



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**

Collegium Medicum
im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy

Bydgoszcz 2024 r.



**UNIWERSYTET
MIKOŁAJA KOPERNIKA
W TORUNIU**
Wydział Lekarski
Collegium Medicum w Bydgoszczy

Małgorzata Głogiewicz

**Wybrane parametry ultrasonograficzne oraz markery biochemiczne
u pacjentek leczonych operacyjnie z powodu guzów jajnika**

Rozprawa na stopień doktora nauk medycznych

Promotor:

Prof. dr hab. Mariusz Dubiel

Bydgoszcz 2024 rok

PODZIĘKOWANIA

Składam serdeczne podziękowania

Panu Profesorowi Mariuszowi Dubielowi za nieocenione, owocne dyskusje, serdeczność oraz inspirujące wskazówki, które pobudziły mnie do jeszcze głębszego namysłu nad zagadnieniami naukowymi.

Rodzinie, moim najbliższym, szczególnie moim Synom oraz Mężowi, za Waszą wyjątkową zdolność do motywacji oraz wyrozumiałość, które były dla mnie niezmiernie cenne w trakcie całego procesu tworzenia pracy doktorskiej.

Drogim Rodzicom za Waszą nieustającą miłość, wsparcie emocjonalne i wiarę w moje możliwości.

Przyjaciołom, których serdeczność i otucha towarzyszyły mi przez cały czas mojej drogi naukowej, dziękuję za Waszą obecność i życzliwość.

SPIS TREŚCI

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW	7
WSTĘP	9
CZĘŚĆ 1. Guzy jajnika.....	9
1.1. Diagnostyka guzów jajnika	9
1.2. Epidemiologia nowotworów jajnika	10
1.3. Etiologia nowotworów jajnika	10
1.4. Typy histologiczne guzów jajnika	11
CZĘŚĆ 2. Diagnostyka ultrasonograficzna guzów jajnika.....	14
2.1. Badanie ultrasonograficzne w ginekologii – rys historyczny	14
2.2. Diagnostyka ultrasonograficzna – obrazowanie trójwymiarowe	16
2.3. Diagnostyka ultrasonograficzna – wskaźnik waskularyzacji (VI), wskaźnik przepływu (FI), wskaźnik waskularyzacji i przepływu (VFI).....	17
2.4. Wskaźnik ryzyka złośliwości RMI, ang. Risk Malignancy Index.....	18
2.5. Modele ultrasonograficzne IOTA Simple Rules	19
CZĘŚĆ 3. Wybrane markery biochemiczne w diagnostyce guzów jajnika	20
3.1. Znaczenie markerów biochemicznych w ginekologii.....	20
3.2. CA125	21
3.3. HE4	22
3.4. Surwiwina	23
3.5. Mezotelina.....	23
3.6. Mezotelina – CA125	24
3.7. Zastosowanie markerów złożonych	24
CEL PRACY	26
MATERIAŁ.....	27
CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ	27
METODYKA.....	28
Rozdział 1. OZNACZANIE MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH.....	28

Rozdział 2. APARATURA ULTRASONOGRAFICZNA ORAZ TRÓJWYMIAROWE WSKAŹNIKI POMIARU PRZEPŁYWU KRWI	29
Rozdział 3. OKREŚLENIE CECH ULTRASONOGRAFICZNYCH GUZÓW JAJNIKÓW ZGODNIE Z ZASADAMI SIMPLE RULES IOTA	33
Rozdział 4. OCENA WSKAŹNIKA RISK MALIGNANCY INDEX.....	34
Rozdział 5. ANALIZA POOPERACYJNA – OKREŚLENIE WYNIKU HISTOPATOLOGICZNEGO GUZÓW PRZYDATKÓW	35
ANALIZA STATYSTYCZNA.....	37
WYNIKI	40
Rozdział 1. CHARAKTERYSTYKA OPISOWA BADANYCH GRUP PACJENTEK	40
Rozdział 2. PORÓWNANIE BADANYCH GRUP PACJENTEK POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH ORAZ PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH ...	43
Rozdział 3. ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM OKREŚLONYCH MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, A PARAMETRAMI ULTRASONOGRAFICZNYMI GUZA	47
Rozdział 4. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH WZGLĘDEM WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI I RMI	49
Rozdział 5. RISK MALIGNANCY INDEKS I SIMPLE RULES IOTA	52
Rozdział 6. ANALIZA CZUŁOŚCI I SWOISTOŚCI WYKRYCIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO PRZY POMOCY WYBRANYCH TESTÓW WRAZ Z KORELACJĄ Z WYNIKIEM HISTOPATOLOGICZNYM DLA CAŁEJ GRUPY BADANEJ.....	56
Rozdział 7. ANALIZA KRZYWYCH ROC MARKERÓW W RÓŻNICOWANIU GUZÓW JAJNIKA.....	58
Rozdział 8. PREDYKCJA WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH- ANALIZA REGRESJI LOGISTYCZNEJ.....	62
Rozdział 9. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPACH BADANYCH POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH ORAZ BIOFIZYCZNYCH.....	63
Rozdział 10. ANALIZA POWTARZALNOŚCI WYNIKÓW INDEKSU WASKULARYZACJI i OBJĘTOŚCI GUZA JAJNIKA	67
DYSKUSJA	69

WNIOSKI.....	77
STRESZCZENIE	78
SUMMARY	79
SPIS TABEL	80
SPIS RYCIN	81
SPIS WYKRESÓW.....	81
PIŚMIENNICTWO	82
ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ.....	92

WYKAZ STOSOWANYCH SKRÓTÓW

3D – obrazowanie trójwymiarowe

ACC – dokładność (Accuracy)

AUC – pole powierzchni pod krzywą (Area Under Curve)

BMI – wskaźnik masy ciała (Body Mas Index)

CA125 – Antygen Nowotworowy 125 (Cancer Antigen 125)

CFR – współczynnik zachorowalności do umieralności (Case Fertility Ratio)

CV – współczynnik zmienności (Coefficient of Variation)

CI – przedział ufności (Confidence Intervals)

EDTA – Wersenian Dwupotasowy (Ethylenediaminetetraacetic Acid)

ELISA – enzymatyczny test immunosorpcyjny (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay)

FI – Indeks Przepływu (Flow Index)

FIGO – Międzynarodowa Federacja Ginekologii i Położnictwa (The International Federation of Gynecology and Obstetrics)

GLOBOCAN – Światowy Rejestr Nowotworów (Global Cancer Observatory)

HE4 – Ludzkie Białko Występujące w Najądrach (Human Epididymis Protein 4)

HRP – peroksydaza chrzanowa (Horseradish Peroxidase)

Inter-CC – współczynnik korelacji międzyklasowej (Inter – class correlation coefficient)

Intra-CC – współczynnik korelacji wewnątrzklasowej (Intra – class correlation coefficient)

IOTA – Międzynarodowa Grupa Analizy Guzów Jajnika (International Ovarian Tumor Analysis)

KRN – Krajowy Rejestr Nowotworów

LMP – guzy o małym potencjale złośliwości (Low Malignancy Potential)

MUC – Mucyna 16 (Mucin 16)

MSLN – Mezotelina (Mesothelin)

NK – komórki niszczycielskie naturalne (Natural Killers)

NWP – Negatywna Wartość Predykcyjna

PD – Angiografia Dopplerowska (Power Doppler)

PWP – Pozytywna Wartość Predykcyjna

RCF – siła centryfugacji względnej (Relative Centrifugal Force)

ROC – krzywa „odbiorca-nadawca”, której przebieg pozwala porównać przydatność różnych testów statystycznych (Receiver Operating Characteristics Curve)

ROMA – Algorytm Ryzyka Złośliwości (Risk of Malignancy Algorytm)

SMRP – Rozpuszczalne Peptydy Związane z Mezoteliną (Soluble Mesothelin- Related Peptides)

SURV – Surwiwina (Survivin)

TMB – obciążenie mutacyjne nowotworu (Tumor Mutational Burden)

WHO – Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)

VF – Indeks Przepływu (Flow Index)

VFI – Indeks Waskularyzacji i Przepływu (Vascularization Flow Index)

VI – Indeks Waskularyzacji (Vascularization Index)

VOCAL – Wirtualna Analiza Komputerowa Obszarów Organicznych (Virtual Organ Computer–Aided Analysis)

VOI – Objętość Badana (Volume of Interest)

WSTĘP

CZĘŚĆ 1. Guzy jajnika

1.1. Diagnostyka guzów jajnika

Rak jajnika jest jedną z najczęstszych przyczyn śmiertelności kobiet na świecie wśród nowotworów narządu rodniczego. Przy braku objawów na wczesnym etapie choroby rozpoznawany jest zwykle w znacznym stopniu zaawansowania. Rokowanie jest wówczas niekorzystne, a całkowite wyleczenie staje się rzadkością. Zaledwie jedna czwarta złośliwych guzów jajnika jest wykrywana w pierwszym stadium choroby wg klasyfikacji Międzynarodowej Federacji Ginekologii i Położnictwa FIGO (ang. *The International Federation of Gynecology and Obstetrics*), gdy proces nowotworowy toczy się w obrębie jajnika lub jajników. Najczęściej w momencie rozpoznania nowotworu jajnika potwierdza się przerzutowy charakter zmiany i niewielkie szanse na wyleczenie [1].

Pomimo ciągłego rozwoju metod diagnostycznych w przypadku raka jajnika wciąż nie osiągnięto znaczącego postępu w identyfikacji markerów laboratoryjnych ani metod diagnostyki obrazowej, które byłyby na tyle czułe i swoiste, by mogły być stosowane w badaniach przesiewowych w celu zwiększenia wykrywalności wczesnych zmian nowotworowych jajnika [2]. Znaczne powodzenie terapii i wysoki wskaźnik wyleczeń, a tym samym poprawa przeżywalności chorych możliwa w lokalnym zaawansowaniu choroby, ciągle stymuluje do badań, zwiększających możliwość wczesnego wykrywania tego nowotworu [3]. Cały czas istnieje wielka potrzeba określenia idealnego testu diagnostycznego: niezawodnego, wiarygodnego, jak najmniej kosztownego i dostępnego powszechnie. Rozwiązań poszukuje się w wyselekcjonowaniu idealnego biomarkera laboratoryjnego, metod obrazowania lub ich połączenia, a celem nadrzędnym jest zwiększenie przeżywalności kobiet dzięki precyzyjnej diagnostyce [4].

