

# KARCINOM JAJNIKA: MOŽEMO LI GA RANIJE OTKRITI?

Mirela Markanović Mišan<sup>1</sup>, Dragan Belci<sup>1</sup>, Adeola Olaitan<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Djelatnost za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Pula, Pula

<sup>2</sup>Centre for gynaecological cancer, University College London Hospital, London

**Summary:** Ovarian cancer is the fourth most common gynecological malignancy in Croatia. Reasons for high fatality rates are the rapid growth of cancer and the late presentation of nonspecific symptoms in its advanced stage. Survival rates are significantly improved if cancer is detected early, while still in its localized stage. Screening the general population with the Ca-125 tumor marker and transvaginal ultrasound is not recommended at this time. Although there are no routine diagnostic techniques, early detection of ovarian carcinoma can be significantly improved with early recognition and objectivisation of nonspecific symptoms, analysis of potential biomarkers, as well as the use of multimodal tests.

**Key words:** ovarian cancer, symptoms, early diagnosis, tumor markers

## UVOD

Karcinom jajnika je četvrto najčešće sijelo raka žena u Hrvatskoj. Incidencija mu raste s porastom starosne dobi; najviša stopa incidencije kreće se u dobi od 70. do 74. godine. Ubraja se, uz karcinom vrata i trupa maternice u 3 najčešća ginekološka tumora koji je u usporedbi s njima najsmrtonosniji.

Karcinom jajnika, nazvan "tihim ubojicom", karakteriziran je pojavom prvih nespecifičnih simptoma tek u diseminiranom stadiju bolesti, nastale tegobe najčešće su odraz ekspanzivnog i infiltrirajućeg rasta abdominalnog tumora i ascitesa.

Razlog tomu je što više od 70% žena bude otkriveno tek u uznapredovaloj fazi, u kojoj petogodišnje preživljenje iznosi 20-30%. Nasuprot tomu, karcinom otkriven u lokaliziranom stadiju nosi petogodišnje preživljenje i do 90%. Stoga, rana detekcija karcinoma jajnika obećava i izlječivost.

Unatoč brojnim istraživanjima, niti jedna vrsta skrininga još uvijek nije predložena za ranu detekciju karcinoma jajnika u općoj populaciji. Interes većine njih fokusiran je na kombinaciju transvaginalnog ultrazvuka i serumskih tumorskih markera te na prepoznavanje skupine simptoma koji bi pomogli u ranom otkrivanju karcinoma.

Identifikacija žena s genetski povećanim rizikom za nastanak karcinoma jajnika (nasljedni specifični karcinom jajnika, nasljedni karcinomski sindrom jajnik/dojka i Lynch II sindrom) mogla bi biti od koristi radi drukčijih skrining obrazaca koji bi se primjenjivali u takvoj skupini žena.

Karcinomi jajnika u 90% slučajeva pojavljuju se kao epitelni tumori. U posljednjih dvadesetak godina spoznalo se, slijedeći teoriju razvoja tumora iz multiplih fokusa, kako znatan dio tih karcinoma otpada i na karcinome jajovoda i peritoneuma. Takvi ekstraovarijalni tumori zbog svoje patogenetske i kliničke sličnosti slijede pravila dijagnostike i liječenja karcinoma jajnika.

