti kod 14 premenopazalnih i 33 postmenopauzalne pacijentkinje, odnosno u 11,9% (47/396) slučajeva (Grafik 3). Prevalencija maligniteta u nekonkluzivnoj grupi je bila viša u odnosu na ceo uzorak i iznosila je 38,3% (18/47). Procenat nekonkluzivnih nalaza je bio gotovo duplo veći u postmenopauzalnoj grupi u odnosu na premenopauzalnu grupu (15,2% (33/217) naspram 7,8% (14/179)) i ova razlika je bila značajna ($\chi^2=5,116$; $p=0,0237$).

Distribucija benignih i malignih histoloških nalaza je prikazana na grafiku 5.

1.17.2 ADNEX model

Pri *cut-off* vrednosti od 10%, ADNEX model je ostvario najvišu senzitivnost od svih ispitivanih modela koja je iznosila 92,4% (95% CI 86,0-96,5) za ceo uzorak. Model je istovremeno imao najnižu specifičnost koja je iznosila 73,0% (95% CI 67,4-78,2). Indeksi performansi su bolje bili balansirani u premenopauzalnoj grupi sa senzitivnošću i specifičnošću od 86,2% i 87,3%, dok je u postmenopauzalnoj grupi senzitivnost iznosila 94,4% uparena sa nezadovoljavajućom specifičnošću od 56,3% (Tabela 13). Model je ostvario najvišu negativnu prediktivnu vrednost za ceo uzorak. Dijagnostička preciznost modela je iznosila 78,8%.

Vrednost AUC za ceo uzorak je iznosila 0,914. AUC za premenopauzalnu je bila veća u odnosu na postmenopauzalnu grupu (0,942 naspram 0,886), ali nije dosegla granicu značajnosti ($p=0,084$) (Tabela 14). Nije bilo razlike u AUC za ADNEX model u odnosu na SA i SR+SA modele (Tabela 15).

Tabela 17. Performanse ADNEX modela pri različitim *cut-off* vrednostima

	TP	FP	TN	FN	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV	Preciznost
	N				% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
ADNEX 10%	109	75	203	9	92,37 (86,01-96,45)	73,02 (67,40-78,15)	59,24 (53,33-63,97)	95,75 (91,84-96,79)	78,79 (74,43-82,71)
ADNEX 20%	100	51	227	18	84,75 (76,97-90,70)	81,65 (76,60-86,02)	66,23 (60,20-71,77)	92,65 (89,15-95,09)	82,58 (78,47-86,18)
ADNEX 30%	94	30	248	24	79,66 (71,27-86,51)	89,21 (84,95-92,60)	75,81 (68,83-81,64)	91,18 (87,82-93,67)	86,36 (82,58-89,59)
ADNEX 35%	94	27	251	24	79,66 (71,27-86,51)	90,29 (86,18-93,50)	77,69 (70,63-83,44)	91,27 (87,96-93,74)	87,12 (83,42-90,26)

ADNEX 10% vs ADNEX 20%, ADNEX 10% vs ADNEX 30%, ADNEX 10% vs 35%: svi $p<0,01$; ADNEX 30% vs ADNEX 35%: $p=0,250$; komparacije urađene McNemar-ovim testom

ADNEX model je najveću preciznost ostvario pri *cut-off* vrednosti od 35%. Pri ovoj vrednosti senzitivnost binarno klasifikovanog ADNEX modela je bila 79,7%, dok je specifičnost iznosila 90,6% (Tabela 17). Nije uočena razlika u senzitivnosti i specifičnosti u odnosu na SA i SR+SA modele (Tabela 18).

Tabela 18. Performanse ADNEX model sa *cut-off* vrednošću od 35%, SA i SR+SA

	TP	FP	TN	FN	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV	Preciznost
	N				% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)	% (95% CI)
ADNEX 35%	94	27	251	24	79,66 (71,27-86,51)	90,29 (86,18-93,50)	77,69 (70,63-83,44)	91,27 (87,96-93,74)	87,12 (83,42-90,26)
SA	104	20	258	14	88,14 (80,90-93,36)	92,81 (89,11-95,55)	83,87 (77,23-88,86)	94,85 (91,84-96,79)	91,41 (88,21-93,98)
SR+SA	104	16	262	14	88,14 (80,90-93,36)	94,24 (90,82-96,67)	86,67 (80,08-91,31)	94,93 (91,96-96,84)	92,42 (89,36-94,83)

ADNEX 35% vs SA: p=0,743; ADNEX 35% vs SR+SA: p=1,0; SA vs SR+SA: p=0,388; komparacije urađene McNemar-ovim testom

Skraćenice: ADNEX, IOTA ADNEX model; SA, subjektivna procena; SR+SA, IOTA jedostavna pravila sa subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima; TP, stvarno pozitivni; FP, lažno pozitivni; TN, stvarno negativni; FN, lažno negativni; PPV, pozitivna prediktivna vrednost; NPV, negativna prediktivna vrednost; CI, interval poverenja

1.17.3 RMI (Risk of Malignancy Index)

Senzitivnost RMI modela za ceo uzorak je iznosila 73,7% (95% CI: 64,8-81,4), dok je specifičnost iznosila 85,9% (95% CI: 81,3-89,8). Nakon stratifikacije prema menopauzalnom statusu, senzitivnost u premenopauzalnoj grupi je iznosila 58,6%, dok je u postmenopauzalnoj grupi bila 78,7%. Niska senzitivnost u premenopauzalnoj grupi je bila praćena sa specifičnošću od 93,3%, dok je specifičnost u postmenopauzalnoj grupi iznosila 77,3%. Pozitivne i negativne prediktivne vrednosti u svim grupama su bile lošije u odnosu na SA i modele IOTA grupe. Dijagnostička preciznost RMI modela je iznosila 82,3% (Tabela 13).

Vrednost AUC je iznosila 0,854 i bila je značajno manja u odnosu na SA i IOTA modele (Grafik 2) Nije uočena razlika u AUC RMI modela u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj grupi (p=0,260) (Tabela 14).

Za RMI model *cut-off* vrednost je bila dobro podešena (predložena optimalna *cut-off* vrednost >192; p=0,25). Optimalne vrednosti za pre i postmenopauzalne pacijentkinje su se razlikovale. Za premenopauzalne pacijentkinje, RMI model je bio najprecizniji ukoliko je *cut-off* vrednost bila niža, odnosno postavljena na 72. Pri ovoj vrednosti senzitivnost je iznosila 75,9% (95% CI: 56,5-89,7), dok je specifičnost bila 76,7% (95% CI: 69,1-83,2). U postmenopauzalnoj grupi test je bio najprecizniji pri višim *cut-off* vrednostima od 364 kada je senzitivnost bila 73,0% (95% CI: 62,6-81,9), dok je specifičnost bila 85,9 (95% CI: 78,7-91,4).

1.17.4

ROMA indeks

Senzitivnost ROMA modela za ceo uzorak je iznosila 72,2% (95% CI: 63,1-80,1), uz specifičnost od 75,0% (95% CI: 69,2-80,2). Ovi parametri su bili praćeni najnižom PPV, NPV, LR+ i LR- u odnosu na ostale ispitivane modele. ROMA model je lošije karakteristike pokazao u premenopauzalnoj grupi u kojoj su senzitivnost i specifičnost iznosile 62,9% i 69,5%, dok su u postmenopauzalnoj grupi senzitivnost i specifičnost iznosile 75,0% i 80,7. Dijagnostička preciznost ovog modela je bila niža u odnosu na ostale ispitivane modele i iznosila je 74,1% (Tabela 13).

Površina ispod ROC krive za ceo uzorak je iznosila 0,816, pri čemu je vrednost AUC za postmenopauzalnu grupu bila značajno veća u odnosu na premenopauzalnu grupu ($p=0,017$) (Tabela 14). U premenopauzalnoj grupi, ROMA model je imao značajno manji AUC u odnosu na subjektivnu procenu i IOTA modele, dok nije uočena razlika u odnosu na RMI. U postmenopauzalnoj grupi, nije uočena razlika u vrednostima AUC za ADNEX, RMI i ROMA model (Tabela 15).

Kada je kao ishod posmatran samo EOK, AUC za ROMA model je iznosio 0,905 (95% CI: 0,87-0,93), pri čemu nije uočena razlika u vrednosti AUC u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj grupi (premenopauzalna grupa AUC 0,899, postmenopauzalna grupa AUC 0,907%, $p=0,866$).

Diskriminatorne sposobnosti ROMA indeksa prema histološkom tipu malignih tumora u ispitivanom uzorku su predstavljene u tabeli 19.

Tabela 19. Karakteristike ROMA skora u odnosu na histološke tipove i stadijume maligniteta u ispitivanom uzorku

Histološki tipovi tumora	Senzitivnost	Specifičnost	PPV	NPV	TP
Svi maligniteti	72,17 (63,05- 80,13)	75,00 (69,18- 80,22)	56,85 (50,84-62,66)	85,52 (81,35-88,88)	83/115
Svi ovarijalni maligniteti	71,15 (61,45- 79,62)	75,00 (69,18-80,22)	2,85 (2,22-3,64)	0,38 (0,28-0,52)	74/104
EOK+BOT	74,73 (64,53-83,25)	75,00 (69,18-80,22)	51,91 (45,79-57,97)	89,15 (85,14-92,18)	68/91
EOK	87,14 (76,99-93,95)	75,00 (69,18-80,22)	49,19 (43,43-54,98)	95,45 (91,91-97,49)	61/70
EOK FIGO II-IV	96,00 (86,29-99,51)	75,00 (69,18-80,22)	43,24 (37,92-48,73)	98,85 (96,04-99,73)	48/50

PPV – pozitivna prediktivna vrednost, NPV – negativna prediktivna vrednost, TP – stvarno pozitivni, EOK – epitelijalni ovarijalni karcinom, BOT – border-line tumor, FIGO – Međunarodno udruženje ginekologa i opstetričara

1.18

Lažno negativni i lažno pozitivni nalazi

Najmanje lažno negativnih nalaza je uočeno kod primene ADNEX modela, ali po cenu najvećeg broja lažno pozitivnih nalaza. Broj lažno negativnih nalaza je za modele SA i SR+SA bio isti, uz uporediv broj lažno pozitivnih nalaza (Tabela 20).

Jedan slučaj mucinoznog BOT stadijuma IA je pogrešno klasifikovan od strane svih modela u premenopauzalnoj grupi. U postmenopauzalnoj grupi, 3 slučaja maligniteta su pogrešno klasifikovana kao benigni nalazi od strane svih ispitivanih modela (granuloza ćelijski ovarijalni tumor, FIGO IA serozni BOT, FIGO IA serozni cistadenokarcinom). Pet benignih lezija su klasifikovane kao maligniteti od strane svih modela, svi u postmenopauzalnoj grupi.

Detalji o lažno negativnim i lažno pozitivnim nalazima za ispitivane prediktivne modele su izneti u tabeli 21.

Tabela 20. Stratifikacija histologije i stadijuma maligne bolesti lažno negativnih nalaza u odnosu na prediktivne modele

Model	Stvarno pozitivni	Lažno pozitivni	Stvarno negativni	Lažno negativni	Histologija i stadijum lažno negativnih nalaza**
SA	104/118	20	258/278	14	<ul style="list-style-type: none"> • BOT: 6 (6/21; 28,6%) • EOK st. I: 4 (4/21; 19,0%) • ostali maligniteti: 4 (4/24; 16,7%)*
SR+SA	104/118	16	262/278	14	<ul style="list-style-type: none"> • BOT: 5 (5/21; 23,8%) • EOK st. I: 4 (4/21; 19,0%) • ostali maligniteti: 5 (5/24; 20,8%)
ADNEX	109/118	75	203/278	9	<ul style="list-style-type: none"> • BOT: 5 (5/21; 23,8%) • EOK st. I: 3 (3/21; 14,3%) • ostali maligniteti: 1 (1/24; 4,2%)
RMI	87/118	39	239/278	31	<ul style="list-style-type: none"> • BOT: 11 (11/21; 52,4%) • EOK st. I: 7 (7/21; 33,3%) • EOK st. II-IV: 2 (2/50; 4%) • ostali maligniteti: 11 (11/24; 45,8%)
ROMA (n=367)	83/115	63	189/252	32	<ul style="list-style-type: none"> • BOT: 15 (15/21; 71,4%) • EOK st. I: 9 (9/19; 47,4%) • EOK st. II-IV: 2 (2/50; 4%) • ostali maligniteti: 10 (10/23; 43,8%)

Skraćenice: SA, subjektivna procena; SR+SA, jednostavna pravila sa subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima; ADNEX, IOTA ADNEX model; RMI, Risk of Malignancy Index; CI, interval poverenja; BOT – border-line tumor; EOK – epitelijalni ovarijalni karcinom

Tabela 21. Prikaz slučajeva pogrešno klasifikovanih od strane svih ispitivanih modela (lažno negativni i lažno pozitivni)