1.2. Epidemiologia nowotworów jajnika

W Polsce, zgodnie z danymi udostępnianymi przez Krajowy Rejestr Nowotworów (KRN), rak jajnika zajmuje drugie miejsce w zestawieniu najczęstszych nowotworów żeńskich narządów płciowych, a piąte miejsce w odniesieniu do zachorowalności na nowotwory złośliwe u kobiet. Dane dotyczące Polski są około 15% wyższe niż średnia dla krajów Unii Europejskiej. Standaryzowany współczynnik zapadalności wg danych z 2020 roku wynosił 10,7 na milion mieszkańców. Współczynnik umieralności równał się 6,2 na milion mieszkańców [5].

Case Fertility Ratio (CFR) czyli współczynnik zachorowalności do umieralności w przypadku raka jajnika nie zmienia się i ma najwyższą wartość w grupie nowotworów ginekologicznych [6].

1.3. Etiologia nowotworów jajnika

Wymienia się wiele czynników wpływających na powstawanie raka jajnika. Jednym z najistotniejszych jest bez wątpienia dziedziczność genetyczna. Rak jajnika częściej wykrywany jest u kobiet, u których okres pokwitania rozpoczął się wcześniej, z późnym statusem pomenopauzalnym. Predysponowane są nieródki oraz pacjentki leczone z powodu niepłodności. Istnieje również związek występowania raka jajnika z liczbą cykli owulacyjnych, których w ciągu życia doświadcza kobieta. Owulacja, uszkadzając barierę nabłonkową jajnika, stymuluje szlak naprawczy, a tym samym aktywuje miejscowy stan zapalny, co sprzyja nowotworzeniu [7].

W etiologii raka jajnika istotne znaczenie ma wiek pacjentki. W grupie kobiet poniżej 40 roku życia częściej rozpoznaje się zmiany łagodne [8].

W 2014 r. pojawił się raport przedstawiony przez *World Cancer Research Found* sugerujący powiązanie wzrostu osiągniętego w dorosłym życiu z większym prawdopodobieństwem raka jajnika. Jako przyczynę sugeruje się aktywną gospodarkę

hormonalną [9]. Prawdopodobny jest także udział otyłości opisywanej jako współczynnik BMI (ang. *Body Mass Index*) w patogenezie nowotworu jajnika [2].

1.4. Typy histologiczne guzów jajnika

Guzy jajnika to heterogenna grupa pod względem genetycznym oraz histologicznym. Klasyfikowane są w zależności od komórek, z których się różnicują, tj.: komórek nabłonkowych, komórek endokrynnych podścieliska lub zarodkowych [10].

Aktualna Klasyfikacja Światowej Organizacji Zdrowia (*World Health Organization* [WHO]), dotycząca nowotworów narządu rodowego w tym guzów jajnika, zawiera się w „Niebieskiej Księdze” WHO z 2020 roku. Pozycja ta stanowi podstawę w diagnostyce nowotworów [11].

W podziale tym zawarte zostały nowotwory nabłonkowe – raki, guzy mezenchymalne, nowotwory zrębu jajnika i sznurów płciowych.

Nowotwory nabłonkowe dzielimy na raki: surowicze, śluzowe, endometrioidalne, jasnokomórkowe, guzy Brenera oraz mięsakoraki. Każdy z wymienionych typów histologicznych dzielimy dodatkowo na 3 grupy – guzy niezłośliwe, tj. guzy o małym potencjale złośliwości (ang. LMP – *low malignancy potential*), guzy o pośrednim stopniu złośliwości (ang. *borderline*) oraz nowotwory złośliwe [12].

Aktualnie obowiązujący podział guzów nabłonkowych przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Podział guzów jajnika wg WHO

NOWOTWORY NABŁONKOWE			
	Łagodne	Graniczne (borderline)	Złośliwe
Nowotwory surowicze	• surowiczy torbielakogruczolak • surowiczy gruczolakowłóknik	• surowiczy guz graniczny	• rak surowiczy low-grade • rak surowiczy high-grade
Nowotwory śluzowe	• śluzowy torbielakogruczolak • śluzowy gruczolakowłóknik	• śluzowy guz graniczny	• rak śluzowy
Nowotwory endometrioidalne	• endometrioidalny torbielakogruczolak • endometrioidalny gruczolakowłóknik	• endometrioidalny guz graniczny	• rak endometrioidalny
Nowotwory jasnokomórkowe	• jasnokomórkowy torbielakogruczolak • jasnokomórkowy gruczolakowłóknik	• jasnokomórkowy guz graniczny	• rak jasnokomórkowy
Nowotwory typu Brennera	• guz Brennera typ łagodny	• guz Brennera typ graniczny	• guz Brennera typ złośliwy
Nowotwory surowiczo-śluzowe	• surowiczo-śluzowy torbielakogruczolak • surowiczo-śluzowy torbielakowłóknik	• surowiczo-śluzowy rak graniczny	
Inne	• mięsakorak • ziarniszcza • rozrodcza • inne nowotwory ze sznurów płciowych i podścieliska		

Guzy surowicze stanowią największy odsetek zmian obserwowanych w jajnikach – około 80%. W obrazach histopatologicznych zmian surowiczych widać najczęściej jednorodną morfologię.

Guzy endometrioidalne stanowią do 20% przypadków nabłonkowego raka jajnika. Około 1/4 kobiet z rozpoznaniem zmian endometrioidalnych podaje w wywiadzie endometriozę. Guzy endometrioidalne zazwyczaj są guzami o gładkim obrysie, w naciętym obszarze zawierają obszary lite z torbielami o gęstej krwistej zawartości.

Guzy śluzowe jajnika, zupełnie odwrotnie od guzów surowicznych, są histopatologicznie niejednorodne [13].

Znakomitą większość zmian łagodnych rozpoznaje się u kobiet w okresie przedmenopauzalnym, nawet około 90%. U kobiet starszych, po menopauzie, guzy łagodne stanowią mniejszy odsetek zmian [14].

CZĘŚĆ 2. Diagnostyka ultrasonograficzna guzów jajnika

2.1. Badanie ultrasonograficzne w ginekologii – rys historyczny

Najistotniejszym narzędziem w diagnostyce zmian w obrębie jajnika jest badanie ultrasonograficzne. Przełomową rolę w rozwoju tej metody diagnostyki obrazowej przypisuje się ginekologowi Ianowi Donaldowi, który jako pierwszy wprowadził technikę ultradźwiękową do położnictwa i ginekologii w 1955 r. [15]. Ultrasonografia bardzo szybko znalazła powszechne zastosowanie, ze względu na jej atuty, takie jak nieinwazyjność, znaczną skuteczność w diagnostyce, bezpieczeństwo, brak przeciwwskazań do stosowania, szeroką dostępność oraz aprobatę pacjentów.

Bardzo szybko nastąpił znaczący rozwój ultrasonografii, który przyniósł wiele istotnych udogodnień i odkryć, m.in. zastosowanie obrazowania w czasie rzeczywistym (ang. real-time) zaproponowane przez niemieckich uczonych W. Krause'a i P. Soldnera w 1967 roku oraz skala szarości wprowadzona w 1973 roku przez pochodzącego z Australii fizyka Georga Kossoffa [16].

Metoda, która zrewolucjonizowała zastosowanie ultradźwięków – ultrasonografia dopplerowska, została zastosowana w położnictwie w 1977 r. przez Fitzgeralda i Drumma [17], którzy wykorzystali „efekt Dopplera”, opisujący zmianę częstotliwości fali na skutek ruchu jej źródła lub ruchu obiektu, który tę falę odbija. W ten sposób wprowadzili do ginekologii ultrasonografię dopplerowską. Głowica USG stała się źródłem fali o stałej częstotliwości, a krwinki czerwone obiektem, który odbija ultradźwięki [18].

Jednym z kluczowych momentów w historii obrazowania w ultrasonografii było wdrożenie w 1974 roku techniki Kolorowego Dopplera (ang. *Color Doppler Velocity*) [19]. Metoda ta umożliwia obserwację średniej prędkości przepływu krwi w naczyniach w czasie rzeczywistym. Jej podstawą jest wykorzystanie zjawiska przesunięcia dopplerowskiego fali ultradźwiękowej, przy czym efektywność pomiarów zależy od kąta padania emitowanej wiązki. Badanie przepływu krwi poprzez zastosowanie techniki Kolorowego Dopplera ujawnia bardziej jakościowy niż ilościowy aspekt tego zjawiska. Istotnym zagadnieniem jest związana

z nim zależność między średnią prędkością przepływu, a kątem pomiaru, gdzie kąt równy 90 stopni powoduje brak przesunięcia dopplerowskiego, co skutkuje utratą możliwości precyzyjnego monitorowania przepływu krwi. Dodatkowo, w kontekście obrazowania za pomocą techniki Kolorowego Dopplera pojawia się ryzyko wystąpienia zjawiska „aliasingu”, w którym niskie częstotliwości są nieprawidłowo generowane jako część zakresu wysokich częstotliwości, co wprowadza zakłócenia do analizy. Te zakłócenia, cechujące się przypadkowymi przesunięciami częstotliwości, mogą być mylnie interpretowane przez urządzenie ultrasonograficzne jako przepływ krwi. W celu zmniejszenia wpływu zakłóceń stosowane są różnego rodzaju filtry, jednakże ich zastosowanie może prowadzić do utraty istotnych informacji dotyczących niskich prędkości przepływu krwi [20].

Inną techniką, wprowadzoną w latach 90. XX wieku, która jest mniej podatna na wpływ kąta pomiaru, jest Angiografia Dopplera (AD) (ang. *Power Doppler*). Metoda ta przedstawia intensywność i amplitudę fali dopplerowskiej, która jest proporcjonalna do liczby krwinek w obszarze badanym [21]. Dane pozyskiwane w ramach Angiografii Dopplerowskiej (AD) opierają się na całkowitej mocy sygnału widma dopplerowskiego, która jest proporcjonalna do liczby przemieszczających się czerwonych krwinek. Ważne jest, by zauważyć, że amplituda sygnału dopplerowskiego znacząco przewyższa amplitudę zakłóceń, co umożliwia wykrywanie niskich prędkości przepływu bez konieczności zastosowania filtrów. Co więcej, obraz uzyskiwany za pomocą technologii AD charakteryzuje się mniejszą wrażliwością na zmiany kąta pomiaru oraz unikatowością, gdyż nie podlega zjawisku „aliasingu”. Niemniej jednak należy pamiętać, że AD nie dostarcza informacji na temat kierunku ani dokładnej prędkości przepływu krwi [22].