## DIJAGNOSTIKA

### Prepoznavanje simptoma

Donedavna, smatralo se da je karcinom jajnika asimptomatska bolest. Simptomi koji se pojavljuju redovito su nespecifični i neginekološki, prepoznaju se tek u diseminiranom stadiju što ograničava optimalno liječenje (Tablica.1). Žene navode zdjeličnu i abdominalnu bol, porast trbuha, osjećaj nadutosti, urinarnu urgenciju i gubitak apetita kao najčešće tegobe. Obzirom da se ti simptomi javljaju i u ranom stadiju, rano prepoznavanje i pravovremena obrada ključni su element boljeg preživljenja. Čak 89% žena u I. i II. stadiju opisuje navedene simptome prije potvrde bolesti. U usporedbi sa kontrolnom skupinom zdravih žena, tegobe vezane za karcinom jajnika učestalijeg su i snažnijeg karaktera. Kao svojevrsna pomoć kliničaru u što ranijem prepoznavanju simptoma potencijalno vezanim za karcinom jajnika, nastao je i ovarijalni tumorski simptom indeks (OSI). On se definira pozitivnim kada žena potvrđuje prisutnost navedenih nespecifičnih simptoma više od 12 puta na mjesec i to u trajanju kraćem od godinu dana. Skupina tih izraženih simptoma u kombinaciji sa učestalijom frekvencijom, perzistirajućim i jačim karakterom postaviti će sumnju da se radi o potencijalno malignoj bolesti. Nakon toga slijedi daljnja obrada, procjena rizičnih faktora (dob, obiteljska anamneza, sterilitet, endometrioza, HNL), ultrazvuk zdjeličnih struktura i utvrđivanje koncentracije tumorskog markera CA-125 te upućivanje pacijentice ginekološkom onkologu. Senzitivnost OSI u ranom stadiju iznosi 57%, a u kasnom 80%. Njegovo korištenje još uvijek nije implementirano u kliničku praksu.

### Tumorski markeri

Idealni tumorski marker za karcinom jajnika koji je karakteriziran niskom prevalencijom, mora biti visoko senzitivnan (viši od 75%) i visoko specifičan (viši od 99,6%). U tom

slučaju će za jedan novoootkriveni karcinom biti potrebno 10 eksplorativnih operativnih zahvata. Niti jedan tumorski marker do sada nije se pokazao dovoljno senzitivnim niti specifičnim.

Karcinomski antigen 125 (CA-125) je najšire korišten serumski marker za skrining karcinoma jajnika. Kao individualni marker ranog stadija karcinoma jajnika epitelnog podrijetla, CA-125 nije dovoljno senzitivna. Naime, više od polovice pacijentica s karcinomom jajnika u ranom stadiju imat će normalne vrijednosti CA-125 (<35 IU/mL). S druge strane, u premenopausalnim pacijentica možemo očekivati vrijednosti CA-125 iznad dopuštenih, u benignim stanjima kao što su ovulacija, endometrioza, miomi, zdjelice upalne bolesti, ciroza jetre, ali i malignima nevezanima za karcinom jajnika (karcinom endometrija, dojke, pluća i gušterače).

Kako bi se povećala korist skrininga, analizi CA-125 dodana je metoda transvaginalna ultrazvuka. Rezultati velikih randomiziranih istraživanja pokazuju da se skrining asiptomatskih žena u kojem se koristi kombinacija CA-125 i transvaginalna ultrazvuka danas se ne preporuča jer detekcijom karcinoma u ranom stadiju, neće se bitno smanjiti mortalitet. Osim toga, takav skrining nosi značajan broj komplikacija nastao nepotrebnim operativnim zahvatima. Kada je u pitanju skrining žena s genetičkom predispozicijom oboljevanja od karcinoma jajnika, randomizirana istraživanja daju kontradiktorne rezultate. Iako ne postoji optimalni skrining protokol za žene nositeljice BRCA mutacija, strana ginekološka društva preporučaju svakih 6-12 mjeseci provjeru CA-125 i transvaginalni ultrazvuk, počevši od 30. do 35. godine.

U praksi, stvarna korist od CA-125 leži u praćenju odgovora na terapiju i predviđanju prognoze pacijentica oboljelih od karcinoma jajnika te u diferenciranju primarnog od metastatskog karcinoma jajnika koristeći kombinaciju CA-125 s tumorskim markerom karcinoembrionalnim antigenom (CEA). CEA je marker čiju vrijednost očekujemo povišenu u mucinoznim tumorima najčešće gastrointestinalnog podrijetla, no i podrijetla jajnika, dojke, štitnjače i pluća. Pri interpretaciji treba uzeti u obzir i brojna benigna stanja ga povišuju (pušenje, ciroza,olecistitis, pankreatitis, infekcije...).