	Starost	Ultrazvučna morfologija lezije	CA 125 (U/ml)	Model jednostavnih pravila (SR)										ADNEX (%)	RMI	Patohistološka dijagnoza	
				B1	B2	B3	B4	B5	M1	M2	M3	M4	M5				
Lažno negativni	1	59	Multilokularna (do 10 lokusa), max dijametar 87 mm, CS 3	15,4	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	4,9	60	granuloza ćelijski ovarijalni tumor, adultni tip
	2	66	Unilokularna, max dijametar 97 mm, CS 3	24	1	0	0	0	0	0	0	0	0	6,6	96	serozni adenokarcinom, G 3, FIGO stadijum IA	
	3	44	Unilokularna, max dijametar 150 mm, CS 2	12,9	1	0	0	0	0	0	0	0	0	5,7	12	mucinozni BOT, FIGO stadijum IA	
	4	63	Unilokularna, max dijametar 80 mm, CS 3	7,8	1	0	0	0	0	0	0	0	0	4,1	28	serozni BOT, FIGO stadijum IA	
Lažno pozitivni	1	64	Multilokularno solidna (više od 10 lokusa), max dijametar lezije 190 mm, max dijametar solidnog dela 88 mm, 1 papilarna projekcija, CS 3	53,3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	90,9	848	mešovita benigna cista, 2x torkvirana
	2	60	Multilokularno solidna (više od 10 lokusa), max dijametar lezije 300 mm, max dijametar solidnog dela 15 mm, >3 papilarne projekcije, CS 2	88,3	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	87,9	1408	cistadenom
	3	72	Multilokularno solidna (4 lokusa), max dijametar lezije 130 mm, max dijametar solidnog dela 56 mm, >3 papilarne projekcije, CS 3	22,7	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	89,6	352	dermoidna cista
	4	68	Multilokularno solidna (više od 10 lokusa), max dijametar lezije 270 mm, max dijametar solidnog dela 70 mm, CS 3	137	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	84,5	2192	fibrotekom
	5	50	Multilokularno solidna (više od 10 lokusa), max dijametar lezije 132 mm, max dijametar solidnog dela 12 mm, >3 papilarne projekcije, CS 4	15	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	77,1	240	mucinozni cistadenom

Skraćenice: ADNEX, IOTA ADNEX model; RMI, Risk of Malignancy Index verzija 2; CS, kolor skor (CS 1 – bez protoka, CS 2 – minimalni protok, CS 3 – umeren protok, CS 4 – izražen protok); BOT, border-line ovarijalni tumor; FIGO, Međunarodna federacija ginekologije i opstetricije

1.19

Kombinacije prediktivnih modela

Vrednosti AUC za model SR+SA su konzistentno bile veće u odnosu na modele u kojima su nekonkluzivni nalazi SR modela procenjivani aplikacijom CA125 i ROMA modela (Tabela 22). Nije uočena razlika u površinama ispod kriva za model SR+SA u odnosu na SR+CA125, bez obzira na menopauzalni status. SR+ROMA je imao značajno manju površinu u odnosu na SR+SA u premenopauzalnoj populaciji, dok u postmenopauzalnoj populaciji razlika nije uočena.

Binarno klasifikovan SA model je upoređen sa modelima gde su nalazi sa manjim stepenom sigurnosti (klasa 2 i klasa 3) procenjivani aplikacijom CA125 i ROMA modela. Binarno klasifikovan SA model je imao veću površinu ispod krive u odnosu na novokonstruisane modele, bez obzira na menopauzalni status.

Tabela 22. Razlike u AUC vrednostima za SR+SA model i binarno klasifikovani SA u odnosu na modele u kojima su korišćeni CA125 i ROMA model

	<u>Ceo uzorak</u>		
	Razlika AUC	95% CI	p*
SR+SA – SR+CA125	0,006	-0,0163 - 0,0287	0,5916
SR+SA – SR+ROMA	0,024	0,00432 - 0,0440	0,0170
SA – SA+CA125	0,055	0,0317 - 0,0774	0,0001
SA – SA+ROMA	0,055	0,0317 - 0,0774	0,0001
	<u>Premenopauzalna grupa</u>		
	Razlika AUC	95% CI	p*
SR+SA – SR+CA125	0,011	-0,0501 - 0,0712	0,7325
SR+SA – SR+ROMA	0,021	-0,0163 - 0,0574	0,2736
SA – SA+CA125	0,063	0,0366 - 0,0900	0,0001
SA – SA+ROMA	0,053	0,0286 - 0,0781	0,0001
	<u>Postmenopauzalna grupa</u>		
	Razlika AUC	95% CI	p*
SR+SA – SR+CA125	0,001	-0,0229 - 0,0254	0,9206
SR+SA – SR+ROMA	0,029	0,00314 - 0,0540	0,0277
SA – SA+CA125	0,041	0,0114 - 0,0701	0,0065
SA – SA+ROMA	0,053	0,0207 - 0,0843	0,0012

Skraćenice: SA – subjektivna procena, SR+SA – model jednostavnih pravila dopunjen subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima, ROMA – Risk of Ovarian Malignancy Algorithm, SR+CA125 – model jednostavnih pravila dopunjen klasifikacijom na osnovu vrednosti CA125, SR+ROMA – model jednostavnih pravila dopunjen klasifikacijom na osnovu ROMA modela sa cut-off vrednošću od 10%, AUC – površina ispod krive, CI – interval poverenja

**upareno poređenje ROC krivi upotrebom Delong-ovog testa*

DISKUSIJA

Rezultati istraživanja potvrđuju hipotezu da ultrazvučni prediktivni modeli predstavljaju pouzdane metode za preoperativnu klasifikaciju adneksalnih promena.

Iako jednostavan i lako upotrebljiv u svakodnevnoj kliničkoj praksi, model jednostavnih pravila Međunarodne grupe za analizu tumora jajnika (IOTA *Simple Rules*) u ispitivanom uzorku nije bio inferioran u odnosu na ostale ispitivane prediktivne modele.

ADNEX model uz preporučenu *cut-off* vrednost za malignitete od 10% je pokazao lošije performanse, ali su njegove karakteristike, nakon utvrđivanja optimalnih vrednosti za naš uzorak, bile uporedive sa karakteristikama modela jednostavnih pravila i subjektivne procene.

Modeli RMI i ROMA su imali lošije performanse u odnosu na modele IOTA grupe. Nije uočen značajan doprinos tumorskih biomarkera u diferencijaciji adneksalnih promena na benigne i maligne.

Iako rezultati studije favorizuju kliničku aplikaciju ispitivanih modela, prisutna su ograničenja koja treba imati na umu prilikom interpretacije rezultata.

Rezultati su bazirani na iskustvu jedne ustanove i jednog odeljenja gde se hospitalizuju pacijenti sa različitom ginekološkom patologijom, uključujući i suspektne adneksalne promene. Adneksalne promene kod kojih je moguće anticipirati benignu histološku dijagnozu, kao što su endometriomi i dermoidne ciste kod žena mlađeg životnog doba, su često kandidati za minimalno invazivni hirurški pristup, odnosno laparoskopsku operaciju. Iz navedenog proističe i prvo ograničenje, a to je selektivna pristrasnost, jer su u studiju uglavnom uključene pacijentkinje sa težom adneksalnom patologijom. U našem uzorku, malignitet je dijagnostikovao u gotovo trećini slučajeva (29,8%), odnosno kod 16% premenopauzalnih i nešto više od 40% postmenopauzalnih pacijentkinja. Prevalencija maligniteta u literaturi (Timmerman *i sar.*, 2011; Sayasneh *i sar.*, 2013; Meys *i sar.*, 2016; Nunes *i sar.*, 2014) se kreće od 10 do 44%, što otežava upoređivanje rezultata obzirom da većina dijagnostičkih testova menja indekse performansi u zavisnosti od prevalencije oboljenja, odnosno ishoda od značaja.

Drugo ograničenje predstavlja heterogenost tumorskog miksa, odnosno udela pojedinih histoloških tipova u uzorku, što otežava upoređivanje dobijenih rezultata sa podacima iz literature.

Prilikom klasifikacije adneksalnih promena subjektivnom procenom, istraživači su u trenutku pregleda znali vrednosti tumorskog markera CA125 i procenjivali su kliničku simptomatologiju, što je potencijalno moglo uticati na klasifikaciju nalaza. Ipak, karakteristika subjektivne procene i jeste subjektivnost, odnosno činjenica da kliničar prilikom pregleda i interpretacije nalaza objedinjuje kliničke i ultrazvučne podatke i na osnovu sopstvenog prethodnog iskustva klasifikuje promenu.

S druge strane, u studiju su prospektivno uključene pacijentkinje kod kojih je planirana hirurška intervencija sa kompletnim kliničkim podacima. Ultrazvučni pregledi su obavljani u skladu sa preporučenom terminologijom i načinom merenja. Klasifikacija promena je načinjena bez uvida u histološku analizu, a patolozi nisu bili upućeni u rezultate nalaza prediktivnih modela. I konačno, ispitivani modeli su procenjeni na istom uzorku, čime je omogućeno upoređivanje karakteristika ispitivanih modela.

Senzitivnost subjektivne procene u klasifikaciji adneksalnih promena u našem uzorku je iznosila 88%, dok je specifičnost bila gotovo 93%. Preciznost subjektivne procene je iznosila nešto više od 91%. Brojne studije ukazuju da subjektivna procena iskusnog kliničara predstavlja najpouzdaniji način preoperativne diferencijacije adneksalnih promena (2,51,109). Prosečno senzitivnost iznosi oko 93%, dok specifičnost prosečno iznosi oko 89% (2), pri čemu postoji veza iskustva kliničara i performansi modela (51). Iako je veće iskustvo obično praćeno boljom interpretacijom nalaza, u studiji Timmermana i saradnika (51) slaganje nalaza kliničara različitog iskustva je procenjeno kao dobro. Obzirom da je slaganje nalaza najiskusnijih kliničara u ovoj studiji procenjeno kao veoma dobro, autori su zaključili da subjektivna ultrazvučna procena predstavlja pouzdano oruđe u diferencijaciji adneksalnih promena. Senzitivnost i specifičnost subjektivne procene, kada je izvode kliničari sa manje iskustva (106), se kreće oko 90% i 92%, što je veoma uporedivo sa našim nalazima.

U eri individualizovanog tretmana od kliničkog interesa je predikcija specifične histologije adneksalne promene. Na ovaj način se omogućava optimalniji dijagnostičko-terapijski postupak. Visoka pouzdanost ultrazvuka u predikciji tipičnih dermoidnih cisti u premenopauzalnom periodu omogućava kraći postupak u smislu izbegavanja dodatnog imidžinga i omogućava više terapijskih izbora u smislu pristupa i obima operativnog zahvata. Ipak, nemaju svi tipovi adneksalnih tumora patognomoničnu ultrazvučnu sliku, tako da eksperti mogu predvideti specifičnu dijagnozu u 84% slučajeva (110).

Najčešći benigni nalaz u našem uzorku je bio cistadenom koji je dijagnostikovao kod svake četvrte pacijentkinje i u 94% slučajeva nalaz je pravilno preoperativno klasifikovan. Upravo relativno visoka učestalost ovog nalaza je i obrazloženje činjenice da je cistadenom najčešća pogrešna dijagnoza u kategoriji benignih nalaza, ukoliko se procenjuje histološki tip promene (48). U našem uzorku, gotovo 97% (31/32) dermoidnih cisti je svrstano u grupu benignih nalaza, dok su svi endometriomi pravilno preoperativno procenjeni. Funkcionalne i paraovarijalne ciste su takođe sa visokim stepenom sigurnosti stratifikovane u grupu benignih nalaza. Pojedini benigni nalazi se često mogu pravilno histološki odrediti. Dermoidne ciste i fibromi se pravilno klasifikuju u oko 90% slučajeva (86), dok je u navedenoj studiji preoperativna dijagnoza endometrioma potvrđena u oko 75% slučajeva. Nešto nižu stopu pouzdanosti u dijagnozi endometrioma autori su obrazložili većom proporcijom atipičnih endometrioma, odnosno endometrioma koji su bili multilokularni ili su imali suspektno solidno tkivo.

Za razliku od cističnih lezija, prisustvo solidnog tkiva u adneksalnom tumoru povećava rizik od postojanja maligniteta, bez obzira na ostale ultrazvučne i kliničke karakteristike koje ukazuju na benignost promene. Fibrotekomi, tekomi i cistadenofibromi, koji se često ultrazvučno prezentuju kao tumori sa cističnim i solidnim delovima, su činili gotovo 20% (53/278) svih benignih nalaza u ispitivanom uzorku, pri čemu je 85% ovih entiteta dijagnostikovano u postmenopauzalnoj grupi. Iako je oko 80% nalaza pravilno klasifikovano, nivo sigurnosti ispitivača je bio niži u odnosu na cistične lezije, i nešto više od 60% nalaza koji su procenjeni kao benigni su bili u grupi verovatno benignih nalaza.