W przypadku małych naczyń krwionośnych, gdzie przepływ może występować w dwóch kierunkach, a średnia prędkość wynosi zero, co objawia się brakiem koloru w obrazie Kolorowego Dopplera, Angiografia Dopplerowska wciąż może dostarczyć istotnych danych dotyczących obecności lub braku przepływu. Ta charakterystyka sprawia, że AD nadal jest użyteczną metodą badawczą w ocenie przepływu krwi, szczególnie w kontekście niewielkich naczyń, przy których inne metody mogą nie być tak skuteczne [23].

2.2. Diagnostyka ultrasonograficzna – obrazowanie trójwymiarowe

Celem zwiększenia prawdopodobieństwa prognozowania złośliwości guzów przydatków stosuje się badanie dopplerowskie, analizujące unaczynienie guza dzięki ocenie sygnałów Angiografii Dopplerowskiej w technice trójwymiarowej 3D.

Wyróżnia się następujące odmiany technik obrazowania trójwymiarowego (3D) w ultrasonografii:

1. Technika obrazowania z „wolnej ręki” (ang. *free-hand*):

Badanie obszaru zainteresowania jest przeprowadzane za pomocą głowicy dwuwymiarowej w sposób konwencjonalny. Wszystkie uzyskane dane są następnie analizowane w celu uzyskania trójwymiarowego obrazu danego obszaru. Obecnie technika ta ma wartość historyczną;

2. Technika VOLUSON®:

Metoda ta została opatentowana przez firmę Kretz. Badanie realizowane jest przy użyciu głowicy, która posiada zintegrowane urządzenie umożliwiające automatyczne skanowanie uprzednio zdefiniowanego obszaru. Podczas badania głowica pozostaje statyczna względem pacjenta, a cały proces skanowania oraz rejestrowania kolejnych płaszczyzn badanego obszaru odbywa się w sposób w pełni automatyczny.

Technologia ultrasonografii trójwymiarowej wprowadziła nowe możliwości w zastosowaniu metody Angiografii Dopplerowskiej (AD). Tradycyjne techniki, takie jak Kolorowy Doppler czy dwuwymiarowa Angiografia Dopplerowska, były przydatne w ocenie jakościowej przepływu krwi, jednakże nie umożliwiały analizy struktury naczyń w obrębie badanego obszaru. Dzięki wysokiej czułości oraz niezależności od kąta insonacji, metoda 3D AD stanowi skuteczne narzędzie do obrazowania naczyń krwionośnych [24, 25, 26].

2.3. Diagnostyka ultrasonograficzna – wskaźnik waskularyzacji (VI), wskaźnik przepływu (FI), wskaźnik waskularyzacji i przepływu (VFI)

Trójwymiarowa ultrasonografia pozwala na ocenę unaczynienia zmian jajnika oraz półilościową ocenę przepływu krwi [27]. Jest to nieinwazyjne, proste i bezpieczne narzędzie. Aparaty Ultrasonograficzne wyposażone w oprogramowanie VOCAL®, tj. *Virtual Organ Computer – Aided AnaLysis* (GE Medical Systems, Zipf, Austria), są integralną częścią systemów ultrasonografów *General Electronic Voluson®*. Program ten, oblicza objętość trójwymiarowej struktury oraz wyznacza wskaźniki opisujące intensywność skali szarości i skali kolorowej po określeniu przez badającego objętości będącej podmiotem oceny, ang. *Volume Of Interest* (VOI) oraz wyświetla intensywność Angiografii Dopplerowskiej w tym obszarze graficznie w funkcji histogramu [28].

Algorytmy zastosowane w tym modelu komputerowym dają możliwość ilościowego określenia w masie guza trzech wskaźników charakteryzujących przepływy naczyniowe w definiowanej objętości zmiany. Zostały one wprowadzone przez firmę *General Electric®*. Są to: wskaźnik waskularyzacji, ang. *Vascularisation Index* (VI); wskaźnik przepływu, ang. *Flow Index* (FI) oraz wskaźnik waskularyzacji i przepływu, ang. *Vascularisation Flow Index* (VFI) [29].

Modele doświadczalne sugerują powiązanie indeksów naczyniowych z ukrwieniem tkanek [28], które różni się w obrębie zmian łagodnych i złośliwych w jajnikach [30]. Powszechnie używane są dwie techniki określania obszarów oceny naczyń w obrębie zmian jajników. Alcazar i wsp. preferowali manualne obrysowanie obszarów stałych w obrębie guza oraz obliczenie wskaźników naczyniowych obejmujących stałą komponentę zmiany [31]. Jokubkiene i wsp. zaproponowali definiowanie próbki sferycznej o objętości 5 cm³ z najbardziej unaczynionego obszaru guza [32]. Obszar ten był określany przez badającego. Metoda ta była analizowana automatycznie przez program VOCAL [29]. Sporną pozostaje kwestia, jaki obszar guza należy oceniać oraz czy rodzaj metody może mieć wpływ na jej skuteczność diagnostyczną [33]. Wśród komputerowych modeli z półilościowym określaniem mocy sygnału Dopplera, jednym z najczęściej stosowanych narzędzi jest funkcja „histogramu” dostępna w oprogramowaniu *4D View* (GE Medical Systems, Zipf, Austria). Ten model komputerowy umożliwia użytkownikowi zdefiniowanie obszaru zainteresowania (VOI), a następnie prezentuje intensywność sygnału Angiografii Dopplerowskiej w tym obszarze

w formie histogramu. Do ilościowego określania trzech kluczowych wskaźników przepływu krwi wykorzystuje się specjalne algorytmy.

Indeks waskularyzacji (VI) odzwierciedla proporcję kolorowych wokseli do wokseli szarych w zdefiniowanym obszarze. Woksel (ang. *Volumetric picture element*) to najmniejszy element przestrzeni w grafice trójwymiarowej [25]. Indeks przepływu (FI) reprezentuje średnią intensywność sygnału Dopplera mocy w tym obszarze. Natomiast indeks waskularyzacji i przepływu (VFI) jest kombinacją obliczeń, które uwzględniają zarówno wartości VI, jak i FI. Wartości VI są przedstawiane w procentach, natomiast FI i VFI mają zakres od 0 do 100.

Parametry te umożliwiają bardziej precyzyjną analizę przepływu krwi, co może być istotne w kontekście klinicznym. Oprogramowanie *4D View* stanowi popularne narzędzie w tej dziedzinie ze względu na dostępność i skuteczność funkcji histogramu przy ilościowym analizowaniu sygnału Angiografii Dopplerowskiej.

2.4. Wskaźnik ryzyka złośliwości RMI, ang. Risk Malignancy Index

Wskaźnik ryzyka złośliwości guza RMI (ang. *Risk Malignancy Index*) powstał w związku z niską skutecznością jednostkowych markerów biochemicznych, celem poprawy jakości diagnostyki zmian przydatków. Stanowi on połączenie parametrów laboratoryjnych z ultrasonograficznymi w oparciu o status menopauzalny pacjentki. Obejmuje on połączenie wartości markera CA125, informacji o statusie pomenopauzalnym oraz wyników z badania ultrasonograficznego, w ten sposób generowany jest wynik liczbowy [34, 35].

Według danych literaturowych wartości $RMI \geq 200$ wiązały się z większym ryzykiem wystąpienia nowotworu z czułością rzędu 85.4% i swoistością 96.9% [36].

2.5. Modele ultrasonograficzne IOTA Simple Rules

Guzy przydatków oceniane w ultrasonografii przezpochwowej można klasyfikować zgodnie z regułami „prostych zasad”, ang. *Simple Rules*, opracowanymi przez Międzynarodową Grupę Analizy Guzów Jajnika (*International Ovarian Tumor Analysis* [IOTA]) w 2008 r. Schematy te identyfikują kilka prostych ultrasonograficznych cech guza [34]. Grupa IOTA określiła proste zasady oparte na ocenie cech ultrasonograficznych sugerujących nowotwór łagodny (cechy B) oraz nowotwór złośliwy (cechy M). Model ten przedstawiony przez Timmermana i wsp. powstał, aby pomóc lekarzom praktykom w identyfikacji cech ultrasonograficznych guzów przydatków w celu różnicowania zmian łagodnych [11].

Zmiany, charakteryzujące się obecnością wodobrzusza czy litego w przekroju guza, przemawiają za większym prawdopodobieństwem wystąpienia nowotworu złośliwego. Przeciwnie, torbiel gładkościenna, obecność cienia akustycznego za zmianą i nieobecny przepływ krwi w obrębie badanej zmiany istotnie zmniejsza prawdopodobieństwo złośliwości [37].

CZĘŚĆ 3. Wybrane markery biochemiczne w diagnostyce guzów jajnika

3.1. Znaczenie markerów biochemicznych w ginekologii

Markery biochemiczne, inaczej antygeny nowotworowe czy onkomarkery, pełnią znamioną rolę w diagnostyce nowotworów, a następnie w ich leczeniu, ponieważ stanowią mierzalny punkt odniesienia skuteczności zastosowanego leczenia [38]. Jest to duża grupa substancji o różnej przynależności biologicznej i pochodzeniu. W trakcie powstawania zmian patologicznych w obrębie komórek narządów dochodzi do przemian na poziomie genów, co może skutkować wytwarzaniem substancji, które nie są produkowane w komórkach prawidłowych, lecz przez komórki nowotworowe [39]. Pod względem morfologii są to najczęściej białka, hormony, glikolipidy, glikoproteiny, enzymy czy receptory. Droga uwalniania antygenów do krążenia może być konwencjonalna lub w wyniku martwicy na poziomie komórkowym. Uwolnione do krwioobiegu antygeny nowotworowe mogą być identyfikowane metodami biochemicznymi [40]. Oznaczane są najczęściej w surowicy krwi, w tkankach czy w innych płynach ustrojowych [38]. Największy wpływ na wzrost stężenia markera nowotworowego w osoczu chorych ma nasilenie apoptozy komórek guza oraz wzrost jego wytwarzania w wyniku procesu nowotworzenia [41]. Oznaczanie markerów nowotworowych jest przydatne na wielu etapach diagnostyki pacjentów onkologicznych. Mogą być one istotnym prognostą w wykrywaniu nowotworu, ocenie zaawansowania procesu chorobowego, monitorowaniu przebiegu choroby i w ocenie skuteczności leczenia czy rokowania [40].

Nadrzędną wartością charakteryzującą marker idealny jest wysoka czułość i swoistość dedykowana konkretnemu nowotworowi, bezpieczeństwo oraz niskie koszty oznaczania. Markery idealne w dalszym ciągu pozostają celem nieosiągalnym [42].

