

THE ROLE OF PREDICTION MODELS IN THE CLASSIFICATION OF ADNEXAL MASS

ULOGA PREDIKTIVNIH MODELA U KLASIFIKACIJI ADNEKSALNIH MASA

Zoran Vilendečić^{1,2}, Aleksandar Stefanović^{1,2}

¹ Univerzitet u Beogradu, Medicinski fakultet, Beograd, Srbija

² Univerzitetski klinički centar Srbije, Klinika za ginekologiju i akušerstvo, Beograd, Srbija

Correspondence: zoran.vilendecic@gmail.com

Abstract

Prediction models play an important role in adnexal mass assessment since they allow clinicians to reliably differentiate adnexal mass as malignant or benign. The models use clinical and ultrasound features to generate a numerical score or probability of malignancy.

The use of prediction models in adnexal mass assessment can have several benefits. For example, they can help clinicians identify patients at higher risk for malignancy and thus candidates for surgical treatment. They can also help to guide decision-making regarding the need for additional imaging and the extent of surgical procedures.

One commonly used prediction model in adnexal mass assessment is the Risk of Malignancy Index (RMI), which incorporates menopausal status, ultrasound features of an adnexal mass, and serum levels of cancer antigen 125 to classify a lesion. The Simple Rules model is an easy and reproducible prediction model that uses selected (benign and malignant) ultrasound features to determine the likelihood of malignancy. Assessment of Different NEoplasias in the adneXa (ADNEX) model uses clinical and ultrasound features to calculate the probability of different types of malignancy. The malignancies are divided into border-line tumors, invasive ovarian cancer stage I, invasive ovarian cancer stage II - IV and secondary ovarian malignancies. This feature of the ADNEX model offers clinicians a more individualized approach to patients with an adnexal mass.

In general, the use of predictive models in the evaluation of adnexal masses can be useful in daily clinical practice, but the decision on further diagnostic or therapeutic procedures should be made following the clinical context, respecting the wishes of the patient.

Keywords:

adnexal mass,
ultrasonography,
subjective assessment,
predictive model

Sažetak

Prediktivni modeli imaju važnu ulogu u evaluaciji adneksalnih masa jer omogućavaju kliničarima pouzdanu diferencijaciju benignih i malignih adneksalnih masa. Modeli koriste kliničke i ultrazvučne karakteristike na osnovu kojih se generiše numerički skor ili verovatnoća za postojanje maligniteta.

Upotreba prediktivnih modela u proceni adneksalnih masa ima nekoliko prednosti. Na ovaj način kliničari mogu identifikovati pacijentkinje koje su u povišenom riziku od postojanja maligniteta, što ih čini kandidatima za hirurški tretman. Modeli mogu biti osnova za donošenje daljih kliničkih odluka, kao što su sprovođenje dodatnog imidžinga i planiranje opsega operativnog zahvata.

Indeks rizika od maligniteta (engl. *Risk of Malignancy Index* - RMI) model je koji inkorporira menopauzalni status pacijentkinje, ultrazvučne karakteristike adneksalne mase i serumske vrednosti kancerskog antigena 125. Model jednostavnih pravila je jednostavan i reproducibilan prediktivni model koji koristi izabrane ultrazvučne karakteristike (označene kao B- i M-karakteristike). Model procene različitih neoplazija u adneksama (engl. *Assessment of Different NEoplasias in the adneXa* - ADNEX) koristi kliničke i ultrazvučne karakteristike za procenu verovatnoće za postojanje različitih grupa maligniteta. Maligniteti su ovim modelom dalje podeljeni na granične (engl. *border-line*) tumore, invazivni ovarijalni kancer stadijuma I, invazivni ovarijalni kancer stadijuma II do IV i sekundarne ovarijalne malignitete. Ova karakteristika omogućava kliničarima individualizovan pristup pacijentkinjama sa adneksalnom masom.

Uopšteno, upotreba prediktivnih modela u evaluaciji adneksalnih masa može biti korisna u svakodnevnoj kliničkoj praksi, ali odluku o daljem dijagnostičkom ili terapijskom postupku treba donositi u skladu sa kliničkim kontekstom, uvažavajući želje pacijentkinje.