Naši nalazi su u skladu sa nalazima drugih istraživača (49,110,111) koji ukazuju na značaj iskustva u klasifikaciji adneksalnih tumora. Ova tvrdnja je još izraženija ukoliko se procenjuje histološki tip tumora. Cistične lezije se pouzdanije procenjuju u odnosu na lezije sa solidnim elementima. Najbolja procena je prisutna kod lezija za koje postoje jasno definisani kriterijumi ili specifična ultrazvučna karakteristika (111). Karakteristike koje najviše utiču na

pravilnu anticipaciju histologije su akustičke senke kod fibroma jajnika, fenomen bele lopte (Rokitanski znak) za dermoidne ciste i sadržaj u vidu "brušenog stakla" za endometriome.

U grupi malignih tumora, 28% border-line tumora i 31% neepitelijalnih i mešovityh tumora je pogrešno klasifikovano kao benigna patologija. Najveći stepen nesigurnosti istraživača je zabeležen u grupi border-line tumora. Ovi nalazi su u skladu sa nalazima iz literature, u kojoj se gotovo trećina border-line tumora procenjuje kao benigna patologija (110). Korektnu dijagnozu je moguće postaviti u nešto više od polovine slučajeva, a izuzetak čine mucinozni border-line tumori koji se ispravno procenjuju u svega 25% slučajeva (73). Ovo je posledica veličine tumora sa mucinoznom histologijom, što otežava njihovo sagledavanje i činjenice da se mucinozni border-line tumor od mucinoznog cistadenoma često razlikuje manjih fokusom atipičnog solidnog tkiva. U studiji u kojoj su analizirane ultrazvučne karakteristike border-line tumora (112) autori su zaključili da prisustvo papilarnih projekcija ili multilokularnost predstavljaju prediktore ovog podtipa tumora, ali da ni jedna opisana ultrazvučna karakteristika nema zadovoljavajuću senzitivnost. S druge strane, dopler analize nisu korisne u razlikovanju border-line i invazivnih tumora (112,113). Postoje mišljenja da ugao koji papilarna projekcija ostvaruje sa zidom ciste može biti koristan u diferencijaciji adneksalnog nalaza. Naime oštar ugao između zida ciste i projekcije je bio prisutan u 68% benignih nalaza, dok je tup ugao zabeležen u 40% border-line i 89% invazivnih maligniteta (114), što jeste interesantan nalaz, ali je potrebna dalja validacija ove karakteristike. Neepitelijalni tumori jajnika su redak nalaz i predstavljaju veoma heterogenu grupu entiteta sa različitim ultrazvučnim karakteristikama što otežava njihovu dijagnostiku, kako u smislu dihotomne stratifikacije na benigne i maligne nalaze i posebno u predviđanju specifičnog histološkog tipa.

Očekivano, u grupi maligniteta, najveći stepen sigurnosti je ostvaren kod invazivnih epitelijalnih karcinoma koji su i najčešći malignitet jajnika. Dijagnoza maligniteta je pravilno postavljena u 92% slučajeva, dok je u 62% slučajeva bila prisutna sigurnost u vezi maligne prirode uočene promene. Rani invazivni karcinom jajnika ima ultrazvučne karakteristike slične border-line tumorima, ali su papilarne projekcije veće i bolje vaskularizovane, dok uznapređovali karcinom jajnika ima veći udeo solidnog tkiva, intenzivno je vaskularizovan i često su prisutni znaci ekstraovarijalnog širenja bolesti. Navedeno svakako utiče na dijagnostičku sigurnost kliničara, ali i na činjenicu da se većina drugih maligniteta najčešće pogrešno svrstava u grupu invazivnih epitelijalnih karcinoma.

Najmanju podgrupu maligniteta u našem uzorku su činili metastatski tumori jajnika. Svi tumori ove grupe su, sa visokom sigurnošću, preoperativno klasifikovani kao maligniteti. Diferencijacija ove grupe tumora u odnosu na invazivni epitelijalni karcinom nije laka. Dijagnoza metastatskog kancera jajnika se preoperativno postavlja u svega četvrtini slučajeva (19), što je od značaja zbog potencijalno različite pripreme i operativnog postupka. U navedenoj studiji 95% ovarijalnih metastaza su bile solidne, multilokularno solidne ili multilokularne. Gotovo sve metastaze poreklom iz želudca, dojke, limfoma i uterusu su bile solidne, dok su metastaze iz kolona, rektuma, apendiksa ili bilijarnog trakta u 73% slučajeva bile cistične. Metastaze iz digestivnog trakta su bile veće, u četvrtini slučajeva su imale papilarne projekcije i uglavnom su bile umereno do intenzivno vaskularizovane. Važno je naglasiti da metastatski tumori jajnika mogu biti prva manifestacija maligniteta druge lokalizacije. Ukoliko se postavi sumnja na metastatsku bolest jajnika, poznavanje ultrazvučnih karakteristika metastaza primarnog tumora može olakšati i ubrzati traganje za lokalizacijom primarnog tumora.

U ispitivanom uzorku model jednostavnih pravila je bio primenjiv u 88% slučajeva, sa senzitivnošću i specifičnošću koje su iznosile 88%, odnosno 94%. Prema tome, u konkluzivnim slučajevima ovaj model je imao istu senzitivnost uz bolju specifičnost u odnosu na subjektivnu procenu. U nekonkluzivnim slučajevima je primenjena subjektivna procena u cilju klasifikacije adneksalnih promena (model SR+SA). Primena "kombinovanog modela" je očekivano praćena i nešto lošijim karakteristikama koje su u ispitivanom uzorku iznosile 88% i 93%, za senzitivnost i specifičnost. Ovi rezultati su uporedivi sa nalazima originalne studije u kojima je ovaj model ostvario senzitivnost i specifičnost od 93%, odnosno 90%. Takođe, pozitivna i negativna vrednost u našem uzorku su bile uporedive sa nalazima originalne studije (83). Model je stabilne karakteristike imao i nakon stratifikacije pacijentkinja prema menopauzalnom statusu.

Model jednostavnih pravila razvijen je kao oruđe za manje iskusne kliničare sa ciljem dobijanja rezultata uporedivih sa ekspertskom subjektivnom procenom (2). Međutim, prve dve studije, originalnu i validacionu (83,84), su izvodili eksperti, što predstavlja prvo ograničenje u generalizaciji dobijenih rezultata. S druge strane, broj studija u kojima su ispitivane performanse SR modela od strane manje iskusnih kliničara je ograničen. Sayasneh i saradnici su na uzorku od 255 operisanih pacijentkinja dobili senzitivnost od 86%, dok je specifičnost bila 94%. Obzirom da su sve preglede izvodili kliničari koji se nisu smatrali ekspertima, autori su zaključili da SR model predstavlja pouzdanu metodu za diferencijaciju adneksalnih promena u rukama manje iskusnih kliničara. S druge strane, Meys i saradnici su ispitivali upotrebu modela od strane specijalista ginekologije kojima ultrazvuk nije bio primarno polje interesovanja i koji su imali malo ili nisu imali iskustva sa aplikacijom IOTA terminologije i modela jednostavnih pravila (115). Nakon inicijalnog ultrazvučnog pregleda kojim je načinjena klasifikacija, sve pacijentkinje su ponovo pregledane od strane iskusnog kliničara. Ukupno slaganje nalaza je ocenjeno kao slabo. Uočena su dva tipa grešaka. Prvi tip se odnosio na pogrešnu primenu terminologije i definicija IOTA grupe, i odnosio se na greške u klasifikaciji tumora (najčešće je multilokularno-solidan tumor klasifikovan kao multilokularan) i na greške u merenju. Drugi tip se odnosio na greške u proceni benignih i malignih varijabli, što je dovelo do pogrešne klasifikacije u okviru SR modela kod gotovo trećine pacijentkinja. Najlošije slaganje, u manje od 50% slučajeva je zabeleženo u proceni vaskularizacije tumora. Kolor skor se procenjuje ocenama od 1 do 4 i kreće se u rasponu od odsutne vaskularizacije (B5 varijabla) do intenzivne vaskularizacije (M5 varijabla). Lična impresija je da je najteže napraviti razliku između umerene i intenzivne vaskularizacije, što može značajno uticati na klasifikaciju nalaza. U ispitivanom uzorku, u nekonkluzivnim slučajevima umeren protok je zabeležen u 20 od 47 slučajeva. U ovih 20 slučajeva sa procenjenom umerenom vaskularizacijom malignitet je bio prisutan u 12 slučajeva, što ukazuje na trend niže ocene vaskularizacije u odnosu na preporuke. S druge strane, prema literaturi trend je obrnut, odnosno promena sa umerenom vaskularizacijom se procenjuje kao intenzivna (116). Iako je procena vaskularizacije važan deo ultrazvučnog pregleda kod postojanja suspektne promene, upravo su teškoće prilikom ove procene bile razlog zašto ovaj prediktor nije izabran za primenu u ADNEX modelu (117).

Drugo ograničenje modela jednostavnih pravila se ogleda u činjenici da model nije primenjiv u svim slučajevima. Stopa nekonkluzivnih nalaza prema literaturi se kreće u širokom rasponu od 6 do 30% (117–119). U ispitivanom uzorku model jednostavnih pravila nije bio primenjiv u 12% slučajeva. Meys i saradnici su analizirali primenu modela u rukama kliničara sa različitim iskustvom (115) i ukazali na interesantnu činjenicu. Naime, uočili su da manje iskusni lekari imaju manje nekonkluzivnih nalaza. Model je imao 18% nekonkluzivnih nalaza kada su pregled vršili manje iskusni lekari, dok je kod iskusnijih lekara stopa nekonkluzivnih nalaza iznosila 26%. U odgovoru na ovaj nalaz autori modela jednostavnih pravila (83) su izneli mišljenje da upravo zbog jednostavnosti modela može postojati i rizik preterane simplifikacije. Istovremeno, na osnovu ličnog iskustva, u procesu učenja i interpretacije nalaza, lekar je u početku više usmeren na poštovanje pravila, dok sa iskustvom dolazi i sposobnost detaljnijeg

sagledavanja promene, što može dovesti do razlike u klasifikaciji. Istovremeno, postoje i radovi koji ukazuju da sa rastom ekspertize broj slučajeva kod kojih model nije primenjiv opada. Ukoliko je klasifikaciju vršio istraživač nivoa I, model nije primenjiv u 19% slučajeva naspram 9% kada je pregled vršio istraživač nivoa II (50). Autori su naveli da se gotovo 50% kategorije nekonkluzivnih nalaza može drugačije klasifikovati ako pregled izvodi iskusniji istraživač. Razlike u stopi nekonkluzivnih nalaza se mogu objasniti i različitom zastupljenošću pojedinih histoloških entiteta i stadijuma bolesti, bez obzira na uporedive prevalencije maligniteta u celokupnom uzorku. Kao što je navedeno, značajnu proporciju naših slučajeva je činila mucinozna histologija, ali i fibrotekomi i cistadenofibromi koji su sigurno uticali na performanse kako subjektivne procene, tako i na aplikaciju SR modela. U našem uzorku navedeni histološki tipovi su činili dve trećine nekonkluzivnih nalaza.