3.2. CA125

Markerem nowotworowym, najczęściej wykorzystywanym w diagnostyce guzów jajnika, równocześnie najdokładniej przebadanym w tym zakresie, jest antygen nowotworowy 125, ang. *cancer antigen 125* (CA125). Jest to produkt genu MUC 16 na 19 chromosomie, który został rozpoznany po raz pierwszy przy użyciu mysiego przeciwciała monoklonalnego OC 125 [43] przez badaczy dr. R. Bastai dr. R. Knappa w 1981 r. [44]. CA125 stało się podmiotem zainteresowań, stanowiąc istotę wielu badań, których celem jest poszukiwanie markerów przesiewowych, pomocnych w wyselekcjonowaniu guzów podejrzanych onkologicznie na wczesnych etapach nowotworzenia.

Antygen CA125 jest glikoproteiną błony komórkowej znacznej liczby komórek. Cały czas analizie poddawane jest jego biologiczne znaczenie. Kui Wong sugerował, że białko to wiąże z układem odpornościowym [45]. Teorię tę popierają badania Patankara i in., które sugerują hamowanie roli komórek naturalnych zabójców, ang. *Natural Killers* (NK), w zestawieniu z obecnością CA125 [46]. MUC 16 hamuje więc możliwość powstania adekwatnej reakcji układu odpornościowego w procesie nowotworzenia [47].

Sugeruje się także udział CA125 w inwazyjności zmian o charakterze endometriozy [48]. Dopatrzoneo się także interakcji antygeny CA125 i mezoteliny z innym białkiem komórkowym [49]. Połączenie tych dwóch białek może być istotne w potęgowaniu procesu nowotworzenia charakterystycznego dla powstawania przerzutów [50].

Białko CA125 wykrywane jest w surowicy chorych na raka jajnika, przewodu pokarmowego, piersi i endometrium. Zwiększona produkcja MUC 16 w guzach o pochodzeniu nabłonkowym może świadczyć o istotnej roli tego białka w genezie zmian onkologicznych [46].

Fizjologicznie niskie stężenie markera pojawia się także w prawidłowych tkankach osierdzia, opłucnej, otrzewnej, nabłonku jajowodów, błonie śluzowej kanału szyjki macicy oraz trzonu macicy. Dodatkowo wzrost CA125 można zaobserwować w trakcie krwawienia miesięcznego, zapaleniu otrzewnej czy ciąży [51].

Biorąc pod uwagę mnogość łagodnych schorzeń, w których obserwuje się wyższe wartości CA125 szczególnie w grupie kobiet młodszych, przed okresem menopauzy, przydatność tego białka jako markera nowotworowego jest wyższa w grupie kobiet starszych, w wieku pomenopauzalnym [52]. Zakres normy stężenia CA125 w surowicy krwi wynosi 0–35 U/ml.

Białko MUC 16 jest glikoproteiną o masie cząsteczkowej 2.5–5 milionów Da. Zbudowane jest z regionu N-końcowego, zbudowanej ze 156 aminokwasów domeny tandemowej i regionu C-końcowego. To transbłonowy peptyd z domeną zewnątrz i wewnątrzkomórkową [53].

Badania budowy antygenu nowotworowego CA125 oznaczanego z płynów z różnych jam ciała kobiet- z wodobrzusza u pacjentek obciążonych onkologicznie, w płynie z łagodnego guza jajnika oraz z płynu z guza z potwierdzonym rakiem jajnika wysuwają podejrzenie odmienności w budowie tego białka. Przyczyną tych odmienności może być inny charakter miejsca, z którego identyfikowano białko, użycie innych technik do analizy wewnętrznych oligosacharydów CA125 lub opinii, że białko to występuje w kilku postaciach, o różnej ekspresji [19].

3.3. HE4

Ludzkie białko najądrza – HE4 (ang. *Human epididymis protein 4*), jest obecnie obok CA125 najchętniej oznaczanym markerem białkowym w kontekście oceniania zmian nowotworowych. Marker ten to glikoproteina. Należy do grupy czterodisiarczkowych małych cząsteczek, kwaśnych protein serwatkowych. Gen odpowiedzialny za produkcję białka HE4 – WFDC2 mieści się w najądrzu i mimo iż cały czas trwają badania nad jego rolą, łączono go z dojrzewaniem spermatozoidów [54]. Nadrzędną rolą HE4 jest blokowanie proteaz [55].

Obecność HE4 w zdrowych tkankach nie jest istotna [56]. Białko to jest słabo oznaczalne w nabłonku wyściełającym drogi oddechowe i rodne. Przejawia nadekspresję w zmienionych onkologicznie guzach jajnika [54]. Różnicując guzy jajnika, obecność wzrostu HE4 w przypadku guza endometrialnego oceniano na 100%, surowiczego raka jajnika

na ok. 93% [58]. Czułość HE4 oceniana jest na 95%, swoistość na 72.9% [59]. Uwagę zwraca także niższa szansa wystąpienia fałszywie podwyższonych wartości HE4 w odniesieniu do zmian łagodnych względem markera CA125. Nie wykazano wzrostu markera HE4 u kobiet z endometriozą. Zatem nadaje się bardziej niż CA125 do różnicowania zmian endometrialnych od złośliwych jajnika [60]. Niezależne metaanalizy podkreślają zasadność udziału HE4 w diagnostyce guzów jajnika [61]. Pierwsze wzmianki, sugerujące powiązanie białka HE4 z nowotworami jajnika, pojawiły się 2003 r. dzięki Hellstromowi i wsp. [56].

Zaobserwowano wzrost stężenia HE4 wraz z wiekiem. Sugeruje się zatem różne progi odcięcia górnego zakresu norm dla tego białka dla pacjentek młodych i po okresie menopauzy [62].

3.4. Surwiwina

W literaturze Surwiwina znana jest także jako bakulowirusowy inhibitor apoptozy (ang. Baculoviral Inhibitor of Apoptosis protein) [63]. Poddawano w wątpliwość obecność surwiwiny w zdrowych tkankach. Dziś opisuje się rolę surwiwiny w układzie odpornościowym i jej obecność w limfocytach T, śródbłonku naczyń, w komórkach błony śluzowej przewodu pokarmowego i komórkach śródbłonka [64]. Sugeruje się jej istotny udział w procesach sprzyjających rozwojowi nowotworów, min. angiogenezie. Wysoka ekspresja surwiwiny jest mechanizmem ochronnym śródbłonka przed programowaną śmiercią komórek. Ścisłe powiązanie angiogenezy z apoptozą sugeruje, że niższa ekspresja surwiwiny to proces hamujący rozwój nowotworu poprzez brak możliwości rozwoju nowych połączeń naczyniowych [65].

3.5. Mezotelina

Mezotelina (MSLN) jest białkiem występującym w fizjologicznych komórkach mezotelialnych opłucnej, otrzewnej oraz osierdzia. Zwiększoną ekspresję mezoteliny obserwuje się w gruczolakoraku jajnika, trzustki oraz międzybłoniaku otrzewnej [66]. Wzrost

poziomu mezoteliny odnotowano w przypadku nowotworów złośliwych jajników ze swoistością 98% [67]. Ekspresja mezoteliny może różnić się w zależności od typu nowotworu jajnika [68].

Mezotelina to białko – glikoproteina – o masie 40 Da [66]. Może być oznaczana w surowicy i w moczu [69].

Niewielkie wydzielanie mezoteliny w warunkach fizjologicznych niesie nadzieję na jej istotny udział w diagnostyce i terapii onkologicznej. Pojawiają się doniesienia w literaturze wskazujące na powiązanie wzrostu poziomu mezoteliny w surowicy krwi chorych na nowotwory jajnika, dotyczące szczególnie wyższych stopni zaawansowania tego nowotworu [70].

3.6. Mezotelina – CA125

Mezotelina oddziałuje z białkiem CA125. Centralny cytoplazmatyczny obszar białka CA125 łączy się z mezoteliną. Połączenie mezoteliny z białkiem MUC 16 oraz dodatkowo wiązanie z komórkami nowotworu raka jajnika może sugerować udział tych substancji w tworzeniu przerzutów nowotworowych w obrębie tkanki otrzewnej [71]. Fuzja mezoteliny z Ca125 daje możliwość wykrycia nowotworów jajnika z większym prawdopodobieństwem niż w przypadku, gdy oba markery oznaczane są pojedynczo [69].

3.7. Zastosowanie markerów złożonych

Poprawa czułości i swoistości w diagnostyce wczesnej postaci raka jajnika była punktem wyjścia do podjęcia prób połączeń oznaczeń różnych markerów nowotworowych. W roku 2010 Anderson i in. w swoim badaniu poddali analizie zestaw białek: CA125, HE4 i mezotelinę. Uzyskano wzrost kombinacji markerów na 3 lata przed uzyskaniem diagnozy, badanie było jednak niewystarczające do wyciągnięcia dalej idących wniosków [72].

Jest wiele sprzecznych poglądów dotyczących skuteczności markerów łączonych. Niektóre prace podają, że zwiększenie prawdopodobieństwa efektywnej detekcji wczesnych rozpoznań onkologicznych w jajnikach dzięki kombinacjom biomarkerów może poprawić się w niewielkim zakresie [72]. Inni badacze sugerują, że połączenie HE4 i SMRP lub CA125 + SMRP w przewidywaniu raka jajnika były lepsze, niż wszystkich markerów oznaczanych osobno [61].

CEL PRACY

Celem pracy jest analiza znaczenia parametrów ultrasonograficznych oraz markerów biochemicznych w diagnostyce guzów jajnika.

Badanie miało za zadanie określenie markerów laboratoryjnych i metod diagnostyki obrazowej na tyle czułych i swoistych, by mogły zostać wykorzystane w badaniach przesiewowych. Poprzez zwiększenie precyzji rozpoznawalności zmian złośliwych we wczesnym stadium choroby nowotworowej jajników, możliwe byłoby wcześniejsze wykrywanie przypadków o potencjalnie niekorzystnym rokowaniu. W konsekwencji umożliwiłoby to selekcję pacjentek wymagających bardziej intensywnego monitorowania lub zastosowania odpowiedniego leczenia.

MATERIAŁ

CHARAKTERYSTYKA GRUPY BADANEJ

Badaniem objęta została grupa 68 pacjentek diagnozowanych, a następnie operowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy.

Z pacjentkami przeprowadzono wywiad, który pozwolił na uzyskanie takich danych, jak wiek, wzrost, masę ciała oraz każdej pacjentce wyliczono BMI.