Ključne reči:

adneksalna masa,
ultrasonografija,
subjektivna procena,
prediktivni model

Uvod

Adneksalne mase predstavljaju čest problem u kliničkoj praksi. Diferencijalna dijagnoza je široka i obuhvata ginekološke (najčešće porekla jajnika ili jajovoda) i neginekološke entitete. Iako relativno redak, ovarijalni kancer je u fokusu ginekologa jer predstavlja vodeći uzrok smrtnosti od ginekoloških maligniteta. Klinička slika u ranim stadijumima bolesti je nespecifična, a zbog nepostojanja skrininga bolest se često otkriva u uznapređovalom stadijumu, kada su rezultati tretmana ograničeni. S obzirom na to da se, i pored novih terapijskih modaliteta, smrtnost od karcinoma jajnika nije značajnije smanjila u poslednjih nekoliko decenija, kliničari su i dalje veoma usmereni na otkrivanje bolesti u ranim fazama, što se ogleda u značajnom broju velikih operativnih zahvata kod pacijentkinja sa adneksalnim masama. U tom smislu, pouzdana dijagnoza je ključni korak u pružanju optimalnog tretmana pacijentkinjama sa dijagnostikovanom adneksalnom masom. U zavisnosti od kliničkog konteksta, benigne adneksalne promene se mogu pratiti, tretirati poštednom hirurgijom ili minimalno invazivnim hirurškim postupcima. S druge strane, sumnja na malignitet zahteva detaljniju preoperativnu pripremu i upućivanje pacijentkinja u specijalizovane centre koji raspolažu kadrom koji je obučan za sprovođenje opsežnih, često multidisciplinarnih hirurških zahvata.

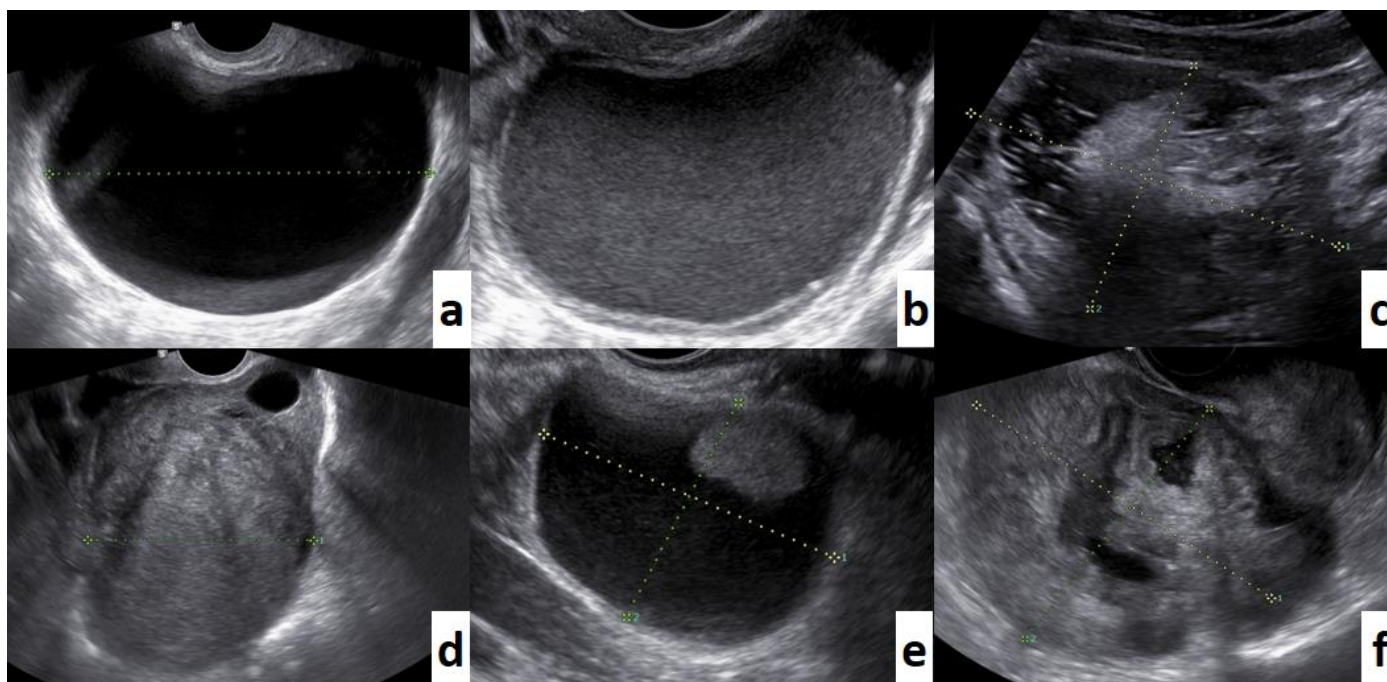
Transvaginalni ultrazvučni pregled predstavlja osnovnu imidžing metodu u proceni adneksalne patologije (1). Međunarodna grupa za analizu ovarijalnih tumora (engl. *International Ovarian Tumor Analysis group* - IOTA) 2000. godine dala je preporuke koje se odnose na standardizaciju