Humani epididimis protein 4 (HE4) jedan je od novijih tumorskih markera za epitelnii karcinom jajnika koji je odobren od U.S. Food and Drug Administration (FDA) za praćenje liječenja. Pokazao se jednako senzitivnim kao i CA-125 u detekciji karcinoma jajnika, i u ranom (62-83%) i u kasnom stadiju (75-93%). Laboratorijska referentna vrijednost iznosi <150 pM. Njegova korist proizlazi iz činjenice da je pozitivan u trećine pacijentica s karcinomom jajnika kod kojih je CA-125 unutar graničnih vrijednosti. To ga čini važnim kao komplementarnom metodom praćenja, povrata ili progresije bolesti. Kao i CA-125, ne preporuča se kao metoda skrininga.

U ostale tumorske markere ubrajaju se mucinski protein, karcinomski antigen 19-9 (CA19-9) i mnogobrojni potencijalno korisni biomarkeri koji su još uvijek pod okriljem istraživanja (osteopontin, haptoglobin, C-reaktivni protein, transtiretin, apolipoprotein A1, ekspresija mi-RNA...).

## Multimodalni pristup

U potrebi za senzitivnijom metodom otkrivanja ranog karcinoma jajnika, nastali su brojni laboratorijski testovi sastavljeni od kombinacije tumorskih markera i biomarkera ili pak multimodalni testovi. Primjerice, OVA1 je test koji uključuje 5 serumskih biomarkera (CA-125, beta 2 mikroglobulin, transferin, transtiretin i apolipoprotein A1). Koristi se isključivo kao dodatna metoda procjene vjerojatnosti maligne bolesti u pacijentica kod kojih je planiran operativni zahvat zbog adneksalne mase. U usporedbi sa CA-125, senzitivnost detekcije karcinoma jajnika je veća korištenjem OVA1 testa (77-94%), no specifičnost manja (68-35%).

Slijedeći laboratorijski test, ROMA (*Risk of malignancy Algorhythm*) je široko dostupan test koji koristi kombinaciju CA-125 i HE4 u svrhu preoperativne procjene vjerojatnosti maligniteta, kao i OVA1 test, koristeći specifični izračun nakon čega slijedi interpretacija vrijednosti ovisno o menopausalnom statusu. Ova dva markera u kombinaciji pomoću jedne regresijske logističke formule zvanom algoritam za rizik ovarijske malignosti (ROMA) prvenstveno povećava osjetljivost u odnosu na samu vrijednost CA-125, povećava osjetljivost za detekciju recidiva i za praćenje djelotvornosti terapije (Tablica 2).

RMI (*Risk of Malignancy Index*) je bodovni sustav multimodalnog tipa, dobiven iz umnoška vrijednosti Ca-125, menopausalnog statusa i ultrazvučnog bodovnog sustava temeljenog na karakteristikama adneksalne tvorbe (Tablica 3). Takva kombinacija tri najbitnija klinička elementa u procjeni zloćudnosti čine ga vrlo korisnom metodom. Ukoliko bodovanjem procijenimo da se radi o srednjem ili visokom riziku na malignitet, pacijenticu svakako treba uputiti ginekološkom onkologu. Nedostaci testa su što niska vrijednost CA-125 u ranom stadiju karcinoma ili pak lažno povišena u premenopauzi značajno umanjuje senzitivnost i specifičnost RMI. Pa ipak, on je test koji je uvršten je u *National Institute for health and Clinical Excellence* (NICE) smjernice.

Van Grop i sur. u svojoj studiji navode da premda novi tumorski markerski modeli su obećavajući, za sada neznajno doprinose dijagnostici raka jajnika. Ultrazvučni pregled, kao subjektivna procjena, i dalje je superioran u detekciji i otkrivanju zloćudnih tvorbi jajnika u odnosu na RMI (*Risk of Malignancy Index*) ili ROMA (*Risk of Malignancy Algorhythm*).

Usporedbom RMI i ROMA za predikciju epitelnog karcinoma jajnika kod žena s tumorskom tvorbom u zdjelici našlo se da kombinacija markera HE4 i CA-125 izračunata u ROMA algoritmu postiže znatno veću osjetljivost detekcije žena s epitelnim karcinomom jajnika nego što je to RMI.

## KLINIČKI PRISTUP

U niskorizičnih asiptomatskih žena ne preporuča se skrining za karcinom jajnika temeljen na analizi CA-125 i transvaginalnog ultrazvuka zbog neprihvatljivo visokog postotka lažno pozitivnih nalaza, značajna perioperativnog morbiditeta, neisplativosti i nepromjenjenog mortaliteta. U tome se slažu sva strana stručna društva.