Średni wiek pacjentek wynosił 51.7 (zakres 18–86) lat. Trzydzieści trzy pacjentki (48.5%) były w okresie przedmenopauzalnym, trzydzieści pięć (51.5%) w okresie pomenopauzalnym, przy czym menopauzę definiowano jako brak miesiączki przez co najmniej 12 miesięcy od daty ostatniego krwawienia miesięcznego u kobiet w wieku powyżej 45 lat. Żadna z pacjentek nie była po operacji wycięcia macicy w przeszłości. Średni wzrost badanych kobiet wynosił 165.6 cm (zakres 145–180 cm). Średnia masa ciała wynosiła 71.4 kg (zakres 48.0–115.0 kg). Średnie BMI w badanej grupie wynosiło 26.1 kg/m² (zakres 17.2–43.3 kg/m²).

Kryteria włączenia do grupy stanowiły: świadoma zgoda na udział w badaniu oraz obecność guza jajnika w badaniu ultrasonograficznym przy braku chorób dodatkowych. Kryterium wykluczenia z badania była ciąża lub odmowa wykonania badania przezpochwowego.

Badanie przeprowadzono w latach 2021- 2023 po wcześniejszym uzyskaniu zgody Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy (nr KB 343/2020).

METODYKA

Rozdział 1. OZNACZANIE MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH

Od każdej pacjentki zakwalifikowanej do badania w trakcie pobytu w Oddziale Ginekologii Kliniki Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej w okresie przedoperacyjnym, tj. w przedziale 24h–1h przed operacją, pobrano krew z żyły obwodowej do dwóch probówek z antykoagulantem EDTA (wersenian dwupotasowy, ang. *Ethylenediaminetetraacetic acid*). Następnie probówki z krwią odwirowano przy obrotach 2000 RCF przez 15 min, nie później niż 30 min od pobrania. Surowicę odciągnięto i przechowywano w probówkach typu Eppendorf w lodówce w temperaturze -80 °C do czasu wykonania oznaczeń stężeń markerów biochemicznych surwiwiny, mezoteliny.

Kolejny etap polegał na ocenie w surowicy krwi stężeń białek surwiwiny i mezoteliny za pomocą metody ELISA zgodnie z zaleceniami producentów testów. Oznaczenia zostały przeprowadzone w Katedrze i Zakładzie Chemii Środków Spożywczych Collegium Medicum w Bydgoszczy. Do oznaczenia mezoteliny wykorzystano zestaw ELISA, ang. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit* dla Mezoteliny (MSLN) (SEH615Hu, IMMUNIQ). Zastosowane kanapkowe testy immunologiczne do ilościowego pomiaru in vitro zawartości mezoteliny w ludzkiej surowicy, osoczu, homogenatach tkankowych i innych płynach biologicznych cechowały się czułością detekcji mezoteliny o stężeniu 0.056 ng/mL (zakres detekcji 0.156–10 ng/mL). Współczynnik zmienności wewnątrzserijnej CV, ang. *coefficient of variance* – CV < 10%; współczynnik zmienności międzyseryjnej CV < 12%. Płytki do mikromiareczkowania zawarte w zestawie zostały pokryte przeciwciałem specyficznym dla mezoteliny. Następnie do odpowiednich studzienek płytki do mikromiareczkowania dodano przeciwciało skoniugowane z biotyną specyficzne dla mezoteliny. W kolejnym etapie do każdej studzienki mikropłytki dodano awidynę sprzężoną z peroksydazą chrzanową (HRP) i inkubowano. Po dodaniu roztworu substratu TMB dołki zawierające mezotelinę, przeciwciało skoniugowane z biotyną i awidynę skoniugowaną z enzymem wykazywały zmianę koloru. Reakcję enzym-substrat zakończono przez dodanie roztworu kwasu siarkowego, zmianę koloru zmierzono spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm ± 10 nm. Następnie określono stężenie mezoteliny w próbkach, porównując wartość próbek do krzywej standardowej.

Do oznaczania stężenia surwiwiny wykorzystano zestaw ELISA, ang. *Enzyme-linked Immunosorbent Assay Kit kit for Survivin* (Surv) (SEC045Hu, IMMUNIQ) - kanapkowy test immunologiczny do ilościowego pomiaru in vitro zawartości surwiwiny w ludzkiej surowicy, osoczu, homogenatach tkankowych i innych płynach biologicznych z czułością detekcji surwiwiny o stężeniu 12.4 pg/mL (zakres detekcji 31.2–2.000 pg/mL). Współczynnik zmienności wewnątrzserijnej CV, ang. *coefficient of variance* – CV < 10%; współczynnik zmienności międzyseryjnej CV < 12%. Płytkę do mikromiareczkowania w tym zestawie pokryta była przeciwciałem specyficznym dla surwiwiny. Następnie do odpowiednich studzienek płytki do mikromiareczkowania dodano próbki zawierające przeciwciało skoniugowane z biotyną specyficzne dla surwiwiny. Następnie do każdej studzienki mikropłytki dodano awidynę sprzężoną z peroksydazą chrzanową (HRP) i inkubowano. Po dodaniu roztworu substratu TMB dołki zawierające surwiwinę, przeciwciało skoniugowane z biotyną i awidynę skoniugowaną z enzymem wykazywały zmianę koloru. Reakcję enzym-substrat zakończono przez dodanie roztworu kwasu siarkowego. Zmianę koloru zmierzono spektrofotometrycznie przy długości fali 450 nm ± 10 nm. Określono stężenie surwiwiny w próbkach poprzez porównanie próbek do krzywej standardowej.

Ocenę markerów CA125 oraz HE4 przeprowadzono w Zakładzie Diagnostyki Laboratoryjnej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Jana Biziela w Bydgoszczy.

Rozdział 2. APARATURA ULTRASONOGRAFICZNA ORAZ TRÓJWYMIAROWE WSKAŹNIKI POMIARU PRZEPŁYWU KRWI

Badania ultrasonograficzne wykonano przy użyciu aparatu ultrasonograficznego *Voluson E 10 Expert* (GE Healthcare, Zipf, Austria) zaopatrzonego w sondę wolumetryczną dopochwową, pracującego w czasie rzeczywistym z opcją Kolorowego Dopplera, Angiografii Dopplerowskiej oraz z oprogramowaniem umożliwiającym otrzymywanie obrazów 3D i 4D, analizę histogramów oraz opcją VOCAL® (ang. *Virtual Organ Computer – aided AnaLysis*). Zmiany w przydatkach oceniano zgodnie z prostymi zasadami wg IOTA [37]. Wyniki badań interpretowano w czasie rzeczywistym.

W badaniu przyjęto stałe ustawienia Angiografii Dopplerowskiej, które były niezmiennicze. Główne ustawienia obejmowały filtry niskie (filtr = niski 1), częstotliwość PRF wynoszącą 0.6 kHz, wzmocnienie na poziomie 0.0 oraz jakość ustawioną na poziomie normalnym.

Trójwymiarowy obraz otrzymywano dzięki automatycznej pracy głowicy, która obrazowała określony przez operatora obszar zainteresowania ROI. Obrazy trójwymiarowej Angiografii Dopplerowskiej zostały poddane analizie przez zintegrowany z ultrasonografem program VOCAL® (ang. *Virtual Organ Computer – aided Analysis*).

Program VOCAL® automatycznie wyliczył wartości skali szarości oraz skali kolorów dla danej objętości, automatycznie tworząc dzięki temu histogramy danego obszaru. Najmniejsza jednostka objętości uzyskana dzięki technice 3D Angiografii Dopplerowskiej jest wyrażona w woksela. Komputer ultrasonografu podawał liczbę wokseli w arbitralnej skali 0–100. Na podstawie tych wartości komputer automatycznie wyliczał wartości trójwymiarowych wskaźników pomiaru przepływu krwi.

Uzyskane wskaźniki:

1. Indeks Waskularyzacji (VI):

Indeks waskularyzacji, ang. *Vascularisation Index* (VI), odzwierciedla proporcję wokseli kolorowych do wokseli szarych [28]. Wskaźnik ten definiuje proporcję kolorowych wokseli, które zawarte są w analizowanej objętości, będąc ilorazem liczby kolorowych wokseli i całkowitej liczby wokseli zawartych w tej objętości. Wartość wskaźnika VI podaje się w procentach.

$$VI = \frac{TV}{VV} \times 100\%$$

Gdzie:

- VI = indeks waskularyzacji
- VV = objętość naczyń krwionośnych
- TV = całkowita objętość badanego obszaru

2. Indeks Przepływu (FI):

Indeks przepływu, ang. *Flow Index* (FI), definiuje wartość średnią intensywności Power Dopplera. Wartość wskaźnika przedstawia się jako liczbę z zakresu od 0–100 [28].

$$FI = \frac{\sum_{i=1}^n Fi}{n}$$

Gdzie:

- FI = indeks przepływu;
- Fi = wartość przepływu w i-tej próbce;
- n = liczba próbek.

3. Indeks Waskularyzacji i Przepływu (VFI):

Indeks waskularyzacji i przepływu, *Vascularisation Flow Index* (VFI), jest kombinacją wartości dwóch indeksów- waskularyzacji i przepływu, przez pomnożenie wartości i podzielenie przez 100. VFI stanowi kombinację proporcji oraz średnią intensywność sygnału wokseli kolorów w analizowanej objętości, będącą ilorazem liczby ważonych wartości kolorów wokseli i całkowitej liczby wokseli zawartych w objętości. Wartość wskaźnika przedstawia się jako liczbę z zakresu 0–100 [28].

$$VFI = VI \times FI$$

Gdzie:

- VI = indeks waskularyzacji;
- FI = indeks przepływu.



Rycina 1. Komputerowa analiza wskaźników pomiaru przepływu krwi wyznaczonych w technice 3D wraz z histogramem

Powtarzalność wyników dla Indeksu Waskularyzacji VI oraz objętości guzów przydatków sprawdzono na 10 przypadkach, z wykorzystaniem badania powtarzalności wyników dla jednego badającego oraz dla dwóch badających u tej samej pacjentki. Współczynnik korelacji wewnątrz klasowej (ang. *Intra-class correlation coefficient*; Intra-CC) opisywał powtarzalność wyników u jednego badającego. Równocześnie powtarzalność wyników pomiędzy dwoma badaczami oceniono dzięki wyznaczeniu współczynnika korelacji między klasowej (ang. *Inter-class correlation coefficient*; Inter-CC).

Wartości współczynnika Inter-CC > 0.75 określone są jako akceptowalna niska zmienność pomiędzy badaniami [73]. Podczas przeprowadzania badań, badacze pracowali niezależnie od siebie, nie mając dostępu do wyników uzyskiwanych przez drugiego badacza, aż do zakończenia pełnej procedury badawczej. Stopień zgodności między badaczami został

oceniony poprzez analizę zakresów zgodności, a także obliczono współczynnik zmienności (CV – ang. *coefficient of variation*) oraz wyznaczono przedziały ufności, (CI – ang. *confidence intervals*), dla uzyskanych danych.