ginekološkog pregleda u proceni adneksalnih promena (2). Pored dvodimenzionalnog prikaza, preporučuje se i procena vaskularizacije kolor dopler modom. Pulsni dopler trenutno nije deo standardne evaluacije s obzirom na nisku reproducibilnost i značajno preklapanje između benignih i malignih promena (3).

Odgovor na pitanje da li se radi o benignoj ili malignoj promeni je često zahtevan, pri čemu kliničar, pored ultrazvučnih informacija, uzima u obzir i demografske karakteristike pacijentkinje, simptomatologiju, vrednost tumorskih markera i nalaze dodatnog imidžinga (4). U cilju bolje procene i odabira dijagnostičko-terapijskih modaliteta razvijeni su brojni prediktivni modeli, ali nijedan nije univerzalno prihvaćen.

Subjektivna procena

Subjektivna procena predstavlja prvi i najvažniji korak u dijagnostici adneksalnih masa. Interpretacija nalaza se zasniva na dobroj korelaciji dobijene ultrazvučne slike i makroskopskog izgleda tumora prilikom histopatološke analize (5). Većina benignih promena je cistična, dok maligne promene često imaju područja solidnog tkiva koja su dobro vaskularizovana i mogu se dijagnostikovati kolor i „power“ dopler modom. Iskusan kliničar, pored diferencijacije na benignu i malignu promenu, na osnovu patognomoničnih ultrazvučnih karakteristika može predvideti i histološki podtip analizirane promene (6). Na ovaj način se može ispravno predvideti histološki tip adneksalne promene u 75% slučajeva (7). Najviša senzitivnost i specifičnost se beleži u dijagnostici čestih entiteta, kao



Slika 1. Primeri ultrazvučnih nalaza: a. unilokularna cista, tanke i regularne kapsule, ispunjena anehogenim sadržajem, HP: funkcionalna cista jajnika; b. unilokularna cista, tanke kapsule sa dva ehogena fokusa, ispunjena hipoehogenim, zrnastim sadržajem, HP: endometriom; c. unilokularna cista mešovitog sadržaja, HP: dermoidna cista; d. solidna promena jajnika, regularnih kontura, sa prisutnim akustičkim senkama i vidljivim normalnim tkivom jajnika, HP: fibrotekom jajnika; e. unilokularno-solidna promena jajnika, HP: serozni granični tumor jajnika; f. solidna promena jajnika, iregularnih kontura; HP: serozni cistadenokarcinom jajnika.

što su endometriom, dermoidna cista, serozni cistadenom, hidrosalpinks i uznapredovali serozni cistadenokarcinom, dok je pouzdanost manja u dijagnostici ranih stadijuma ovarijalnog karcinoma, graničnih (engl. *border-line*) i sekundarnih ovarijalnih kancera (slika 1).

Subjektivna procena iskusnog kliničara predstavlja najbolji pristup, sa senzitivnošću od 93% i specifičnošću od 89% (3,8,9). Ograničenje, međutim, predstavlja činjenica da reproducibilnost i dijagnostičke performanse subjektivne procene značajno zavise od iskustva kliničara koji izvodi pregled (10,11).