U pacijentica u kojih se postavi sumnja na nasljedni ri-

zik obolijevanja od karcinoma, preporuča se genetičko savjetovanje i testiranje na BRCA1 i BRCA2 te mutacije gena vezane za Lynch sindrom. One pozitivne, treba uputiti ginekološkom onkologu koji može predložiti profilaktičku adnektomiju nakon završetka reprodukcije ili pak redoviti skrining kojim još uvijek nije dokazano da će smanjiti smrtnost.

Kada se ultrazvučno detektira adneksalna tvorba, sumnju na zloćudnost procjenjujemo prema njezinom izgledu (veličina, lokularnost, debljina stijenke, ehogenost...), simptomima, rizičnim faktorima, nalazu tumorskih markera i menopausalnom statusu. Nakon toga postoji mogućnost konzervativnog pristupa, eksplorativnog operativnog zahvata ili upućivanja pacijentice ginekološkom onkologu. Komercijalno dostupne kombinacije navedenih markera i različiti navedeni pristupi (OSI, OVA1, ROMA, RMI), koji su nastali kao posljedica niske senzitivnosti ranog stadija karcinoma jajnika ili pak niske specifičnosti u premenopausalnih žena, mogu donekle pomoći kliničaru u daljnjem postupku.

## ZAKLJUČAK

Cilj ranog prepoznavanja karcinoma je poboljšati prognozu otkrivanjem tumora ograničenog na jajnik ili dok je on još malog volumena. Kako je karcinom jajnika brzoprogresivni tumor, postavljanje dijagnoze od samo 3-6 mjeseci prije omogućilo bi optimalnu citoredukciju (odsutnost makroskopski rezidualne bolesti nakon operativnog zahvata) što bi udvostručilo i postotak izlječenja (30-40% vs 15-20%).

Iako ne postoje specifični simptomi, one perzistirajuće, najčešće vezane za gastrointestinalni sustav treba na vrijeme prepoznati i pravovremenom obradom isključiti karcinom jajnika kao potencijalni uzrok. Niz simptoma, naglašene jačine i dužine trajanja, objektivizirane kroz OSI, svojevrsna su pomoć kliničaru, da se ranije odluči na osnovne dijagnostičke testove: CA-125 i transvaginalni ultrazvuk, kako bi dijagnoza karcinoma jajnika bila postavljena što je ranije moguće.

Tablica 1. Učestalost simptoma u žena s karcinomom jajnika<sup>19</sup>

| Tip simptoma              | Postotak |
|---------------------------|----------|
| Abdominalne smetnje       | 77       |
| Gastrointestinalne tegobe | 70       |
| Bol                       | 58       |
| Konstitucijske promjene   | 50       |
| Urinarne tegobe           | 34       |
| Zdjelične tegobe          | 26       |

Tablica 2. ROMA<sup>35</sup> (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm)

| Premenopauza                                       | Postmenopauza                                       |
|--|---|
| ≥ 7.4% Visoki rizik za epitelni ovarijski karcinom | ≥ 25.3% Visoki rizik za epitelni ovarijski karcinom |
| < 7.4% Niski rizik za epitelni ovarijski karcinom  | < 25.3% Niski rizik za epitelni ovarijski karcinom  |

Tablica 3. RMI (Risk of malignancy index)

RMI = U x M x CA125 (U – ultrazvučno bodovanje; M - menopausalni status; CA125-vrijednost u IU/ml)

| Varijable  | Nalaz                                 | Bodovanje |
|--|---------------------------------------|-----------|
| Menopausalni status  | premenopauza                          | 1 bod     |
|  | postmenopauza                         | 3 boda    |
| Ultrazvučni nalaz:<br>multilokularnost, prisutnost solidnih dijelova, dokaz metastaza, ascites, bilateralna lezija | Bez navedenih ultrazvučnih slika      | 0 bodova  |
|  | Jedna od navedenih ultrazvučnih slika | 1 bod     |
|  | 2-5 od navedenih ultrazvučnih slika   | 3 boda    |
| CA-125   |                                       | u IU/mL   |