Wzory dla wyznaczanych współczynników Intra-CC i Inter-CC:

$$IntraCC = \frac{MS_B}{MS_B + MS_W}$$

$$InterCC = \frac{MS_B - MS_W}{MS_B + (n - 1)MS_W}$$

Gdzie:

- MS_B – średnie kwadraty odchyłeń pomiędzy grupami (ang. mean squares between groups);
- MS_W – średnie kwadraty odchyłeń wewnątrz grup (ang. mean squares within groups).

Rozdział 3. OKREŚLENIE CECH ULTRASONOGRAFICZNYCH GUZÓW JAJNIKÓW ZGODNIE Z ZASADAMI SIMPLE RULES IOTA

Obrazy ultrasonograficzne badanych zmian przydatków sklasyfikowano zgodnie z zasadami *Simple Rules* IOTA wg modelu z 2014 r. opisanego w tabeli 2, gdzie cechy B opisują zmiany łagodne, a cechy M potencjalnie złośliwe.

Przyjęto następujące zasady:

- Zmiana łagodna – występuje jedna lub więcej cech B brak cech M;
- Zmiana złośliwa – występuje jedna lub więcej cech M brak cech B;
- Zmiana niejednoznaczna – jeśli występowały obie cechy M lub B lub jeśli nie występuje żadna z cech [37].

Tabela 2. Modele ultrasonograficzne IOTA Simple Rules

ZASADA	CECHY ULTRASONOGRAFICZNE
B	B1 – torbiel jednokomorowa
	B2 – obecność w guzie pól litych < 7mm w maksymalnym wymiarze
	B3 – cienie akustyczne za guzem
	B4 – gładkościenny guz wielokomorowy o maksymalnym wymiarze < 100 mm
	B5 – brak przepływu widocznego w badaniu dopplerowskim
M	M1 – nieregularny w obrysie guz lity
	M2 – wodobrzusze
	M 3 – przynajmniej 4 struktury brodawkowate
	M4 – guz wielkomorowy cystyczno–lity w największym wymiarze > 100 mm
	M5 – wysoki wynik oceny koloru (ocena koloru 3 lub 4)

Rozdział 4. OCENA WSKAŹNIKA RISK MALIGNANCY INDEX

Każdej pacjentce oceniono wskaźnik *Risk Malignancy Index*, wykorzystując odpowiednio cechy ultrasonograficzne, biochemiczne oraz dane z wywiadu.

Wskaźnik RMI wyliczano ze wzoru:

$$RMI = U \times M \times CA125$$

W podanym wzorze cecha U określa parametry ultrasonograficzne. 1 punkt przyznawano za obecność jednej z opisywanych cech: obecność torbieli wielokomorowej, obecność obszarów litych, wodobrzusza, zmian obustronnych. Wartość U = 3 punkty, gdy opisywano dwie i więcej cech ultrasonograficznych. Oceniając status menopauzalny M 1 punkt przyznawano pacjentkom w wieku przedmenopauzalnym, 2 punkty u pacjentek w okresie po menopauzie, uznając menopauzę za okres występujący 12 miesięcy po ostatniej miesiączce lub po operacji wycięcia macicy (dane z wywiadu). Wartość CA125 podawano w jednostkach IU/ml [74]. Wynik RMI ≥ 200 przyjęto jako wartość odcięcia dla nowotworu złośliwego [18]. Wskaźnik RMI obliczono w aplikacji kalkulator Risk of Malignancy Indeks (RMI) for Ovarian Cancer mdcalc.com.

Rozdział 5. ANALIZA POOPERACYJNA – OKREŚLENIE WYNIKU HISTOPATOLOGICZNEGO GUZÓW PRZYDATKÓW

Każda z pacjentek biorących udział w badaniu została zoperowana w Oddziale Ginekologii Kliniki Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej. Operację przeprowadzono drogą laparoskopii lub laparotomii w zależności od kwalifikacji operatora, nie później niż 7 dni po badaniu ultrasonograficznym. Wszystkie zmiany pozyskane w etapie chirurgicznym przekazano do badania histopatologicznego w Zakładzie Patomorfologii, Placentologii i Hematopatologii Klinicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. Dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. Rozpoznanie histopatologiczne definiowało występowanie guzów jajnika o charakterze nowotworów łagodnych lub złośliwych. Grupy pacjentek z nowotworem łagodnym liczyła 47 kobiet, co stanowiło 69.1% badanych. Grupa pacjentek z nowotworem złośliwym 21 kobiet, tj. 30.9% badanych. Zmiany o charakterze guzów granicznych jajnika – borderline [75] klasyfikowano do grupy nowotworów złośliwych.

W grupie pacjentek z nowotworem łagodnym było 17 pacjentek z łagodną torbielą jajnika co stanowiło 25% badanych, 11 pacjentek z torbielą endometrialną, tj. 16.2% badanych, 13 pacjentek z włókniakiem, tj. 19.1 % badanych, 5 pacjentek z potworniakiem dojrzałym co stanowiło 7.4 % badanych oraz 1 pacjentka z ropniem jajnika, tj. 1.5 % badanych. W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym było 9 pacjentek z torbielakogruczolakiem

borderline, co stanowiło 13.2 % badanych, 6 pacjentek z rakiem surowiczym jajnika, tj. 8.8 % badanych, 3 pacjentki z gruczolakorakiem śluzowym, tj. 4.4 % badanych, 2 pacjentki z ziarniszczaikiem, tj. 2.9 % badanych oraz 1 pacjentka z otoczkowiakiem, co stanowiło 1.5% badanych.

Otrzymane wyniki badań histopatologicznych przedstawia tabela 3.

Tabela 3. Otrzymane wyniki badań histopatologicznych

Wynik badania histopatologicznego	Liczba pacjentek	Procent grupy badanej
Nowotwory łagodne		
Łagodna torbiel jajnika	17	25%
Torbiel endometrialna	11	16.2%
Włókniak (fibroma)	13	19.1 %
Potworniak dojrzały	5	7.4%
Ropień	1	1.5%
Łącznie nowotwory łagodne	47	69.1%
Nowotwory złośliwe		
Torbielakogruczolak borderline	9	13.2%
Rak surowiczy jajnika	6	8.8%
Gruczolakorak śluzowy	3	4.4%
Ziarniszczaik	2	2.9%
Otoczkowiak	1	1.5%
Łącznie nowotwory złośliwe	21	30.9%
Cała grupa badana	68	100%

ANALIZA STATYSTYCZNA

Wszystkie obliczenia statystyczne zostały przeprowadzone przy użyciu pakietu statystycznego StatSoft. Inc. STATISTICA (*data analysis software system*) w wersji 12.0. (17) oraz arkusza kalkulacyjnego Excel.

Zmienne ilościowe zostały scharakteryzowane za pomocą średniej arytmetycznej, odchylenia standardowego, mediany, wartości minimalnej i maksymalnej (zakres) oraz 95%CI (przedział ufności). Natomiast zmienne typu jakościowego zostały przedstawione za pomocą liczności oraz wartości procentowych (odsetka).

Do sprawdzenia czy zmienna ilościowa pochodziła z populacji o rozkładzie normalnym posłużono się testem W Shapiro–Wilka. Natomiast do sprawdzenia hipotezy o równych wariancjach wykorzystano test Levena.

Istotność różnic pomiędzy grupami zbadano testami istotności różnic: t-Studenta lub test U Manna-Whitneya. Testy niezależności Chi-kwadrat wykorzystano dla zmiennych jakościowych. W celu stwierdzenia powiązania, siły oraz kierunku między zmiennymi zastosowano analizę korelacji obliczając współczynniki korelacji Pearsona i/lub Spearmana. Analizę regresji logistycznej z estymacją quasi-Newtona z użyciem wszystkich markerów oraz dostępnych parametrów wykorzystano do określenia prawdopodobieństwa istnienia nowotworu złośliwego w badanym guzie. We wszystkich obliczeniach za poziom istotności przyjęto $p = 0.05$.

W celu określenia przydatności wybranych markerów biochemicznych oraz parametrów ultrasonograficznych w diagnostyce złośliwych guzów jajnika obliczono następujące wskaźniki prognostyczne: czułość, swoistość, negatywną i pozytywną wartość predykcyjną. Opis wskaźników przedstawiono w tabeli 4.

Jako czułość testu (ang. *sensitivity*) przyjęto stosunek wyników prawdziwie pozytywnych do sumy wyników prawdziwie pozytywnych i fałszywie negatywnych. Czułość testu to miara jego zdolności do prawidłowego identyfikowania osób z chorobą. Wyraża się

jako stosunek liczby prawdziwie pozytywnych wyników testu do sumy wszystkich osób rzeczywiście chorych [76].

Swoistość (ang. *specificity*) określono natomiast jako stosunek wyników prawdziwie negatywnych do sumy prawdziwie negatywnych i fałszywie pozytywnych. Swoistość testu to miara jego zdolności do prawidłowego identyfikowania osób bez choroby [76].

Pozytywna wartość predykcyjna (PWP) – procent prawdziwie pozytywnych wyników w grupie wszystkich wyników pozytywnych [76].

Negatywna wartość predykcyjna (NWP) – procent prawdziwie negatywnych wyników w grupie wszystkich wyników negatywnych [76].

Tabela 4. Definicja wskaźników prognostycznych

Wynik testu	Guz jajnika	
	<i>łagodny</i>	<i>złośliwy</i>
negatywny	PN	FN
pozytywny	FP	PP

* PN – wynik prawdziwie negatywny; FN – wynik fałszywie negatywny; FP – wynik fałszywie pozytywny; PP – wynik prawdziwie pozytywny

Czułość	– $PP/(PP+FN)$
Swoistość	– $PN/(PN+FP)$
Wartość predykcyjna negatywna (NWP)	– $PN/(PN+FN)$
Wartość predykcyjna pozytywna (PWP)	– $PP/(PP+FP)$

Zmiany czułości i specyficzności przy przesuwaniu wartości granicznej, dla badanych cech biochemicznych i ultrasonograficznych przedstawiono w formie krzywych ROC (*Receiver Operating Characteristic Curves*) oraz porównania wartości pola pod badanymi krzywymi AUC (*Area Under the Curve*). Na podstawie krzywych ROC stwierdzono wartość progową dla badanych parametrów.