Tumorski markeri

Kancerski antigen 125 (CA 125) i humani epididimisni antigen 4 (HE 4) glikoproteinski su antigeni čija je ekspresija povišena kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Iako je u upotrebi gotovo četiri decenije, interpretaciji nalaza CA 125 otežava nepostojanje jasno definisane „cut-off“ vrednosti. Kod premenopauzalnih pacijentkinja, kod gojaznih pacijentkinja, u toku menstruacije, u toku i nepoređno nakon porođaja generalno je viši CA 125 (12). Poznato je da svaka iritacija ili inflamacija peritoneuma može biti udružena sa povišenim vrednostima CA 125. Pored endometrioze, pelvične inflamatorne bolesti, inflamatornih bolesti digestivnog trakta, povišen CA 125 može pratiti hronično oboljenje jetre, karcinom pluća, karcinom dojke i druga oboljenja. Nivo CA 125 često može biti normalan i kod graničnih tumora i u ranom stadijumu invazivnog karcinoma jajnika (13). Humani epididimisni antigen 4 je tumorski marker novije generacije koji je retko povišen u stanjima u kojima CA 125 daje lažno pozitivan

nalaz (premenopauzalne pacijentkinje sa benignim ovarijalnim lezijama, iritacijom ili inflamacijom peritoneuma). S druge strane, povišene vrednosti se registruju kod starijih pacijentkinja, hronične bubrežne insuficijencije i pušača (14). Prema literaturi, HE 4 je pouzdaniji tumorski marker u dijagnostici ovarijalnog karcera u odnosu na CA 125. Feraro (Ferraro) i saradnici (15) su izračunali senzitivnost od 79% i specifičnost od 78% za CA 125, dok je HE 4 imao istu senzitivnost, ali uz bolju specifičnost od 93% u odnosu na CA 125.

Kombinovanjem vrednosti CA 125 i HE 4, kao i menopauzalnog statusa pacijentkinje kreiran je algoritam za rizik od maligniteta (engl. *Risk of Malignancy Algorithm - ROMA*), koji klasifikuje pacijentkinje u grupu niskog i visokog rizika za postojanje ovarijalnog karcera (16). Na osnovu analiza (17), performanse kombinovanog pristupa su bolje u odnosu na statističke parametre ukoliko se ovi biomarkeri koriste zasebno. U ovoj studiji senzitivnost je iznosila 78%, dok je specifičnost bila 86%. Bolje karakteristike ROMA indeksa je pokazao u postmenopauzalnoj u odnosu na premenopauzalnu populaciju (senzitivnost i specifičnost 77% i 91% u postmenopauzalnih i 71% i 88% u premenopauzalnih pacijentkinja). Primena ROMA skora u odnosu na izolovanu primenu CA 125 daje istu senzitivnost uz bolju specifičnost (18).

U skorije vreme, Karlsen i saradnici su, na osnovu ROMA skora, razvili Kopenhagen indeks (CPH-I) koji, pored vrednosti tumorskih markera CA 125 i HE 4, uzima u obzir starost pacijentkinje umesto njenog menopauzalnog statusa (19). Komparacija ovog indeksa sa ROMA skorom i Indeksom rizika od maligniteta (engl. *Risk of Malignancy Index - RMI*) dala je slične rezultate.

Senzitivnost testa na uzorku od 2665 pacijentkinja iznosila je 95%, sa specifičnošću od 78%, ali model nije dovoljno eksterno validiran da bi mogao biti preporučen za upotrebu.

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, s obzirom na to 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 1**). 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, Kejzer (*Kaijser*) i saradnici (20) 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 diskriminatorsnoj sposobnosti ovih modela, ali na razlike značajno mogu uticati prevalencija maligniteta, varijabilnost adneksalne patologije u ispitivanim populacijama, što otežava generalizaciju podataka dobijenih pojedinačnim istraživanjima i izbor preporučenog prediktivnog modela.

Risk of Malignancy Index (RMI)

Indeks rizika od maligniteta (engl. *Risk of Malignancy Index* - RMI) je proizvod menopauzalnog skora (M), ultrazvučnog skora (U) i vrednosti CA 125 koja se direktno unosi u formulu koja glasi $RMI = M \times U \times CA\ 125$ (21). 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 (22-24), ali su samo RMI 1 i RMI 2 dovoljno

Tabela 1. 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 prečnika < 7 mm B3: prisustvo akustičkih senki B4: multilokularni tumor sa najvećim prečnikom < 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 prečnikom ≥ 100 mm M5: intenzivna vaskularizacija (kolor skor 4) |
| ADNEX | starost pacijentkinje vrednost CA 125 tip zdravstvenog centra | maksimalni prečnik lezije maksimalni prečnik najvećeg solidnog dela broj lokula broj papilarnih projekcija prisustvo akustičkih senki prisustvo ascitesa |

RMI – *Risk of Malignancy Index*; ROMA – *Risk of Malignancy Algorithm*; SR – *Simple Rules*; ADNEX – *Assessment of Different NEoplasias in the adnexa*.

validirani u kliničkoj praksi. Na osnovu dostupnih podataka nema značajne razlike u performansama novijih modifikacija u odnosu na originalni model (24, 25) koji se i preporučuje za kliničku upotrebu (26, 27).