Postoji nekoliko pristupa kako prevazići problem nekonkluzivnih nalaza. Obzirom da je stopa maligniteta u ovoj grupi oko 40% (u našoj studiji 38%) jedan od pristupa je da se svi nekonkluzivni nalazi posmatraju kao maligniteti. Studije u kojima je ovo bio slučaj su bile praćene senzitivnošću koja se kretala i do 100%, ali svakako praćene nižom specifičnošću koja se uglavnom kretala od 70 do 88%. Drugi pristup, koji je klinički više opravdan je da se nekonkluzivni nalazi dalje procenjuju modelom subjektivne procene, iako u kategoriji nekonkluzivnih nalaza možemo očekivati nižu senzitivnost i nižu specifičnost u odnosu na generalne performanse subjektivne procene. U nedavnoj studiji (120), autori su procenjivali nekoliko različitih strategija u nekonkluzivnim nalazima, tačnije primenu subjektivne procene ili kombinovanje modela jednostavnih pravila sa modelima RMI i ROMA. Najpouzdaniji pristup u njihovom uzorku je bio kombinovanje SR modela sa subjektivnom procenom, što je dalo senzitivnost od 80%, specifičnost od 93% i dijagnostičku preciznost kombinovanog modela od 89%. Autori su zaključili da najbolji pristup predstavlja model jednostavnih pravila u kombinaciji sa subjektivnom procenom u nekonkluzivnim slučajevima i nisu uočili korist od kombinovanja superiornijeg sa manje pouzdanim modelima, kao što su RMI ili ROMA. U studiji Chacona i saradnika (121) analiziran je drugi korak u kategoriji nekonkluzivnih nalaza. Autori su primenili subjektivnu procenu, ROMA skor i MR. Na uzorku od 63 pacijentkinje, ultrazvuk, MR i ROMA su imali senzitivnost od 96, 93 i 100%, dok je specifičnost bila 81%, 24% i 93%. Autori su zaključili sa primena ekspertskog ultrazvuka predstavlja najbolji *drugi korak* u evaluaciji nekonkluzivnih masa klasifikovanih metodom jednostavnih pravila. Do drugačijeg zaključka su došli Pereira i saradnici (122) koji su zaključili da MR ima najbolji odnos senzitivnosti i specifičnosti za dijagnostiku adneksalnih promena, ali obzirom na cenu, ova usluga se treba ograničiti samo na pacijentkinje sa nekonkluzivnim nalazima. Obzirom da je u više navrata u tekstu naveden termin "ekspertski ultrazvuk" razložno je dati komentar na ovaj termin. Kada se razmatra primena ultrazvuka u ginekologiji i opstetriciji, podaci iz literature ukazuju da je fokus usmeren na opstetrički ultrazvuk (115). U nacionalnoj anketi specijalizanata i specijalista ginekologije u Kanadi, gotovo polovina učesnika se izjasnilo, da na osnovu njihovog kurikulumima, nisu spremni za samostalno izvođenje ginekološkog ultrazvuka, u odnosu na našto više od 10% kada je isto pitanje postavljeno za opstetrički ultrazvuk (123). Ne postoje, prema tome ni jasne definicije koliko ultrazvučnih pregleda treba izvesti kako bi nivo grešaka u sagledavanju promene i, važnije interpretaciji nalaza bio prihvatljiv. Na osnovu studije u kojoj su učestvovali jedan instruktor i 2 polaznika prihvatljiva stopa grešaka je postignuta nakon 200 pregleda (124).

Model je imao najbolji odnos verodostojnosti pozitivnog testa (LR+) u obe menopauzalne grupe. Ovi rezultati su slični rezultatima prethodno objavljenih studija (2,86), što potvrđuje reproducibilnost i nepromenjive performanse SR u različitim populacijama i različitim nivoima ekspertize ispitivača. Obzirom na visoku NPV od 94,9% i jednostavnu

primenu, model se može lako primeniti kao trijažni test za vrstu pristupa i tip hirurgije – laparoskopiju ili laparotomiju, konzervativnu ili radikalnu proceduru.

Senzitivnost ADNEX modela u našem uzorku je iznosila 92%, dok je specifičnost bila najniža u odnosu na ispitivane modele i iznosila je 73%, pri čemu je uočena razlika u performansama modela u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj grupi. Parametri senzitivnosti i specifičnosti su bili bolje balansirani u premenopauzalnoj grupi pacijentkinja. Naši nalazi su u skladu sa podacima iz literature. U validacionoj studiji iz 2017. godine, Meys i saradnici su dobili senzitivnost od 100% za premenopauzalnu i 98% za postmenopauzalnu populaciju, uparenu sa specifičnostima od 71% i 54% (3). U novijoj meta-analizi koja je obuhvatila 4 studije sa 3000 pacijentkinja i 1200 slučajeva ovarijalog kancera, ADNEX model je pri fiksnoj specifičnosti od 80% imao prosečnu senzitivnost od gotovo 95%, bez obzira na menopauzalni status (125). Teško je očekivati ovako dobre indekse performansi u realnim kliničkim situacijama. Naime, ove studije su izvođene u tercijernim onkološkim centrima i od strane iskusnih kliničara. Pregledom literature se mogu pronaći i studije u kojima su isključeni pacijenti koje nisu dijagnostikovali eksperti (126), što otežava donošenje generalnog stava o određenom prediktivnom modelu. Iako su parametri senzitivnosti i specifičnosti varirali u zavosnosti od menopauzalnog statusa, analizom površina ispod ROC krive (AUC) koje predstavljaju odnos senzitivnosti i specifičnosti modela, nisu uočene značajne razlike, što je takođe u skladu sa podacima iz literature (119,125,126).

U izvornoj studiji (89), autori su koristili graničnu vrednost od 10% za stratifikaciju nalaza na benigne i maligne. U ispitivanom uzorku, navedena granična vrednost je rezultirala nezadovoljavajućom pozitivnom prediktivnom vrednošću od 59% i niskim odnosom verodostojnosti pozitivnog testa (LR+), dok je sa druge strane odnos verodostojnosti negativnog testa bio odličan i iznosio je 0,1. Iz navedenog proizilazi i zaključak da ukoliko je test negativan, takav nalaz treba smatrati veoma pouzdanim. Mišljenje autora modela je da granična vrednost nije rigidna i da se može modifikovati u zavisnosti od potrebe institucije u kojoj se model koristi. Postoje mišljenja da je viša vrednost optimalnija za tercijerne centre (88,90,127). U našoj studiji, najviša dijagnostička preciznost od 87,1% je postignuta upotrebom granične vrednosti od 35%. Podizanje cut-off vrednosti sa 30% na 35% je rezultiralo daljom korektnom klasifikacijom 3 benigne lezije i time smanjilo broj lažno pozitivnih nalaza (smanjenje od 10%) sa nepromenjenim brojem lažno negativnih nalaza.

U validacionoj studiji (89), ADNEX model je pokazao dobre performanse u diskriminaciji između ranog stadijuma EOK, BOT i sekundarnih ovarijalnih maligniteta, mada je ova karakteristika modela i dalje nejasna (90,128). Pravilna diferencijacija na podtipove nije jednostavna kao osnovna podela na benigne i maligne promene. Retki entiteti, kao metastatski ovarijalni karcinomi ne mogu imati visoke apsolutne rizike kao na primer epitelijalni ovarijalni kancer, te autori preporučuju analizu promene relativnog rizika u odnosu na bazični rizik koji je postojao pre izvođenja pregleda. Na žalost, ovo zahteva dublju analizu i otežava interpretaciju dobijenih rezultata. Predloženi pristup u navedenoj situaciji može biti i ekspertski ultrazvučni pregled u cilju dalje klarifikacije dijagnostikovane promene (3).

Politomna karakteristika ovog modela je veoma interesantna jer bi omogućila individualan pristup pacijentkinjama u smislu izbora pristupa i definisanja opsega hirurške intervencije. Najveću korist od ove potencijalne vrednosti ADNEX modela bi imale pacijentkinje sa border-line tumorima i pacijentkinje sa ranim stadijumima ovarijalnog kancera kod kojih bi se mogao razmotriti minimalno-invazivni pristup ili konzervativna hirurgija. U ustanovama u kojima su dostupni ginekološki onkolozi i koje imaju mogućnost *ex-tempore* analize i brze

konverzije laparoskopije u laparotomiju, upotrebnost ovog modela se može kritikovati. S druge strane, visoka senzitivnost znači da će mali broj malignih tumora biti "propušten" u preoperativnom periodu. U našem uzorku ADNEX model je imao najmanji broj lažno negativnih nalaza koje su činili 5 slučajeva sa border-line tumorima, 3 slučaja epitelijalnog karcinoma FIGO stadijuma I i jedan slučaj ne-epitelijalnog karcinoma. Prema tome, model je pravilno diferencirao 80% border-line tumora i ranih epitelijalnih karcinoma, koji inače predstavljaju dijagnostički zahtevne podgrupe maligniteta. Ukoliko bismo ovim modelom mogli postaviti sumnju na postojanje metastatskog ovarijalnog kancera, pacijentkinja bi imala izmenjenu i detaljniju pripremu, uz tretman lekara odgovarajuće specijalnosti što bi omogućilo optimalniji tretman pacijenata.

RMI model je u našem uzorku imao senzitivnost 74%, dok je specifičnost iznosila oko 86%, što je u skladu sa podacima iz literature u kojima se senzitivnost modela kreće od 71-82%, sa specifičnošću koja je u intervalu između 81 i 90% (3,125). RMI je imao manju površinu ispod ROC krive u odnosu na subjektivnu procenu i IOTA modele, ali je pokazao bolje karakteristike u odnosu na ROMA model.

Model je bolje karakteristike pokazao u postmenopauzalnoj populaciji, iako razlika u površini ispod ROC kriva nakon stratifikacije prema menopauzalnom statusu nije bila značajna. Stratifikacija u odnosu na menopauzalni status u ispitivanom uzorku je dovela do pada senzitivnosti za 20% u premenopauzalnoj u odnosu na postmenopauzalnu grupu, što je u skladu sa trendom koji je uočen u objavljenoj literaturi (98,108,109). Lošije karakteristike testa u premenopauzalnoj populaciji se mogu objasniti nižom prevalencijom maligniteta i često benignim razlozima povišene vrednosti CA 125 kod premenopauzalnih pacijentkinja. Naime, CA 125 je nespecifičan tumorski marker koji je često povišen u benignim ginekološkim stanjima, kao što su endometriozna, adenomioza, miomi i pelvična infekcija. Takođe, CA 125 je primarno marker epitelijalnog ovarijalnog karcinoma i njegove vrednosti su često normalne kod epitelijalnih karcinoma ranog stadijuma, neepitelijalnih kancera i border-line ovarijalnih tumora. Portugalska studija koja je ispitivala performanse biomarkera i RMI modela, je na uzorku od 247 pacijentkinja zaključila da je RMI model najprecizniji za dijagnozu maligniteta pri skorovima većim od 42 za premenopauzalnu populaciju i 243 za postmenopauzalnu populaciju (98). Nakon aplikacije ovih vrednosti senzitivnost testa za pre i postmenopauzalnu populaciju je iznosila oko 70%, dok je bila prisutna razlika u specifičnosti (81% za premenopauzalnu i 97% za postmenopauzalnu populaciju). Ukoliko analiziramo naše rezultate, RMI model je generalno dobro bio podešen sa optimalnom vrednošću skora >192 za ceo uzorak, ali sa značajnim varijacijama u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj populaciji (72 u premenopauzalnoj i 364 u postmenopauzalnoj grupi).

Ukoliko nas kao ishod prvenstveno interesuju maligniteti, ne možemo biti zadovoljni performansama ovog modela. Senzitivnost od 70% preneseno znači da će svaki treći malignitet biti nedijagnostikovani u preoperativnom periodu, što može imati značajne implikacije. U našem uzorku, RMI model nije prepoznao četvrtinu maligniteta (31 lažno negativan nalaz od ukupno 118 maligniteta). Razni autori su pokušali da modifikacijama originalne verzije modela optimizuju njegove karakteristike. Razlike se uglavnom odnose na način skorovanja određenih ultrazvučnih karakteristika. Jacobs i saradnici su 1990 (76) opisali originalni RMI model, godine 1996. Tingulstad (77) je modifikovao prvu verziju, a potom 1999. godine (77) načinio još jednu modifikaciju (RMI II i RMI III). U četvrtoj, najmanje validiranoj i prema autorima najpreciznijoj varijanti RMI modela, u kalkulaciju je uveden još jedan prediktor, a to je veličina promene (79). U poslednjoj verziji autori su koristili skor veći od 450 kao granicu za malignitet, pri čemu su

senzitivnost i specifičnost iznosile 87 i 91%, vrednosti koje drugi autori nisu uspjeli da ponove (120,129).

Prednost postojanja skora je u činjenici da se na osnovu ove vrednosti može institucionalizovati pristup. U slučaju povišenog skora može se preporučiti ekspertski ultrazvučni pregled, preporučiti dodatni imidžing ili se pacijent može uputiti subspecijalisti ginekološke onkologije. U poslednjoj verziji vodiča za tretman ovarijalnih cisti u postmenopauzi prihvatljive su granične vrednosti od 200 ili 250, u zavisnosti od potrebe ustanove koja model koristi.

Iskustvo izgleda nije suviše bitno za karakterizaciju lezija ovim modelom (108,129). Model obuhvata 2 kliničke varijable i 5 ultrazvučnih ultrazvučnih prediktora. Ipak, prema prethodno citiranom radu holandskih autora (115) koji su procenjivali slaganje u opisu adneksalnih tumora u odnosu na iskustvo lekara, uočavamo da je slaganje najlošije upravo u definisanju primarne lezije. Neslaganje u morfološkom opisu tumora, u smislu broja lokula i solidnog tkiva, je uočeno u polovini slučajeva i slaganje je ocenjeno kao slabo. S druge strane, istraživači u ovoj studiji su se u gotovo 90% slučajeva složili oko prisustva ascitesa i metastaza. Kritički gledano, poslednja dva prediktora su karakteristike uznapredovale bolesti i u ovim situacijama ćemo predložiti superiorniji imidžing, na prvom mestu magnetnu rezonanciju i nećemo se uzdati u nalaz prediktivnog modela. Kohrejn timer sistematskim pregledom i meta-analizom iz 2022. godine (125) procenjene su karakteristike RMI, ROMA i ADNEX modela. Uključeno je ukupno 59 studija sa objedinjenom populacijom od oko 27000 žena i 7800 ovarijalnih maligniteta. Bez obzira na menopauzalni status, ADNEX model se pokazao najpreciznijim. Pri fiksnoj specifičnosti od 80% nije uočena razlika u senzitivnosti RMI i ROMA modela, dok je postmenopauzalnoj populaciji RMI imao najnižu senzitivnost. Prvi zaključak autora je da se vodiči koji preporučuju RMI I za dijagnozu ovarijalnog kancera kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih pacijentkinja trebaju promeniti i njihovi nalazi favorizuju upotrebu ADNEX modela bez obzira na menopauzalni status, dok alternativa u postmenopauzalnoj populaciji može biti ROMA model.