Nizak rizik: <35 bodova; Srednji rizik: 35-200 bodova; Visok rizik: >200 bodova

## Literatura

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. *Cancer Statistics*, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64:9–29.
2. Jemal A, Bray F, Center MM, et al. *GLOBAL CANCER STATISTICS*. *CA Cancer J Clin* 2011; 61:69.
3. Wikborn C, Pettersson F, Silfversward C, Moberg PJ. *Symptoms and Diagnostic Difficulties in Ovarian Epithelial Cancer*. *Int J Gynaecol Obstet* 1993; 42:261–4.
4. Barnholtz-Sloan JS, Schwartz AG, Qureshi F, et al. *Ovarian Cancer: Changes in Patterns at Diagnosis and Relative Survival Over the Last Three Decades*. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189:1120.
5. Ćorušić A., Babić D. *Dijagnostika, liječenje i prognoza zloćudnih tumora jajnika*. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb 2003.
6. Goff BA, Muntz HG. *Screening and Early Diagnosis of Ovarian Cancer*. *Women's Health in Primary Care* 2005; 8:262.
7. Menon U, Jacobs IJ. *Ovarian Cancer Screening in the General Population*. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2001; 13:61–64.
8. Paley PJ. *Ovarian Cancer Screening: Are We Making any Progress?* *Curr Opin Oncol* 2001; 13:399–402.
9. Fishman DA, Cohen L, Blank SV, et al. *The Role of Ultrasound Evaluation in the Detection of Early-Stage Epithelial Ovarian Cancer*. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:1214–1221.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG Committee on Practice Bulletins –Gynecology, ACOG Committee on Genetics, Society of Gynecologic Oncologists. *ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary Breast and Ovarian Cancer Syndrome*. *Obstet Gynecol* 2009; 113:957
11. *National Comprehensive Cancer Network (NCCN) guidelines*. Available at: [www.nccn.org](http://www.nccn.org) (Accessed on November 12, 2013).
12. Belci D, Peteh-Labinac L, Trivanović D. *Ovarijalni i ekstraovarijalni karcinom (Dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i postupak liječenja)*. *Glas Pul Boln* 2006; 3:69-74.
13. Bankhead CR, Kehoe ST, Austoker J. *Symptoms Associated With Diagnosis of Ovarian Cancer: A Systematic Review*. *BJOG* 2005; 112:857.
14. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, et al. *Symptoms of Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol* 2001; 98:212.
15. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. *Committee Opinion No. 477: The Role of the Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Epithelial Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol* 2011; 117:742.
16. Goff BA, Lowe KA, Kane JC, et al. *Symptom Triggered Screening for Ovarian Cancer: A Pilot Study of Feasibility and Acceptability*. *Gynecol Oncol* 2012; 124:230.
17. Lim AW, Meshner D, Gentry-Maharaj A, Balogun N, Jacobs I, Menon U, Sasieni P. *Predictive Value of Symptoms for Ovarian Cancer: Comparison of Symptoms Reported by Questionnaire, Interview, and General Practitioner Notes*. *J Natl Cancer Inst* 2012; 104(2):114-24.
18. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, et al. *Symptoms of Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol* 2001; 98:212-217.
19. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. *Development of an Ovarian Cancer Symptom Index: Possibilities for Earlier Detection*. *Cancer* 2007; 109:221.
20. Bast RC Jr. *Status of Tumor Markers in Ovarian Cancer Screening*. *J Clin Oncol* 2003; 21:200s–5s.
21. Jacobs I, Bast RC Jr. *The CA 125 Tumour-Associated Antigen: A Review of the Literature*. *Hum Reprod* 1989; 4:1–12.
22. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. *Sensitivity and Specificity of Multimodal and Ultrasound Screening for Ovarian Cancer, and Stage Distribution of Detected Cancers: Results of the Prevalence Screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS)*. *Lancet Oncol* 2009; 10:327.
23. Buys SS, Partridge E, Black A, et al. *Effect of screening on ovarian cancer mortality: the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Randomized Controlled Trial*. *JAMA* 2011; 305:2295.
24. Kobayashi H, Yamada Y, Sado T, et al. *A Randomized Study of Screening for Ovarian Cancer: A Multicenter Study in Japan*. *Int J Gynecol Cancer* 2008; 18:414.
25. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. *Ovarian Cancer Screening in the Prostate, Lung, Colorectal and Ovarian (PLCO) Cancer Screening Trial: Findings From the Initial Screen of a Randomized Trial*. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 193:1630.
26. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. *Results from four Rounds of Ovarian Cancer Screening in a Randomized Trial*. *Obstet Gynecol* 2009; 113:775.
27. Hermsen BB, Olivier RI, Verheijen RH, et al. *No Efficacy of Annual Gynaecological Screening in BRCA1/2 Mutation Carriers; An Observational Follow-Up Study*. *Br J Cancer* 2007; 96:1335.
28. Lacey JV Jr, Greene MH, Buys SS, et al. *Ovarian Cancer Screening in Women With a Family History of Breast or Ovarian Cancer*. *Obstet Gynecol* 2006; 108:1176.
29. Li J, Dowdy S, Tipton T, et al. *HE4 as a Biomarker for Ovarian and Endometrial Cancer Management*. *Expert Rev Mol Diagn* 2009; 9:555–66.
30. Rosen DG, Wang L, Atkinson JN, et al. *Potential Markers that Complement Expression of CA125 in Epithelial Ovarian Cancer*. *Gynecol Oncol* 2005; 99:267–77.
31. Moore RG, Brown AK, Miller MC, et al. *The Use of Multiple Novel Tumor Biomarkers for the Detection of Ovarian Carcinoma in Patients with a Pelvic Mass*. *Gynecol Oncol* 2008; 108:402–8.
32. Yurkovetsky Z, Skates S, Lomakin A, Nolen B, Pulsipher T, Modugno F, et al. *Development of a Multimarker Assay for Early Detection of Ovarian Cancer*. *J Clin Oncol* 2010; 28(13):2159–2166.
33. Kobayashi E, Ueda Y, Matsuzaki S, et al. *Biomarkers for Screening, Diagnosis, and Monitoring of Ovarian Cancer*. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21(11):1902-12.
34. Ueland FR, Desimone CP, Seamon LG, et al. *Effectiveness of a Multivariate Index Assay in the Preoperative Assessment of Ovarian Tumors*. *Obstet Gynecol* 2011; 117:1289.
35. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, 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; 112:40.
36. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, et al. *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; 97:922.
37. Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, et al. *The Accuracy of Risk Scores in Predicting Ovarian Malignancy: A Systematic Review*. *Obstet Gynecol* 2009; 113:384.