Viši RMI skor ukazuje na veći rizik od maligniteta, pri čemu se najčešće koristi originalna „cut-off“ vrednost koja iznosi 200. Pri ovoj „cut-off“ vrednosti senzitivnost modela je 78%, dok je specifičnost 87% (28). Model pokazuje slabije performanse u premenopauzalnoj populaciji, što se može 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 endometrijoza, adenomioza, miomi i pelvična infekcija. Takođe, CA 125 je primarno marker epitelnog ovarijalnog karcinoma i njegove vrednosti su često normalne kod epitelnih karcinoma ranog stadijuma, neepitelnih kancera i graničnih ovarijalnih tumora.

IOTA Simple Rules model

Model jednostavnih pravila (engl. *Simple Rules* - SR) Međunarodnih kriterijuma za analizu tumora jajnika (engl. *International Ovarian Tumor Analysis Criteria* - IOTA) zasniva se na jasno definisanim ultrazvučnim karakteristikama benigne (B) i maligne (M) lezije. 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 (29). U ostalim slučajevima model je nekonkluzivan i potrebno je primeniti dodatni dijagnostički metod, kao što je subjektivna procena ili dodatni imidžing u vidu magnetne rezonance ili kompjuterizovane tomografije.

Pored temporalne validacije, SR model je validiran od strane IOTA grupe i drugih istraživača (30). Prema metaanalizi Nunsu (*Nunes*) i saradnika, senzitivnost SR modela je 93%, dok je specifičnost 95% u slučajevima u kojima je model primenjiv (31). Prema navedenoj studiji, model je primenjiv kod 76 do 89% pacijentkinja. U preostalim, nekonkluzivnim slučajevima, racionalan pristup je dodatni ultrazvučni pregled iskusnog kliničara. Ova strategija „u dva koraka“ ima senzitivnost i specifičnost od 91% (8). U studiji IOTA grupe (30), sprovedenoj na gotovo 2000 pacijentkinja sa adneksalnim masama, SR model je pokazao odlične karakteristike u poređenju sa subjektivnom procenom. U grupi u kojoj je SR model bio primenjiv, senzitivnost i specifičnost su iznosile 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 bile su iste 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 (11, 32).

Iako ovakva dihotomna klasifikacija (benigno/maligno) ima ograničenja, model je dobro prihvaćen od strane kliničara zbog jednostavnosti i reproducibilnosti.

Model se lako može upotrebiti za trijažu pacijentkinja: ukoliko je lezija klasifikovana kao benigna, dalja preoperativna evaluacija nije potrebna, a ukoliko je lezija klasifikovana kao maligna ili model nije primenjiv, pacijentkinja se može uputiti na ekspertski ultrazvučni pregled ili dodatni imidžing. Model jednostavnih pravila je preporučena metoda za inicijalnu preoperativnu evaluaciju ovarijalnih tumora (1).

IOTA ADNEX model

Model procene različitih neoplazija u adneksama (engl. *Assessment of Different NEoplasias in the adneXa* - ADNEX) uključuje 3 kliničko-demografske i 6 morfoloških ultrazvučnih karakteristika (33). Kliničko-demografske varijable su starost pacijentkinje, tip centra i vrednost CA 125, dok su ultrazvučne varijable maksimalni prečnik lezije, maksimalni prečnik solidnog dela, broj lokula i broj papilarnih formacija, prisustvo ili odsustvo akustičke senke i ascitesa. Iako najslabiji prediktor (34), tip centra u kome se vrši dijagnostika (onkološki centar ili druga ustanova) interesantna je varijabla jer na ovaj način izračunavanje rizika uzima u obzir i veću prevalenciju maligniteta u tercijarnim centrima, što je refleksija organizacije zdravstvene zaštite, odnosno filtriranja težih pacijentkinja prema ustanovama višeg ranga. Na osnovu unetih varijabli izračunava se individualni rizik za ukupno 5 kategorija: benigna promena, granični tumor, invazivni kancer stadijuma I, invazivni kancer stadijuma II - IV i metastazni kancer jajnika. Za ADNEX model javno je dostupna aplikacija na stranici IOTA grupe (<https://www.iotagroup.org/>).