Aplikacija ROMA skora u ispitivanom uzorku je dala lošije rezultate u odnosu na ostale ispitivane prediktivne modele. Senzitivnost i specifičnost su iznosile 72,2%, odnosno 75,0%. Ispitivani prediktivni model je imao i najnižu dijagnostičku preciznost od 75%, pri čemu je analizom površina ispod ROC krivi uočeno da je model bolje karakteristike imao u postmenopauzalnoj populaciji.

U validacionoj studiji Jacobsa i saradnika (76) senzitivnost i specifičnost su iznosile 85% i 97%, dok su u drugoj modifikaciji ovog prediktivnog modela, koja je korišćena u ovoj studiji, rezultati bili nešto lošiji sa senzitivnošću od 82% i specifičnošću od 92% (77). U novijoj meta-analizi (94) o dijagnostičkog preciznosti ROMA indeksa analizirani su podaci iz 23 studije. Na zajedničkom uzorku od gotovo 6000 slučajeva, senzitivnost je iznosila 90%, specifičnost 91%, PPV 0,90 i NPV 0,93, dok je površina ispod ROC krive iznosila 0,96.

Treba naglasiti da je pregledom literature uočena značajna heterogenost u smislu ishoda od interesa. Pojedine studije su uključile pacijentkinje sa border-line tumorima (130,131), u drugima su ove pacijentkinje isključene (132,133). U pojedinim studijama isključene su pacijentkinje sa neepitelijalnim ovarijalnim kancerom (91,130,132). S druge strane, dostupne su i studije u kojima je korišćen termin "ovarijalni maligniteti", ali se kao ishod posmatrao samo EOK. Analizom studija se može uočiti da su najbolji rezultati u smislu senzitivnosti postignuti u studijama koje su isključile border-line tumore i neepitelijalne ovarijalne malignitete. U ovim studijama senzitivnost se kretala između 89 i 97% (130–132) dok je u studiji koja je uključila

sve ovarijalne malignitete senzitivnost iznosila 75% (134). S druge strane, specifičnost je iznosila 88% u studiji koja je uključila sve pacijentkinje, dok je najniža bila u studiji koja je isključila border-line tumore i neepitelijalne ovarijalne malignitete (132). Slični rezultati su dobijeni i u našoj studiji: ukoliko je kao ishod posmatran EOK FIGO stadijuma II-IV senzitivnost je iznosila 96%, ukoliko su posmatrani svi EOK 87%, dok je u slučaju analize koja je kao pozitivan ishod posmatrala i EOK i BOT senzitivnost iznosila 75%. Specifičnost se nije menjala i iznosila je 75%. U kategoriji EOK, model je jednake karakteristike imao u premenopauzalnoj i postmenopauzalnoj populaciji. U preglednom članku iz 2019. godine Lang i saradnici (135) su zaključili da ovakva, u literaturi često prisutna *post-hoc* isključenja pacijentkinja sa kliničkog stanovišta nisu opravdana i navode stručnu javnost na suviše optimistične zaključke o kliničkoj upotrebljivosti modela.

Različite performanse ROMA prediktivnog modela se mogu objasniti različitom proporcijom tumora uključenih u analizu. Veća proporcija ranih stadijuma bolesti EOK, border-line tumora i neepitelijalnih ovarijalnih kancera će rezultirati slabijim performansama modela. U studiji Al Musalhija i saradnika (134) model je identifikovao svega polovinu border-line tumora i oko 20% tumora germinativnih ćelija i tumora polne vrpce i strome jajnika, te su autori zaključili da model ima nezadovoljavajuće performanse u navedenim kategorijama.

Originalna metoda korišćena za detekciju i kvantifikaciju HE 4 je direktni "sendvič" imunoenzimski ELISA test, a potom su u primenu uvedeni i drugi testovi, kao što su hemoluminiscentno imunoodređivanje (CMIA), radioimunoesej (RIA) i elektrohemiluminiscencija (ECLIA). Važno je napomenuti da se podaci dobijeni različitim analitičkim metodama ne mogu međusobno upoređivati (136). Reproducibilnost testova navedenim metodama je korišćenjem automatizovanih analizatora poboljšana, pri čemu se koeficijent varijacije kreće između 3 i 10% (137).

Ograničenje ROMA modela predstavlja i činjenica da je prethodnim istraživanjima identifikovano više varijanti HE 4. U studiji koja je ispitivala ekspresiju HE 4 kod pacijentkinja sa endometrijalnim kancerom (138) identifikovano je 5 varijanti ovog biomarkera, pri čemu je ekspresija podtipova HE 4 različita u normalnom i malignom ovarijalnom tkivu. Ova tkivno specifična ekspresija HE 4, kao i pouzdanost antitela u detekciji pojedinih varijanti biomarkera nije ispitana.

Iako su prisutna izvesna odstupanja u vrednostima tumorskih markera u zavisnosti od korišćene analitičke metode, za računanje ROMA skora se koristi originalna formula. Različite analitičke metode i validacija na različitim uzorcima je rezultirala i različitim preporučenim graničnim vrednostima. Korišćenje rigidnih graničnih vrednosti i na ovaj način procenjena stratifikacija pacijentkinja na grupe visokog i niskog rizika nemaju opravdanje u kliničkoj praksi. Naime, u realnim situacijama granične vrednosti trebaju biti značajno veće da bi kliničar, koji ispred sebe ima nalaze imidžinga, na njih obratio pažnju i modifikovao dalji postupak kod pacijentkinje sa adneksalnom masom.

Smatra se da će kod oko 20% ženske populacije u nekom trenutku života biti dijagnostikovana adneksalna promena u vidu ovarijalne ciste ili pelvične mase. Ukoliko se ne napravi jasna procena malignog potencijala uočene lezije, mnoge žene će biti izložene nepotrebnim hirurškim intervencijama. Obzirom da postoji jasna korelacija između stadijuma maligne bolesti i prognoze, kliničari nastoje da bolest otkriju u ranoj fazi kada su ishodi lečenja najbolji. U tom smislu, pouzdana dijagnoza ranih stadijuma bolesti je od posebnog značaja, i u tom smislu su lažno negativni i lažno pozitivni nalazi zasebno razmatrani.

ROMA model je imao najveći broj lažno negativnih nalaza, dok je najmanji broj lažno negativnih nalaza uočen kod ADNEX modela (ROMA 36, ADNEX model 9 slučajeva). S druge strane, ADNEX model je imao najveći broj lažno pozitivnih nalaza, dok je najmanji broj lažno pozitivnih nalaza uočen kod primene SR+SA modela (ADNEX model 75, SR+SA model 16 slučajeva). Svaki treći ili četvrti border-line tumor nije pravilno klasifikovan subjektivnom procenom ili modelom SR+SA, dok je za modele RMI i ROMA ovaj procenat iznosio preko 50%. Svaki treći rani EOK nije pravilno klasifikovan RMI modelom, dok je ROMA model nepravilno klasifikovao gotovo polovinu ranih EOK.

Ovi podaci su u skladu sa podacima iz literature koji ukazuju na činjenicu da se većina lažno negativnih nalaza regrutuje upravo iz kategorija border-line tumora i neepitelijalnih ovarijalnih maligniteta (51,73,90,110,116,134). Testa i saradnici (139) su u studiji na 2400 pacijentkinja imali 66 lažno negativnih nalaza, i to 34 border-line tumora, 13 primarnih ovarijalnih kancera stadijuma I, 7 primarnih ovarijalnih kancera stadijuma II-IV i 12 slučajeva sekundarnih ovarijalnih metastaza.

Prema novijim teorijama o poreklu ovarijalnog kancera (140), postoje dva tipa ovarijalnog kancera. Kancei tipa I uključuju dobro diferentovane tumore gradusa 1, kao što su mucinozni, endometrioidni adenokarcinom i serozni adenokarcinom niskog gradusa. S druge strane, serozni adenokarcinom visokog gradusa, koji je odgovoran za oko 90% smrtnih ishoda zbog ovarijalnog kancera nastaje u jajniku, jajovodu ili na površini peritoneuma, pri čemu se prekursora lezija, serozni karcinom *in situ*, najčešće nalazi u jajovodu. Rezultati DOvE (*Diagnosing Ovarian Cancer Early*) studije kod simptomatskih pacijentkinja (141) su pokazali da je u $\frac{3}{4}$ slučajeva poreklo rano dijagnostikovanog seroznog adenokarcinom visokog gradusa bilo van jajnika. U gotovo 50% slučajeva vizualizovani su normalni jajnici ili su uočene minimalne abnormalnosti na ultrazvučnom pregledu. U navedenim slučajevima vrednosti CA 125 su bile lako povišene sa prosečnom vrednošću oko 70 U/mL. U matematičkom modelu koji se bavio detektabilnošću seroznog adenokarcinoma visokog gradusa (142), autori su zaključili da oko 50% karcinoma nikada ne dosegne granice ultrazvučne detektabilnosti u ranom stadijumu. Prema tome, pojedini tumori imaju mogućnost metastaziranja i pre nego dosegnu veličinu koja omogućava njihovu ultrazvučnu detekciju (143).

U nedavnoj metaanalizi (144) procenjene su mogućnosti prediktivnih modela kod simptomatskih pacijentkinja. Obuhvaćeno je 59 studija sa objedinjenom populacijom od 32000 žena i 9500 ovarijalnih kancera. Na osnovu procenjene prevalencije oboljenja od 3%, u hipotetičkoj kohorti od 1000 žena kod kojih bi se primenili ovi prediktivni modeli, ADNEX model bi imao najmanji broj lažno negativnih nalaza, ali na račun najvećeg broja lažno pozitivnih nalaza, kako u premenopauzalnoj, tako i u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja. Najveći broj lažno pozitivnih i lažno negativnih nalaza je imao model RMI.

ZAKLJUČCI

Na osnovu rezultata istraživanja sprovedenog u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije u periodu od januara 2019. do juna 2021. godine kod pacijentkinja hospitalizovanih radi operativnog lečenja adneksalnih promena, formirani su sledeći zaključci:

1. Dijagnostičke karakteristike prediktivnog modela RMI su iznosile: senzitivnost 73,7%, specifičnost 85,8%, pozitivna prediktivna vrednost 69,1%, negativna prediktivna vrednost 88,5%, dijagnostička preciznost 82,3%.
2. Model jednostavnih pravila (SR) je bio primenjiv u 88,1% slučajeva.
3. Dijagnostičke karakteristike kombinovanog modela jednostavnih pravila i subjektivne procene u nekonkluzivnim nalazima (SR+SA) su iznosile: senzitivnost 88,1%, specifičnost 94,2%, pozitivna prediktivna vrednost 86,7%, negativna prediktivna vrednost 94,9%, dijagnostička preciznost 92,4%
4. Najznačajniji prediktori maligniteta u modelu SR+SA u ispitivanom uzorku su bile varijable M1 (nepravilan solidan tumor) i M5 (izražena vaskularizacija - kolor skor 4).
5. Najznačajniji prediktori benignosti adneksalne promene u modelu SR+SA su bile varijable B1 (unilokularnost) i B5 (odsutna vaskularizacija - kolor skor 1).
6. Dijagnostičke karakteristike ADNEX modela su bile sledeće: senzitivnost 92,4%, specifičnost 73,0%, pozitivna prediktivna vrednost 59,2%, negativna prediktivna vrednost 95,8% dijagnostička preciznost 78,8%
7. Dijagnostičke karakteristike modela ROMA modela su iznosile: senzitivnost 72,2%, specifičnost 75,0%, pozitivna prediktivna vrednost 56,9%, negativna prediktivna vrednost 85,5%, dijagnostička preciznost 74,1%.
8. Sužavanje ishoda od interesa na EOK je rezultiralo boljim karakteristikama ROMA modela uz senzitivnost od 87,1%, specifičnost od 75,0%, pozitivnu i negativnu prediktivnu vrednost od 49,2% i 95,5%, dok je ukupna dijagnostička preciznost iznosila 77,6%
9. Dijagnostičke karakteristike subjektivne procene (SA) su bile: senzitivnost 88,1%, specifičnost 92,8%, pozitivna prediktivna vrednost 83,9%, negativna prediktivna vrednost 94,9%, dok je dijagnostičku preciznost iznosila 91,4%
10. Površine ispod ROC krive za ispitivane modelu su iznosile: model SA 0,937, ADNEX model 0,914, model SR+SA 0,912, RMI model 0,854 i ROMA model 0,816
11. Nije uočena razlika u površini ispod ROC kriva za SA, SR+SA i ADNEX model.
12. ADNEX model i SR+SA model su imali značajno veće površine ispod ROC krivi u odnosu na modele RMI i ROMA
13. Nije uočena značajna varijacija u performansama SA, SR+SA i ADNEX modela u odnosu na menopauzalni status pacijentkinja.
14. ROMA model je bolje karakteristike imao u postmenopauzalnoj grupi pacijentkinja.
15. Ispitivani prediktivni modeli predstavljaju pouzdane metode za preoperativnu dihotomnu stratifikaciju adneksalnih promena.
16. Optimalna granična vrednost za model RMI u ispitivanom uzorku je iznosila 192 i nije uočena razlika u performansama modela u odnosu na preporučenu graničnu vrednost od 200
17. Najveća dijagnostička preciznost ADNEX modela je ostvarena pri graničnoj vrednosti od 35% i iznosila je 87,1%
18. Uočene razlike u performansama ADNEX modela pri različitim *cut-off* vrednostima ukazuju na potrebu validacije ovog modela u različitim kliničkim okruženjima.