WYNIKI

Rozdział 1. CHARAKTERYSTYKA OPISOWA BADANYCH GRUP PACJENTEK

Tabela 5. Charakterystyka podstawowa badanych grup: Grupa 1 (nowotwór łagodny) i Grupa 2 (nowotwór złośliwy) pod względem wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, strony ciała z guzem jajnika oraz statusu pomenopauzalnego

		Grupa 1 (n = 47)	Grupa 2 (n = 21)	łącznie (n = 68)	P-value
Wiek					0.0002 ²
	śr. (SD)	48.3 (13.7)	59.3 (11.8)	51.7 (14.0)	
	zakres	18.0-75.0	41.0-86.0	18.0-86.0	
	mediana	45.0 (21.0)	59.0 (16.0)	49.5 (22.0)	
	95%CI	[44.3;52.3]	[53.9;64.6]	[48.3;55.1]	
Wzrost					0.3196 ¹
	śr. (SD)	166.1 (6.9)	164.4 (5.2)	165.6 (6.5)	
	zakres	145.0-180.0	156.0-173.0	145.0-180.0	
	mediana	167.0 (11.0)	165.0 (8.0)	166.5 (10.0)	
	95%CI	[164.0;168.1]	[162.0;166.8]	[164.0;167.1]	
Masa ciała					0.4414 ²
	śr. (SD)	70.4 (12.8)	73.7 (14.8)	71.4 (13.4)	
	zakres	48.0-115.0	50.0-100.0	48.0-115.0	
	mediana	70.0 (14.0)	69.0 (17.0)	70.0 (15.0)	
	95%CI	[66.6;74.1]	[66.9;80.4]	[68.2;74.6]	
BMI					0.1068 ²
	śr. (SD)	25.6 (4.7)	27.1 (4.7)	26.1 (4.7)	
	zakres	17.2-43.3	19.1-37.5	17.2-43.3	
	mediana	25.5 (5.0)	27.6 (6.2)	25.9 (5.1)	
	95%CI	[24.2;27.0]	[25.0;29.2]	[24.9;27.2]	
Strona ciała					0.6448 ³
	P	20 (44.4%)	8 (47.1%)	28 (45.2%)	
	L	21 (46.7%)	8 (47.1%)	29 (46.8%)	
	PL	3 (6.7%)	0 (0.0%)	3 (4.8%)	
	LP	1 (2.2%)	1 (5.9%)	2 (3.2%)	
Przerzuty					<0.0001 ³
		0 (0.0%)	9 (42.9%)	9 (13.2%)	
Status pomenopauzalny					0.0012 ³
		18 (38.3%)	17 (81.0%)	35 (51.5%)	

¹t-Studenta; ²U Manna-Whitneya; ³Chi-kwadrat

Powyżej omówienie średnich wartości i częstości poszczególnych zmiennych z podziałem na grupy badanych pacjentek.

W badanej grupie liczba pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła odpowiednio 47 (69.1%) i 21 (30.9%).

Średni wiek pacjentek z nowotworem łagodnym wynosił 48.3 (SD = 13.7) lat, a z nowotworem złośliwym 59.3 (SD = 11.8) lat. Pacjentki z nowotworem złośliwym były istotnie starsze ($p = 0.0002$).

Średni wzrost pacjentek z nowotworem łagodnym i nowotworem złośliwym wynosił 166.1 (6.9) cm i 164.4 (5.2) cm. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic we wzroście pacjentek z nowotworem łagodnym i nowotworem złośliwym ($p = 0.3196$).

Średnia masa ciała pacjentek z nowotworem łagodnym wynosiła 70.4 (SD = 12.8) kg i z nowotworem złośliwym 73.7 (SD = 14.8) kg. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie masy ciała pacjentek w zależności od złośliwości zmiany ($p = 0.4414$).

Średni wskaźnik BMI pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosił 25.6 (4.7) vs. 27.1 (4.7). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w BMI u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym ($p = 0.1068$).

Odsetek występowania nowotworu po prawej, lewej, prawej i lewej oraz lewej i prawej stronie ciała w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym wynosił odpowiednio 44.4%, 46.7%, 6.7% oraz 2.2%. Natomiast odpowiednie odsetki u pacjentek z nowotworem złośliwym wynosiły 47.1%, 47.1%, 0.0% oraz 5.9%. Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w odsetkach pacjentek względem strony ciała w grupie nowotworów łagodnych i złośliwych ($p = 0.6448$).

Odsetek pacjentek w okresie pomenopauzalnym (status pomenopauzalny) w grupie kobiet z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosił odpowiednio 38.3% vs. 81.0%. W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym status pomenopauzalny występował istotnie częściej ($p = 0.0012$).

Odsetek przerzutów u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosił 0.0% vs. 42.9%. W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym przerzuty występowały istotnie częściej ($p < 0.0001$).

Rozdział 2. PORÓWNANIE BADANYCH GRUP PACJENTEK POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH ORAZ PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH

Porównanie badanych grup pacjentek z nowotworem łagodnym i z nowotworem złośliwym pod względem ocenianych markerów biochemicznych przedstawiono w tabeli 6.

Tabela 6. Charakterystyka porównawcza badanych grup: Grupa 1 (nowotwór łagodny), Grupa 2 (nowotwór złośliwy) pod względem markerów biochemicznych

	Grupa 1 (n = 47)	Grupa 2 (n = 21)	łącznie (n = 68)	P-value¹
CA125				0.0008
śr. (SD)	58.1 (153.0)	1 541.6 (2 757.6)	516.3 (1 662.1)	
zakres	4.2-1 070.0	12.8-9 965.0	4.2-9 965.0	
mediana	34.5 (30.0)	87.3 (1 093.5)	37.4 (48.6)	
95%CI	[13.2;103.1]	[286.4;2 796.8]	[113.9;918.6]	
HE4				<0.0001
śr. (SD)	46.2 (26.3)	784.2 (1 237.7)	274.1 (758.8)	
zakres	5.2-154.9	32.8-3 800.0	5.2-3 800.0	
mediana	39.9 (26.9)	101.7 (769.9)	50.8 (51.9)	
95%CI	[38.5;53.9]	[220.8;1 347.6]	[90.4;457.7]	
Surwiwina				0.9682
śr. (SD)	88.3 (42.0)	85.7 (37.5)	87.5 (40.4)	
zakres	39.8-200.6	41.6-145.6	39.8-200.6	
mediana	78.7 (59.4)	71.5 (70.3)	77.1 (64.2)	
95%CI	[75.9;100.6]	[68.7;102.8]	[77.7;97.2]	
Mezotelina				0.7350
śr. (SD)	0.297 (0.103)	0.279 (0.050)	0.292 (0.090)	
zakres	0.101-0.710	0.107-0.370	0.101-0.710	
mediana	0.283 (0.054)	0.290 (0.033)	0.286 (0.046)	
95%CI	[0.267;0.327]	[0.256;0.302]	[0.270;0.313]	

¹U Manna-Whitneya;

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4

Średnia wartość CA125 pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 58.1 (153.0) i 1 541.6 (2 757.6). W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym wartość CA125 była istotnie wyższa ($p = 0.0008$).

Średnia wartość HE4 pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 46.2 (26.3) vs. 784.2 (1 237.7). W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym HE4 było istotnie wyższe ($p < 0.0001$).

Średnia wartość surwiwiny pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 88.3 (42.0) vs. 85.7 (37.5). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w zakresie wartości surwiwiny w poszczególnych grupach ($p = 0.9682$).

Średnia wartość mezoteliny pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 0.297 (0.103) vs. 0.279 (0.050). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic w poszczególnych grupach ($p = 0.7350$).

Porównanie badanych grup pacjentek z nowotworem łagodnym i z nowotworem złośliwym pod względem parametrów ultrasonograficznych przedstawiono w tabeli 7.

Tabela 7. Charakterystyka porównawcza badanych grup: Grupa 1 (nowotwór łagodny), Grupa 2 (nowotwór złośliwy) pod względem parametrów ultrasonograficznych

		Grupa 1 (n = 47)	Grupa 2 (n = 21)	łącznie (n = 68)	P-value¹
VI					<0.0001
	śr. (SD)	0.74 (1.29)	5.55 (7.13)	2.23 (4.62)	
	zakres	0.01-5.84	0.05-25.08	0.01-25.08	
	mediana	0.22 (0.63)	4.11 (2.79)	0.32 (2.38)	
	95%CI	[0.36;1.12]	[2.31;8.80]	[1.11;3.34]	
FI					0.0585
	śr. (SD)	33.25 (8.08)	38.24 (9.73)	34.79 (8.86)	
	zakres	19.39-52.98	21.24-49.12	19.39-52.98	
	mediana	31.35 (11.81)	42.49 (18.97)	33.14 (15.58)	
	95%CI	[30.88;35.62]	[33.81;42.67]	[32.65;36.93]	
VFI					0.0010
	śr. (SD)	0.42 (0.66)	1.98 (3.29)	0.90 (2.02)	
	zakres	0.01-2.59	0.01-12.32	0.01-12.32	
	mediana	0.08 (0.50)	0.91 (1.12)	0.34 (0.95)	
	95%CI	[0.23;0.61]	[0.48;3.48]	[0.41;1.39]	
Objętość guza					0.1252
	śr. (SD)	276.93 (633.43)	419.70 (897.87)	321.02 (721.48)	
	zakres	12.49-3 606.51	30.26-3 281.66	12.49-3 606.51	
	mediana	72.26 (121.31)	87.80 (108.69)	79.25 (112.58)	
	95%CI	[90.95;462.92]	[10.99;828.40]	[146.39;495.66]	

¹U Manna-Whitneya;

* VI – indeksaskularyzacji; FI – indeks przepływu; VFI – indeksaskularyzacji i przepływu

Średnia wartość indeksuaskularyzacji VI u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła odpowiednio 0.74 (1.29) i 5.55 (7.13). W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym indeksaskularyzacji VI był istotnie wyższy ($p < 0.0001$).

Średnia wartość indeksu przepływu FI u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 33.25 (8.08) i 38.24 (9.73). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p = 0.0585$) w zakresie wartości indeksu przepływu pomiędzy grupami.

Średnia wartość indeksu waskularyzacji i przepływu VFI pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 0.42 (0.66) i 1.98 (3.29). W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym indeks VFI był istotnie wyższy ($p = 0.0010$) w porównaniu z grupą pacjentek z nowotworem niezłośliwym.

Średnia objętość guza jajnika oceniana w centymetrach sześciennych (cm^3) u pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 276.93 (633.43) i 419.70 (897.87). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p = 0.1252$) w zakresie objętości guza w obu grupach pacjentek.