Prema validacionoj studiji (33), preporučena „cut-off“ vrednost za malignitet iznosi 10%, sa senzitivnošću od 96,5% i specifičnošću od 71,3%. Prednost modela je individualan rizik pacijentkinje koji se prikazuje u procentima, što može uticati na dalji pristup. Naime, ukoliko je rizik pacijentkinje ispod „cut-off“ vrednosti, u zavisnosti od kliničke simptomatologije, želja pacijentkinje i stava ustanove, promena se može pratiti ili se može predložiti konzervativni pristup (cistektomija). S druge strane, ukoliko je rizik povišen, lezija se može smatrati dovoljno sumnjivom da opravda upućivanje u ustanovu višeg ranga i tretman od strane ginekološkog onkologa. Prema autorima modela (34), „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 (35).

Pored visoke senzitivnosti, karakteristika modela je mogućnost diferencijacije maligniteta na kategorije graničnog 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 sprovode dodatni postupci kao što su radiografija (RTG) pluća, kompjuterizovana tomografija (CT) ili magnetna rezonanca (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 epitelnog 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.

Zaključak

Prediktivni modeli omogućavaju pouzdanu diferencijaciju adneksalnih promena, što može imati različite kliničke implikacije. Na ovaj način bi se objektivnije definisala na pacijentkinja, sa niskim rizikom od maligniteta, mogla pratiti ili lečiti minimalno invazivnim procedurama, što bi pozitivno uticalo na smanjenje morbiditeta i racionalizaciju troškova kod pacijentkinja sa adneksalnim promenama. S druge strane, pravilna identifikacija pacijentkinja sa visokim rizikom od maligniteta omogućila bi adekvatniju preoperativnu obradu i identifikaciju pacijentkinja koje bi imale korist od primarnog hirurškog tretmana od strane ginekološkog onkologa.

Literatura

1. 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. *Int J Gynecol Cancer*. 2021; 31(7):961-82.
2. 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.
3. 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.
4. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča dobre kliničke prakse, [Šternić Čoviković N, urednik]. Nacionalni vodič dobre kliničke prakse za dijagnostikovanje i lečenje karcinoma ovarijuma. Beograd: Ministarstvo zdravlja Republike Srbije; 2013.
5. Asch E, Levine D, Kim Y. Histologic, surgical, and imaging correlations of adnexal masses. *J Ultrasound Med*. 2008; 27(3):327-42.
6. 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.
7. 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.
8. Meys EMJ, Kaijser J, Kruitwagen RFFM, 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.
9. Meys EMJ, Jeelof LS, Achten NMJ, Slangen BFM, Lambrechts S, Kruitwagen RFFM, 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.
10. 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.
11. 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.
12. Charkhchi P, Cybulski C, Gronwald J, Wong FO, Narod SA, Akbari MR. CA125 and Ovarian Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)*. 2020; 12(12):3730.
13. 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.
14. Urban N, Thorpe JD, Bergan LA, Forrest RM, Kampani AV, Scholler N, et al. Potential role of HE4 in multimodal screening for epithelial ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(21):1630-4.
15. 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.
16. Moore RG, Scott Mcmeeke D, 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.
17. 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.
18. 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.
19. Karlens MA, Høgdall EVS, Christensen IJ, Borgfeldt C, Kalapotharakos G, Zdravilova-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.
20. Kaijser J, Sayasneh A, Hoorde K Van, 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.
21. 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.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. RCOG. Management of suspected ovarian masses in premenopausal women: Green-top Guideline No.62. *R Coll Obstet Gynaecol* 2011; (62):1-14.
27. RCOG. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women. Green-top Guideline No. 34. *R Coll Obstet Gynaecol*.

- 2016; (34):1–31.
28. 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 pt 1):384–94.
 29. 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.
 30. 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.* 2010; 14:341:c6839.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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:g5920.
 34. 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.
 35. Szubert S, Wojtowicz A, Moszynski R, Zywica 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.