19. Kombinovani model SR+SA je imao bolje karakteristike u odnosu na kombinovane modele SR+CA125 i SR+ROMA
20. Model SA je imao bolje karakteristike u odnosu na kombinovane modele SA+CA125 i SA+ROMA
21. Nije uočen doprinos biomarkera u preoperativnoj klasifikaciji adneksalnih promena u odnosu na samostalnu primenu ultrazvučnih prediktivnih modela

LITERATURA

1. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma ovarijuma. Šternić Čoviković N, editor. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
2. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFP, Slangen BFM, Van Calster B, Aertgeerts B, et al. Subjective assessment versus ultrasound models to diagnose ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* . 2016;58:17–29.
3. Meys EMJ, Jeelof LS, Achten NMJ, Slangen BFM, Lambrechts S, Kruitwagen RFP, et al. Estimating risk of malignancy in adnexal masses: external validation of the ADNEX model and comparison with other frequently used ultrasound methods. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):784–92.
4. Glanc P, Benacerraf B, Bourne T, Brown D, Coleman BG, Crum C, et al. First International Consensus Report on Adnexal Masses: Management Recommendations. *J Ultrasound Med*. 2017;36(5):849–63.
5. Rauh-Hain JA, Melamed A, Buskwofie A, Schorge JO. Adnexal mass in the postmenopausal patient. *Clin Obstet Gynecol*. 2015;58(1):53–65.
6. Grimes DA, Jones LB, Lopez LM, Schulz KF. Oral contraceptives for functional ovarian cysts. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(4).
7. Christ JP, Cedars MI. Current Guidelines for Diagnosing PCOS. *Diagnostics*. 2023;13(6).
8. Bonde AA, Korngold EK, Foster BR, Fung AW, Sohaey R, Pettersson DR, et al. Radiological appearances of corpus luteum cysts and their imaging mimics. *Abdom Radiol*. 2016;41(11):2270–82.
9. Van Holsbeke C, Van Calster B, Guerriero S, Savelli L, Paladini D, Lissoni AA, et al. Endometriomas: Their ultrasound characteristics. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2010;35(6):730–40.
10. Dierickx I, Valentin L, Van Holsbeke C, Jacomen G, Lissoni AA, Licameli A, et al. Imaging in gynecological disease (7): Clinical and ultrasound features of Brenner tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2012;40(6):706–13.
11. Reid S, Condous G. Transvaginal sonographic sliding sign: Accurate prediction of pouch of Douglas obliteration. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;41(6):605–7.
12. Saavalainen L, Lassus H, But A, Tiitinen A, Härkki P, Gissler M, et al. Risk of gynecologic cancer according to the type of endometriosis. *Obstet Gynecol*. 2018;131(6):1095–102.
13. Mullany K, Minneci M, Monjazeb R, C Coiado O. Overview of ectopic pregnancy diagnosis, management, and innovation. *Womens Health (Lond Engl)*. 2023;19:17455057231160348.
14. Milicevic S, Vilendecic Z, Dokic M, Radunovic N, Stamenovic S, Stankovic A, et al. Heterotopic pregnancy: still a diagnostic puzzle. *J Obstet Gynaecol*. 2008;28(4):458–9.
15. Ljubić A, Božanović T, Vilendečić Z. Sonographic Evaluation of Benign Pelvic Masses. In: Ahmed B, Adra A, Kavak Z, editors. *Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008. p. 539–56.

16. Horrow MM. Ultrasound of pelvic inflammatory disease. *Ultrasound Q*. 2004;20(4):171–9.
17. Ludovisi M, De Blasis I, Virgilio B, Fischerova D, Franchi D, Pascual MA, et al. Imaging in gynecological disease (9): Clinical and ultrasound characteristics of tubal cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2014;43(3):328–35.
18. Tzur T, Tzur Y, Baruch S, Smorgick N, Melcer Y. Clinical Presentation of Paraovarian Cysts. *Isr Med Assoc J*. 2022 Jan;24(1):15–9.
19. Testa AC, Ferrandina G, Timmerman D, Savelli L, Ludovisi M, Van Holsbeke C, et al. Imaging in gynecological disease (1): Ultrasound features of metastases in the ovaries differ depending on the origin of the primary tumor. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;29(5):505–11.
20. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Coté TR, Wu XC, Correa CN, et al. Pathology and classification of ovarian tumors. *Cancer*. 2003;97(10 SUPPL.):2631–42.
21. Weinberger V, Minář L, Felsing M, Ovesná P, Bednaříková M, Číhalová M, et al. Brenner tumor of the ovary - ultrasound features and clinical management of a rare ovarian tumor mimicking ovarian cancer. *Ginekol Pol*. 2018;89(7):357–63.
22. Costeira F de S, Félix A, Cunha TM. Brenner tumors. *Br J Radiol*. 2022 1;95(1130):20210687.
23. Alcázar JL, Errasti T, Mínguez JA, Galán MJ, García-Manero M, Ceamanos C. Sonographic features of ovarian cystadenofibromas: spectrum of findings. *J Ultrasound Med*. 2001;20(8):915–9.
24. Timor-Tritsch IE, Yoon E, Monteagudo A, Ciaffarano J, Brandon C, Mittal KR, et al. Ultrasound and Histopathologic Correlation of Ovarian Cystadenofibromas: Diagnostic Value of the “Shadow Sign.” *J Ultrasound Med*. 2019;38(11):2973–8.
25. Patel MD, Feldstein VA, Lipson SD, Chen DC, Filly RA. Cystic teratomas of the ovary: Diagnostic value of sonography. *Am J Roentgenol*. 1998;171(4):1061–5.
26. Saleh M, Bhosale P, Menias CO, Ramalingam P, Jensen C, Iyer R, et al. Ovarian teratomas: clinical features, imaging findings and management. *Abdom Radiol*. 2021;46(6):2293–307.
27. Savelli L, Testa AC, Timmerman D, Paladini D, Ljungberg O, Valentin L. Imaging of gynecological disease (4): Clinical and ultrasound characteristics of struma ovarii. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2008;32(2):210–9.
28. Guerriero S, Testa AC, Timmerman D, Van Holsbeke C, Ajossa S, Fischerova D, et al. Imaging of gynecological disease (6): Clinical and ultrasound characteristics of ovarian dysgerminoma. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2011;37(5):596–602.
29. Moro F, Castellano LM, Franchi D, Epstein E, Fischerova D, Froyman W, et al. Imaging in gynecological disease (22): clinical and ultrasound characteristics of ovarian embryonal carcinomas, non-gestational choriocarcinomas and malignant mixed germ cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021;57(6):987–94.
30. Anfelter P, Testa A, Chiappa V, Froyman W, Fruscio R, Guerriero S, et al. Imaging in gynecological disease (17): ultrasound features of malignant ovarian yolk sac tumors

(endodermal sinus tumors). *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2020;56(2):276–84.

31. Van Holsbeke C, Domali E, Holland TK, Achten R, Testa AC, Valentin L, et al. Imaging of gynecological disease (3): Clinical and ultrasound characteristics of granulosa cell tumors of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(4):450–6.
32. Paladini D, Testa A, Van Holsbeke C, Mancari R, Timmerman D, Valentin L. Imaging in gynecological disease (5): Clinical and ultrasound characteristics in fibroma and fibrothecoma of the ovary. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(2):188–95.
33. Demidov VN, Lipatenkova J, Vikhareva O, Van Holsbeke C, Timmerman D, Valentin L. Imaging of gynecological disease (2): Clinical and ultrasound characteristics of Sertoli cell tumors, Sertoli-Leydig cell tumors and Leydig cell tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(1):85–91.
34. 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.* 2006;95 Suppl 1:S161-92.
35. Berek JS, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *Int J Gynecol Obstet.* 2021;155(S1):61–85.
36. Attanucci CA, Ball HG, Zweizig SL, Chen AH. Differences in symptoms between patients with benign and malignant ovarian neoplasms. *Am J Obstet Gynecol.* 2004;190(5):1435–7.
37. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. Symptoms associated with diagnosis of ovarian cancer: A systematic review. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2005;112(7):857–65.
38. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian carcinoma diagnosis. *Cancer.* 2000;89(10):2068–75.
39. Ebell MH, Culp M, Lastinger K, Dasigi T. A systematic review of the bimanual examination as a test for ovarian cancer. *Am J Prev Med.* 2015;48(3):350–6.
40. Doroudi M, Kramer BS, Pinsky PF. The bimanual ovarian palpation examination in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian cancer screening trial: Performance and complications. *J Med Screen.* 2017;24(4):220–2.
41. Radunović N. Atlas ginekološke sonografije. Beograd: Dečje novine; 1991.
42. Maeda K. Techniques, Instrumentation and Safety. In: Ahmed B, Adra A, Kavak ZN, editors. *Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008. p. 19–52.
43. Brnjas-Kraljevic J. Physical Bases of Medical Ultrasound. In: Ahmed B, Adra A, Kavak ZN, editors. *Basic Textbook of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers; 2008. p. 1–18.
44. Kurjak A, Zalud I, Alfirevic Z. Evaluation of adnexal masses with transvaginal color ultrasound. *J Ultrasound Med.* 1991;10(6):295–7.
45. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, Cnossen J, Mol BWJ. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: A systematic review. *Obstet Gynecol.* 2009;113(2 PART 1):384–94.

46. Dodge JE, Covens AL, Lacchetti C, Elit LM, Le T, Devries-Aboud M, et al. Preoperative identification of a suspicious adnexal mass: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol* . 2012;126(1):157–66.
47. Asch E, Levine D, Kim Y, Hecht JL. Histologic, surgical, and imaging correlations of adnexal masses. *J Ultrasound Med* . 2008 Mar;27(3):327–42.
48. Sayasneh A, Ekechi C, Ferrara L, Kaijser J, Stalder C, Sur S, et al. The characteristic ultrasound features of specific types of ovarian pathology (Review). *Int J Oncol*. 2015;46(2):445–58.
49. Alcázar JL, Guerriero S, Laparte C, Ajossa S, Ruiz-Zambrana Á, Melis GB. Diagnostic performance of transvaginal gray-scale ultrasound for specific diagnosis of benign ovarian cysts in relation to menopausal status. *Maturitas*. 2011;68(2):182–8.
50. Van Holsbeke C, Daemen A, Yazbek J, Holland TK, Bourne T, Mesens T, et al. Ultrasound experience substantially impacts on diagnostic performance and confidence when adnexal masses are classified using pattern recognition. *Gynecol Obstet Invest*. 2010;69(3):160–8.
51. Timmerman D, Schwärzler P, Collins WP, Claerhout F, Coenen M, Amant F, et al. Subjective assessment of adnexal masses with the use of ultrasonography: an analysis of interobserver variability and experience. *Ultrasound Obstet Gynecol* . 1999;13(1):11–6.
52. Atkinson AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Hoth DF, et al. Biomarkers and surrogate endpoints: Preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;69(3):89–95.
53. WHO. Biomarkers In Risk Assessment: Validity And Validation. *Environ Heal*. 2001;144.
54. Mirković L. Tumorski markeri. In: Petkovic S, editor. *Ginekologija*. Beograd: Elit Medica; 2004. p. 532–6.
55. Lin J, Ma L, Zhang D, Gao J, Jin Y, Han Z, et al. Tumour biomarkers—Tracing the molecular function and clinical implication. *Cell Prolif*. 2019;52(3):1–14.
56. Ueland FR. A Perspective on Ovarian Cancer Biomarkers: Past, Present and Yet-To-Come. *Diagnostics*. 2017;7(1).
57. 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;68(5):1331–7.
58. Høgdall EVS, Christensen L, Kjaer SK, Blaakaer J, Kjærbye-Thygesen A, Gayther S, et al. CA125 expression pattern, prognosis and correlation with serum CA125 in ovarian tumor patients. From The Danish “MALOVA” Ovarian Cancer Study. *Gynecol Oncol*. 2007;104(3):508–15.
59. Mukama T, Fortner RT, Katzke V, Hynes LC, Petrera A, Hauck SM, et al. Prospective evaluation of 92 serum protein biomarkers for early detection of ovarian cancer. *Br J Cancer*. 2022;126(9):1301–9.
60. Gotlieb WH, Soriano D, Achiron R, Zalel Y, Davidson B, Kopolovic J, et al. CA 125 measurement and ultrasonography in borderline tumors of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;183(3):541–6.