38. Van Gorp, J Veldman, B Van Calster, I Cadron, K Leunen, F Amant, D Timmerman, I Vergote. *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*. European Journal of Cancer, Volume 48, Issue 11, July 2012, 1649–1656.
39. Jabre-Raughley M, Brown A K, Robison K M, Miller C M, Allard W J, Kurman R J, Bast R C, Skates S J. *Comparison of a Novel Multiple Marker Assay vs the Risk Of Malignancy Index for the Prediction of Epithelial Ovarian Cancer in Patients With a Pelvic Mass*. Am J Obstet Gynecol. Volume 203, Issue 3, September 2010, 228.e1–228.e6
40. Moyer VA, U.S. Preventive Services Task Force. *Screening for Ovarian Cancer: U.S. Preventive Services Task Force Reaffirmation Recommendation Statement*. Ann Intern Med 2012;157:900.
41. ACOG Committee on Gynecologic Practice. *The Role of the Generalist Obstetrician-Gynecologist in the Early Detection of Ovarian Cancer*. Gynecol Oncol 2002;87:237.
42. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. *Canadian Guide to Clinical Preventive Care*. Canada Communication Group, Ottawa 1994.
43. Ozols RF, Rubin SC, Thomas GM, Robboy S. *Epithelial Ovarian Cancer*. In: Hoskins WJ, Perez CA, Young R, Barakat R, et al, eds. *Principles and Practice of Gynecologic Oncology*. 4th ed, Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2005:895–987.

## adresa:

Mirela Markanović Mišan, dr. med., spec. ginekologije i opstetricije

Djelatnost za ginekologiju i porodništvo,

Opća bolnica Pula, Zagrebačka 30, 52100 Pula

e-mail: markanovicmisan@gmail.com