61. Sölétormos G, Duffy MJ, Othman Abu Hassan S, Verheijen RH, Tholander B, Bast RC, et al. Clinical Use of Cancer Biomarkers in Epithelial Ovarian Cancer: Updated Guidelines From the European Group on Tumor Markers. *Int J Gynecol Cancer* . 2016;26(1):43–51.
62. Maggino T, Gadducci A, D'Addario V, Pecorelli S, Lissoni A, Stella M, et al. Prospective Multicenter Study on CA 125 in Postmenopausal Pelvic Masses. *Gynecol Oncol*. 1994;54(2):117–23.
63. Bast RC, Klug TL, St. John ES, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, et al. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 1984;39(3):169–71.
64. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA AM. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020;12(12):3730.
65. ACOG. Evaluation and Management of Adnexal Masses. *Obstet Gynecol*. 2016;128(5):e210–26.
66. Kirchoff C, Osterhoff C, Habben I, Ivell R. Cloning and analysis of mRNAs expressed specifically in the human epididymis. *Int J Androl* . 1990 Apr;13(2):155–67.
67. James NE, Chichester C, Ribeiro JR. Beyond the biomarker: Understanding the diverse roles of human epididymis protein 4 in the pathogenesis of epithelial ovarian cancer. *Front Oncol*. 2018;8(APR):1–13.
68. Urban N, Thorpe JD, Bergan LA, Forrest RM, Kampani A V., Scholler N, et al. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011;103(21):1630–4.
69. Ferraro S, Braga F, Lanzoni M, Boracchi P, Biganzoli EM, Panteghini M. Serum human epididymis protein 4 vs carbohydrate antigen 125 for ovarian cancer diagnosis: A systematic review. *J Clin Pathol*. 2013;66(4):273–81.
70. Scaletta G, Plotti F, Luvero D, Capriglione S, Montera R, Miranda A, et al. The role of novel biomarker HE4 in the diagnosis, prognosis and follow-up of ovarian cancer: a systematic review. *Expert Rev Anticancer Ther* . 2017;17(9):827–39.
71. Sessa C, Schneider DT, Planchamp F, Baust K, Braicu EI, Concin N, et al. ESGO–SIOPE guidelines for the management of adolescents and young adults with non-epithelial ovarian cancers. *Lancet Oncol* . 2020;21(7):e360–8.
72. Ray-Coquard I, Morice P, Lorusso D, Prat J, Oaknin A, Pautier P, et al. Non-epithelial ovarian cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2018;29:1–18.
73. Kaijser J, Sayasneh A, Van Hoorde K, Ghaem-Maghani S, Bourne T, Timmerman D, et al. Presurgical diagnosis of adnexal tumours using mathematical models and scoring systems: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2014;20(3):449–62.
74. Timmerman D, Bourne TH, Tailor A, Collins WP, Verrelst H, Vandenberghe K, et al. A comparison of methods for preoperative discrimination between malignant and benign adnexal masses: The development of a new logistic regression model. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;181(1):57–65.

75. Valentin L, Hagen B, Tingulstad S, Eik-Nes S. Comparison of “pattern recognition” and logistic regression models for discrimination between benign and malignant pelvic masses: A prospective cross validation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001;18(4):357–65.
76. 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;97(10):922–9.
77. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Onsrud M, Kiserud T, Halvorsen T, et al. Evaluation of a risk of malignancy index based on serum CA125, ultrasound findings and menopausal status in the pre-operative diagnosis of pelvic masses. *Br J Obstet Gynaecol.* 1996;103(8):826–31.
78. Tingulstad S, Hagen B, Skjeldestad FE, Halvorsen T, Nustad K, Onsrud M. The risk-of-malignancy index to evaluate potential ovarian cancers in local hospitals. *Obstet Gynecol.* 1999;93(3):448–52.
79. Yamamoto Y, Yamada R, Oguri H, Maeda N, Fukaya T. Comparison of four malignancy risk indices in the preoperative evaluation of patients with pelvic masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(2):163–7.
80. Aktürk E, Karaca RE, Alanbay I, Dede M, Kardeşahin E, Yenen MC, et al. Comparison of four malignancy risk indices in the detection of malignant ovarian masses. *J Gynecol Oncol.* 2011;22(3):177–82.
81. RCOG. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women: Green-top Guideline No.62. *R Coll Obstet Gynaecol.* 2011;(62):1–14.
82. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. Green-top Guideline No. 34. RCOG. 2016.
83. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, et al. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31(6):681–90.
84. Timmerman D, Ameye L, Fischerova D, Epstein E, Melis GB, Guerriero S, et al. Simple ultrasound rules to distinguish between benign and malignant adnexal masses before surgery: Prospective validation by IOTA group. *BMJ.* 2011;342(7788):94.
85. Nunes N, Ambler G, Foo X, Naftalin J, Widschwendter M, Jurkovic D. Use of IOTA simple rules for diagnosis of ovarian cancer: Meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014;44(5):503–14.
86. Sayasneh A, Kaijser J, Preisler J, Smith AA, Raslan F, Johnson S, et al. Accuracy of ultrasonography performed by examiners with varied training and experience in predicting specific pathology of adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(5):605–12.
87. Timmerman D, Planchamp F, Bourne T, Landolfo C, du Bois A, Chiva L, et al. ESGO/ISUOG/IOTA/ESGE Consensus Statement on preoperative diagnosis of ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2021;58(1):148–68.
88. Van Calster B, Van Hoorde K, Froyman W, Kaijser J, Wynants L, Landolfo C, et al. Practical guidance for applying the ADNEX model from the IOTA group to discriminate between different subtypes of adnexal tumors. *Facts, views Vis ObGyn.* 2015;7(1):32–

41.

89. Van Calster B, Van Hoorde K, Valentin L, Testa AC, Fischerova D, Van Holsbeke C, et al. Evaluating the risk of ovarian cancer before surgery using the ADNEX model to differentiate between benign, borderline, early and advanced stage invasive, and secondary metastatic tumours: Prospective multicentre diagnostic study. *BMJ* . 2014;349:1–14.
90. Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R, Zywicka P, Dyczkowski K, Stachowiak A, et al. External validation of the IOTA ADNEX model performed by two independent gynecologic centers. *Gynecol Oncol*. 2016;142(3):490–5.
91. 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;112(1):40–6.
92. 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;108(2):402–8.
93. 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;104(5):863–70.
94. Cui R, Wang Y, Li YY, Li YY. Clinical value of ROMA index in diagnosis of ovarian cancer: Meta-analysis. *Cancer Manag Res*. 2019;11:2545–51.
95. Suri A, Perumal V, Ammali P, Suryan V, Bansal SK. Diagnostic measures comparison for ovarian malignancy risk in Epithelial ovarian cancer patients: a meta-analysis. *Sci Rep*. 2021;11(1):1–14.
96. Karlsen MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdrzilova-Dubská 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;138(3):640–6.
97. Chacón E, Dasí J, Caballero C, Alcázar JL. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm versus Risk Malignancy Index-I for Preoperative Assessment of Adnexal Masses: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gynecol Obstet Invest*. 2019;84(6):591–8.
98. Melo Â, Veríssimo R, Farinha M, Martins NN, Martins FN, Martins FN. Discriminative value of CA-125 , HE4 , Risk of Malignancy Index II (RMI-II) and Risk of Malignancy Algorithm (ROMA) in the differential diagnosis of pelvic masses : conclusions from a referral Centre in Portugal. *J Obstet Gynaecol (Lahore)*. 2018;0(0):1–6.
99. Kaijser J, Van Belle V, Van Gorp T, Sayasneh A, Vergote I, Bourne T, et al. Prognostic value of serum HE4 levels and risk of ovarian malignancy algorithm scores at the time of ovarian cancer diagnosis. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(7):1173–80.
100. 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 Biomarkers Prev*. 2012;21(11):2087–94.
101. Song Z, Wang X, Fu J, Wang P, Chen X, Zhang D. Copenhagen index (CPH-I) is more

favorable than CA125, HE4, and risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA): Nomogram prediction models with clinical-ultrasonographic feature for diagnosing ovarian neoplasms. *Front Surg.* 2023;9:1–13.

102. Froyman W, Landolfo C, De Cock B, Wynants L, Sladkevicius P, Testa AC, et al. Risk of complications in patients with conservatively managed ovarian tumours (IOTA5): a 2-year interim analysis of a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol.* 2019;20(3):448–58.
103. Medeiros LR, Stein AT, Fachel J, Garry R, Furness S. Laparoscopy versus laparotomy for benign ovarian tumor: A systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2008;18(3):387–99.
104. Matsushita H, Watanabe K, Yokoi T, Wakatsuki A. Unexpected ovarian malignancy following laparoscopic excision of adnexal masses. *Hum Reprod.* 2014;29(9):1912–7.
105. Akobeng AK. Understanding diagnostic tests 3: Receiver operating characteristic curves. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2007;96(5):644–7.
106. Valentin L. Minimum training recommendations for the practice of medical ultrasound. *Ultraschall Med.* 2006;27(1):79–105. A
107. Timmerman D, Valentin L, Bourne TH, Collins WP, Verrelst H, Vergote I. Terms, definitions and measurements to describe the sonographic features of adnexal tumors: a consensus opinion from the International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Group. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(5):500–5.
108. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, et al. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J Cancer.* 2013;108(12):2448–54.
109. Van Gorp T, Veldman J, Van Calster B, Cadron I, Leunen K, Amant F, et al. Subjective assessment by ultrasound is superior to the risk of malignancy index (RMI) or the risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) in discriminating benign from malignant adnexal masses. *Eur J Cancer.* 2012;48(11):1649–56.
110. Sokalska A, Timmerman D, Testa AC, Van Holsbeke C, Lissoni AA, Leone FPG, et al. Diagnostic accuracy of transvaginal ultrasound examination for assigning a specific diagnosis to adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(4):462–70.
111. Guerriero S, Alcazar JL, Pascual MA, Ajossa S, Gerada M, Bargellini R, et al. Intraobserver and Interobserver Agreement of Grayscale Typical Ultrasonographic Patterns for the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Ultrasound Med Biol.* 2008;34(11):1711–6.
112. Exacoustos C, Romanini ME, Rinaldo D, Amoroso C, Szabolcs B, Zupi E, et al. Preoperative sonographic features of borderline ovarian tumors. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25(1):50–9.
113. Pascual MA, Tresserra F, Grases PJ, Labastida R, Dexeus S. Borderline cystic tumors of the ovary: Gray-scale and color doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound.* 2002;30(2):76–82.
114. Hassen K, Ghossain MA, Rousset P, Scioc C, Hugol D, Baddoura R, et al. Characterization of papillary projections in benign versus borderline and malignant ovarian masses on conventional and color doppler ultrasound. *Am J Roentgenol.* 2011;196(6):1444–9.

115. Meys E, Rutten I, Kruitwagen R, Slangen B, Lambrechts S, Mertens H, et al. Simple Rules, Not so Simple: The Use of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) Terminology and Simple Rules in Inexperienced Hands in a Prospective Multicenter Cohort Study. *Ultraschall der Medizin*. 2017;38(6):633–41.
116. Knafel A, Banas T, Nocun A, Wiechec M, Jach R, Ludwin A, et al. The prospective external validation of International Ovarian Tumor Analysis (IOTA) simple rules in the hands of level I and II examiners. *Ultraschall der Medizin*. 2016;37(5):516–23.
117. Van Calster B, Valentin L, Froyman W, Landolfo C, Ceusters J, Testa AC, et al. Validation of models to diagnose ovarian cancer in patients managed surgically or conservatively: multicentre cohort study. *BMJ*. 2020;370:m2614.
118. Hidalgo JJ, Ros F, Aubá M, Errasti T, Olartecoechea B, Ruiz-Zambrana, et al. Prospective external validation of IOTA three-step strategy for characterizing and classifying adnexal masses and retrospective assessment of alternative two-step strategy using simple-rules risk. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;53(5):693–700.
119. Czekierdowski A, Stachowicz N, Smolen A, Łoziński T, Guzik P, Kluz T. Performance of IOTA Simple Rules Risks, ADNEX Model, Subjective Assessment Compared to CA125 and HE4 with ROMA Algorithm in Discriminating between Benign, Borderline and Stage I Malignant Adnexal Lesions. *Diagnostics*. 2023;13(5):885.
120. Ngu SF, Chai YK, Choi KM, Leung TW, Li J, Kwok GST, et al. Diagnostic Performance of Risk of Malignancy Algorithm (ROMA), Risk of Malignancy Index (RMI) and Expert Ultrasound Assessment in a Pelvic Mass Classified as Inconclusive by International Ovarian Tumour Analysis (IOTA) Simple Rules. *Cancers (Basel)*. 2022;14(3).
121. Chacon E, Arraiza M, Manzour N, Benito A, Mínguez JÁ, Vázquez-Vicente D, et al. Ultrasound examination, MRI, or ROMA for discriminating between inconclusive adnexal masses as determined by IOTA Simple Rules: a prospective study. *Int J Gynecol Cancer*. 2023 Jun 5;33(6):951–6.
122. Pereira PN, Sarian LO, Yoshida A, Araújo KG, Silva ACB, de Oliveira Barros RH, et al. Improving the performance of IOTA simple rules: sonographic assessment of adnexal masses with resource-effective use of a magnetic resonance scoring (ADNEX MR scoring system). *Abdom Radiol*. 2020;45(10):3218–29.
123. Green J, Kahan M, Wong S. Obstetric and gynecologic resident ultrasound education project: Is the current level of gynecologic ultrasound training in Canada meeting the needs of residents and faculty? *J Ultrasound Med*. 2015;34(9):1583–9.
124. Alcázar JL, Díaz L, Flórez P, Guerriero S, Jurado M. Intensive training program for ultrasound diagnosis of adnexal masses: Protocol and preliminary results. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2013;42(2):218–23.
125. Davenport CF, Rai N, Sharma P, Deeks J, Berhane S, Mallett S, et al. Diagnostic Models Combining Clinical Information, Ultrasound and Biochemical Markers for Ovarian Cancer: Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers (Basel)*. 2022;14(15).
126. Pelayo M, Pelayo-Delgado I, Sancho-Sauco J, Sanchez-Zurdo J, Abarca-Martinez L, Corraliza-Galán V, et al. Comparison of Ultrasound Scores in Differentiating between Benign and Malignant Adnexal Masses. *Diagnostics*. 2023;13(7):1–14.

127. Szubert S, Wojtowicz A, Zywicka P. Response to letter to the editor concerning validation of IOTA ADNEX model. *Gynecol Oncol Reports* . 2016;18:51–2.
128. Araujo KG, Jales RM, Pereira PN, Yoshida A, de Angelo Andrade L, Sarian LO, et al. Performance of the IOTA ADNEX model in preoperative discrimination of adnexal masses in a gynecological oncology center. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017;49(6):778–83.
129. Guo Y, Zhao B, Zhou S, Wen L, Liu J, Fu Y, et al. The comparison of the diagnostic performance of the O-RADS, RMI4, IOTA LR2 and IOTA SR systems by senior and junior doctors. *Ultrasonography*. 2022;1–8.
130. Chan KKL, Chen CA, Nam JH, Ochiai K, Wilailak S, Choon AT, et al. The use of HE4 in the prediction of ovarian cancer in Asian women with a pelvic mass. *Gynecol Oncol* . 2013;128(2):239–44.
131. Winarto H, Laihad BJ, Nuranna L. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the risk of malignancy index, and the risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pacific J Cancer Prev*. 2014;15(5):1949–53.
132. 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;127(2):379–83.
133. Xu Y, Zhong R, He J, Ding R, Lin H, Deng Y, et al. Modification of cut-off values for HE4, CA125 and the ROMA algorithm for early-stage epithelial ovarian cancer detection: Results from 1021 cases in South China. *Clin Biochem* . 2016;49(1):32–40.
134. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, Ramadhan F, Al Rawahi T, Al Hatali K, et al. Evaluation of HE4, CA-125, risk of ovarian malignancy algorithm (ROMA) and risk of malignancy index (RMI) in the preoperative assessment of patients with adnexal mass. *Oman Med J*. 2016;31(5):336–44.
135. Lang S, Armstrong N, Deshpande S, Ramaekers B, Grimm S, de Kock S, et al. Clinically inappropriate post hoc exclusion of study participants from test accuracy calculations: the ROMA score, an example from a recent NICE diagnostic assessment. *Ann Clin Biochem*. 2019;56(1):72–81.
136. Stanković S. Tumor markers: Analytical methodologies. *Jugosl Med Biohemija*. 2006;25(2):89–101.
137. Angeloni A, De Vito C, Farina A, Terracciano D, Cennamo M, Passerini R, et al. New Analytical Approach for the Alignment of Different HE4 Automated Immunometric Systems: An Italian Multicentric Study. *J Clin Med*. 2022;11(7).
138. Jiang SW, Chen H, Dowdy S, Fu A, Attewell J, Kalogera E, et al. HE4 transcription- and splice variants-specific expression in endometrial cancer and correlation with patient survival. *Int J Mol Sci*. 2013;14(11):22655–77.
139. Testa A, Kaijser J, Wynants L, Fischerova D, Van Holsbeke C, Franchi D, et al. Strategies to diagnose ovarian cancer: New evidence from phase 3 of the multicentre international IOTA study. *Br J Cancer*. 2014;111(4):680–8.
140. Kurman RJ, Shih I-M. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a

proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* . 2010 Mar;34(3):433–43.

141. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: Results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol*. 2012;13(3):285–91.
142. Botesteanu DA, Lee JM, Levy D. Modeling the dynamics of high-grade serous ovarian cancer progression for transvaginal ultrasound-based screening and early detection. *PLoS One*. 2016;11(6):1–19.
143. Callahan MJ, Crum CP, Medeiros F, Kindelberger DW, Elvin JA, Garber JE, et al. Primary fallopian tube malignancies in BRCA-positive women undergoing surgery for ovarian cancer risk reduction. *J Clin Oncol*. 2007;25(25):3985–90.
144. Davenport C, Rai N, Sharma P, Deeks JJ, Berhane S, Mallett S, et al. Menopausal status, ultrasound and biomarker tests in combination for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022;2022(9).

BIOGRAFIJA AUTORA

Ime, srednje ime i prezime: Zoran (Rade) Vilendečić

Datum i mesto rođenja: 24.09.1975, Zagreb

Ustanova gde je zaposlen: Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Univerzitetski klinički centar Srbije

Zvanje/radno mesto: lekar specijalista ginekologije i akušerstva, šef Odseka za ginekološku onkologiju

STRUČNA BIOGRAFIJA

Osnovne studije

- Naziv ustanove: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- Mesto i godina završetka, prosečna ocena: Beograd, 2001, 9,48

Poslediplomske studije

- Naziv ustanove: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu
- Naslov magistarskog rada: „Mogućnost prenatalne dijagnostike u otkrivanju i lečenju plodova sa kongenitalnom anomalijom“, mentor: Prof. dr Aleksandar Ljubić
- Mesto, godina završetka i članovi komisije: Beograd, 2010, magistarska teza odbranjena pred komisijom u sastavu: Prof. dr Darko Plećaš (predsednik), Doc. dr Jelena Stamenković Dukanac i Prof. dr Sreten Bila

Doktorske studije

- Odobrena izrada doktorske disertacije na Medicinskom fakultetu u Beogradu, odsek Humana reprodukcija, perinatologija i neonatologija, 2019. godine, mentor Prof. dr Aleksandar Stefanović

Specijalizacija

- Specijalistički ispit iz ginekologije i akušerstva položio sa odličnom ocenom 2006. godine

Uža specijalizacija

- Započeta uža specijalizacija iz oblasti ginekološke onkologije 2019. godine

Dosadašnji izbori u nastavna i naučna zvanja

- U zvanje Klinički asistent iz predmeta ginekologije i akušerstva izabran 04.02.2014, reizabran 05.07.2017. i 04.02.2021.

Kandidat dr Zoran Vilendečić je u dosadašnjoj profesionalnoj karijeri učestvovao u izradi i objavljivanju ukupno 48 radova, od čega 10 radova u časopisima sa JCR liste, 7 radova u ostalim časopisima sa JCR liste, 2 rada u časopisima sa SCIE liste, kao i dva rada u ostalim časopisima. Aktivno učestvuje u radu domaćih i međunarodnih skupova iz oblasti ginekologije i akušerstva što potvrđuje sa 3 cela rada i 13 izvoda objavljenih u zbornicima međunarodnih skupova i 21 rad objavljen u celosti na domaćim skupovima. Navedeni radovi pokrivaju spektar interesovanja kandidata u oblasti ginekologije, ginekološke onkologije, ginekološkog ultrazvuka i ginekološke endoskopije.

Kandidat je član istraživačkog tima koje se sprovodi u Klinici za ginekologiju i akušerstvo Univerzitetskog kliničkog centra Srbije, u saradnji sa Farmaceutskim fakultetom u Beogradu, pod nazivom „Procena efikasnosti perinatalne obrazvone intervencije na smanjenje izloženosti majki i beba endokrinim ometačima“. U toku 2022. godine kandidat je bio učesnik međunarodne, prospektivne i multicentrične CASCADE (CArdiovaSCulAr outcomes after major abDominal surgEry) studije.

Kandidat je predavač u okviru Erasmus programa“ Diagnostics in Gynecology” u organizaciji Medicinskog fakulteta u Mariboru, Slovenija, Škole ultrazvuka „Prim. dr Petar Ristić“ u organizaciji Udruženja ginekologa i opstetričara Republike Srpske, kao i predavač u Školi endoskopske hirurgije u organizaciji Medicinskog fakulteta u Beogradu.

Član je Srpskog lekarskog društva, Udruženja ginekologa i opstetričara Srbije, Crne Gore i Republike Srpske, Udruženja ginekologa i opstetričara Republike Srpske i Evropskog udruženja ginekološke onkologije (ESGO).

PUBLIKOVANI RADOVI IZ TEZE

1. Vilendecic Z, Radojevic M, Stefanovic K, Dotlic J, Likic Ladjevic I, Dugalic S, Stefanovic A. Accuracy of IOTA Simple Rules, IOTA ADNEX Model, RMI, and Subjective Assessment for Preoperative Adnexal Mass Evaluation: The Experience of a Tertiary Care Referral Hospital. *Gynecol Obstet Invest.* 2023;88(2):116-122. doi: 10.1159/000529355. M23 IF: 2.1
2. Vilendečić Z, Stefanović A. Uloga prediktivnih modela u klasifikaciji adneksalnih masa. *Medicinski pregled* 2024; 75(1). doi 10.5937/mp75-43210 M52

Изјава о ауторству

Име и презиме аутора Зоран Вилендечић

Број индекса 5140/2019

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Дијагностичко терапијски значај предиктивних модела у преоперативној
класификацији аднексалних промена

- резултат сопственог истраживачког рада;
- да дисертација у целини ни у деловима није била предложена за стицање друге дипломе према студијским програмима других високошколских установа;
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио/ла интелектуалну својину других лица.

Потпис аутора

У Београду, 29.11.2023.

образац изјаве о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора Зоран Вилецечић

Број индекса 5140/2019

Студијски програм Хумана репродукција, перинатологија и неонатологија

Наслов рада Дијагностичко терапијски значај предиктивних модела у преоперативној класификацији аднексалних промена

Ментор Проф. др Александар Стефановић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла ради похрањивања у **Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског назива доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис аутора

У Београду, 29.11.2023.

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Дијагностичко терапијски значај предиктивних модела у преоперативној класификацији аднексалних промена

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигиталном репозиторијуму Универзитета у Београду и доступну у отвореном приступу могу да користе 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 прерада (CC BY-NC-N)

4. Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима (CC BY-NC-SA)

5. Ауторство - без прерада (CC BY-N)

6. Ауторство - делити под истим условима (CC BY-SA)

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци.

Кратак опис лиценци је саставни део ове изјаве).

Потпис аутора

У Београду, 29.11.2023.

1. **Ауторство.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце, чак и у комерцијалне сврхе. Ово је најслободнија од свих лиценци.

2. **Ауторство - некомерцијално.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела.

3. **Ауторство - некомерцијално - без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела. У односу на све остале лиценце, овом лиценцом се ограничава највећи обим права коришћења дела.

4. **Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца не дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада.

5. **Ауторство - без прерада.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, без промена, преобликовања или употребе дела у свом делу, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела.

6. **Ауторство - делити под истим условима.** Дозвољава те умножавање, дистрибуцију и јавно саопштавање дела, и прераде, ако се наведе име аутора на начин одређен од стране аутора или даваоца лиценце и ако се прерада дистрибуира под истом или сличном лиценцом. Ова лиценца дозвољава комерцијалну употребу дела и прерада. Слична је софтверским лиценцама, односно лиценцама отвореног кода.