Rozdział 3. ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM OKREŚLONYCH MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, A PARAMETRAMI ULTRASONOGRAFICZNYMI GUZA

Tabela 8. Analiza zależności pomiędzy stężeniem określonych markerów biochemicznych, a parametrami ultrasonograficznymi guza w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym

	VI		FI		VFI		OBJĘTOŚĆ	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	0.36	0.0025	0.28	0.0208	0.34	0.0046	0.09	0.4503
HE4	0.44	0.0002	0.31	0.0096	0.44	0.0002	0.23	0.5588
Surwiwina	0.05	0.6969	0.09	0.4670	0.01	0.9221	-0.14	0.2606
Mezotelina	-0.08	0.5038	-0.17	0.1632	-0.15	0.2297	0.14	0.2550

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4

Wykazano istotną statystycznie i dodatnią korelację markera CA125 i indeksu waskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.36$, $p = 0.0025$). Podobnie otrzymano dla CA125 i FI (współczynnik korelacji $R = 0.28$, $p = 0.0208$) oraz CA125 i VFI (współczynnik korelacji $R = 0.34$, $p = 0.0046$). Korelacja CA125 i objętości guza była nieistotna statystycznie.

Wykazano istotną statystycznie i dodatnią korelację markera HE4 i indeksu waskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.44$, $p = 0.0002$). Podobnie otrzymano dla markera HE4 i indeksu przepływu FI (współczynnik korelacji $R = 0.31$, $p = 0.0096$) oraz markera HE4 i indeksu waskularyzacji i przepływu VFI (współczynnik korelacji $R = 0.44$, $p = 0.0002$). Korelacja markera HE4 i objętości guza była nieistotna statystycznie.

Wszystkie korelacje stężeń surwiwiny i mezoteliny, a czynników ultrasonograficznych guza były nieistotne statystycznie.

Tabela 9. Analiza zależności pomiędzy stężeniem markerów biochemicznych, a parametrami ultrasonograficznymi guza w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym

	VI		FI		VFI		OBJĘTOŚĆ	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	0.18	0.2378	0.16	0.2841	0.16	0.2880	-0.01	0.9385
HE4	0.08	0.5976	0.14	0.3368	0.12	0.4028	0.10	0.4887
Surwiwina	0.03	0.8172	-0.01	0.9640	-0.02	0.9137	-0.19	0.1922
Mezotelina	-0.19	0.1989	-0.18	0.2292	-0.24	0.1030	0.09	0.5628

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4

Wszystkie korelacje stężeń określonych markerów, a czynników ultrasonograficznych guza okazały się nieistotne statystycznie w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym.

Tabela 10. Analiza zależności pomiędzy stężeniem markerów biochemicznych, a parametrami ultrasonograficznymi guza w grupie pacjentek z nowotworem złośliwym

	VI		FI		VFI		OBJĘTOŚĆ	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	-0.10	0.6539	0.18	0.4336	0.04	0.8733	0.01	0.9599
HE4	0.13	0.5612	0.27	0.2363	0.32	0.1576	0.24	0.2862
Surwiwina	0.07	0.7604	0.21	0.3570	0.05	0.8447	0.02	0.9421
Mezotelina	0.11	0.6385	-0.28	0.2245	-0.08	0.7335	0.20	0.3813

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4

Wszystkie korelacje stężeń określonych markerów, a czynników ultrasonograficznych guza okazały się nieistotne statystycznie w grupie pacjentek z nowotworem złośliwym.

Rozdział 4. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH WZGLĘDEM WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI I RMI

Tabela 11. Analiza zależności markerów biochemicznych, parametrów ultrasonograficznych oraz wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, RMI w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym

	wiek		wzrost		masa ciała		BMI		RMI	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	-0.10	0.4252	-0.15	0.2075	-0.05	0.7019	0.02	0.8538	0.64	<0.0001
HE4	0.44	0.0002	-0.16	0.1854	-0.05	0.6798	0.01	0.9083	0.60	<0.0001
Surwiwina	-0.11	0.3864	0.17	0.1766	0.10	0.3980	0.01	0.9582	0.03	0.8206
Mezotelina	0.10	0.4043	-0.15	0.2360	0.03	0.8066	0.14	0.2666	-0.01	0.9677
VI	0.26	0.0358	-0.03	0.8058	0.19	0.1268	0.20	0.1079	0.45	0.0001
FI	0.17	0.1554	-0.01	0.9504	0.07	0.5693	0.08	0.5376	0.37	0.0021
VFI	0.25	0.0401	-0.07	0.5690	0.08	0.5117	0.14	0.2540	0.45	0.0001
OBJĘTOŚĆ	0.19	0.1278	-0.13	0.3052	-0.05	0.6940	0.06	0.6193	0.27	0.0269

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4; VI – indeks waskularyzacji; FI – indeks przepływu; VFI – indeks waskularyzacji i przepływu

Wykazano istotne statystycznie i dodatnie korelację wieku i markera HE4 (współczynnik korelacji $R = 0.44$, $p = 0.0002$), indeksu waskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.26$, $p = 0.0358$) oraz indeksu waskularyzacji i przepływu VFI (współczynnik korelacji $R = 0.25$, $p = 0.0401$). Ponadto otrzymano istotne statystycznie i dodatnie korelację indeksu Risk Malignancy Indeks RMI i markera CA125 (współczynnik korelacji $R = 0.64$, $p < 0.0001$), markera HE4 (współczynnik korelacji $R = 0.60$, $p < 0.0001$), indeksu waskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.45$, $p = 0.0001$), indeksu przepływu FI (współczynnik korelacji $R = 0.37$, $p = 0.0021$), indeksu waskularyzacji i przepływu VFI (współczynnik korelacji $R = 0.45$, $p = 0.0001$) oraz objętości (współczynnik korelacji $R = 0.27$, $p = 0.0269$). Pozostałe korelacje nie były istotne statystycznie.

Tabela 12. Analiza zależności markerów biochemicznych i parametrów ultrasonograficznych oraz wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, RMI w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem łagodnym

	wiek		wzrost		masa ciała		BMI		RMI	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	-0.36	0.0136	-0.06	0.7047	0.11	0.4514	0.14	0.3382	0.42	0.0030
HE4	0.25	0.0936	0.08	0.5785	-0.07	0.6435	-0.13	0.3887	0.15	0.3113
Surwiwina	-0.15	0.3117	0.13	0.3857	-0.02	0.9088	-0.12	0.4130	0.05	0.7315
Mezotelina	0.10	0.5090	-0.21	0.1501	0.04	0.7957	0.19	0.1955	0.01	0.9768
VI	-0.02	0.8753	0.18	0.2155	0.32	0.0290	0.21	0.1501	0.09	0.5579
FI	0.14	0.3424	0.06	0.6892	0.02	0.8821	0.01	0.9997	0.25	0.0876
VFI	0.03	0.8521	0.10	0.4937	0.09	0.5417	0.09	0.5342	0.16	0.2956
OBJĘTOŚĆ	0.04	0.7966	-0.09	0.5325	-0.19	0.1990	-0.06	0.7121	0.19	0.1977

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4; VI – indeksaskularyzacji; FI – indeks przepływu; VFI – indeksaskularyzacji i przepływu

Wykazano istotne statystycznie i dodatnie korelacje masy ciała i indeksuaskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.32$, $p = 0.0290$) oraz indeksu złośliwości guza RMI i markera CA125 (współczynnik korelacji $R = 0.42$, $p = 0.0030$). Ponadto otrzymano istotną statystycznie i ujemną korelację wieku i markera CA125 (współczynnik korelacji $R = -0.36$, $p = 0.0136$). Pozostałe korelacje nie były istotne statystycznie.

Tabela 13. Analiza zależności markerów biochemicznych i ultrasonograficznych oraz wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, RMI w grupie wszystkich pacjentek z nowotworem złośliwym

	wiek		wzrost		masa ciała		BMI		RMI	
	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹	R	P-value ¹
CA125	-0.06	0.7944	-0.38	0.0872	-0.43	0.0518	-0.42	0.0552	0.94	<0.0001
HE4	0.36	0.1070	-0.60	0.0037	-0.26	0.2573	-0.17	0.4555	0.82	<0.0001
Surwiwina	0.02	0.9153	0.28	0.2192	0.50	0.0222	0.41	0.0617	0.04	0.8690
Mezotelina	0.07	0.7748	0.12	0.6080	0.02	0.9164	0.01	0.9732	-0.29	0.1951
VI	0.50	0.0225	-0.18	0.4347	-0.04	0.8512	-0.03	0.9021	-0.04	0.8723
FI	0.15	0.5026	-0.04	0.8795	0.08	0.7431	0.07	0.7518	0.25	0.2666
VFI	0.43	0.0509	-0.17	0.4645	0.05	0.8325	0.05	0.8326	0.11	0.6304
OBJĘTOŚĆ	0.57	0.0065	-0.18	0.4365	0.20	0.3968	0.24	0.3020	0.08	0.7264

¹Spearman

* CA125 – marker carcinoma antigen CA125; HE4 – human epididymis protein 4; VI – indeksaskularyzacji; FI – indeks przepływu; VFI – indeksaskularyzacji i przepływu

Wykazano istotne statystycznie i dodatnie korelacje wieku i indeksuaskularyzacji VI (współczynnik korelacji $R = 0.50$, $p = 0.0225$), wieku i objętości (współczynnik korelacji $R = 0.57$, $p = 0.0065$), masy ciała i surwiwiny (współczynnik korelacji $R = 0.50$, $p = 0.0222$), indeksu ryzyka złośliwości guza RMI i markera CA125 (współczynnik korelacji $R = 0.94$, $p < 0.0001$) oraz indeksu ryzyka złośliwości guza RMI i markera HE4 (współczynnik korelacji $R = 0.82$, $p < 0.0001$).

Ponadto otrzymano istotną statystycznie i ujemną korelację wzrostu i HE4 (współczynnik korelacji $R = -0.60$, $p = 0.0037$). Pozostałe korelacje nie były istotne statystycznie.

Rozdział 5. RISK MALIGNANCY INDEKS I SIMPLE RULES IOTA

Porównanie pacjentek z grupy nowotworów łagodnych i złośliwych pod względem Risk Malignancy Indeks (RMI) i Simple Rules IOTA przedstawiono w tabeli 14.

Tabela 14. Charakterystyka porównawcza badanych grup: Grupa 1 (nowotwór łagodny) i Grupa 2 (nowotwór złośliwy) pod względem Risk Malignancy Indeks (RMI) i Simple Rules IOTA

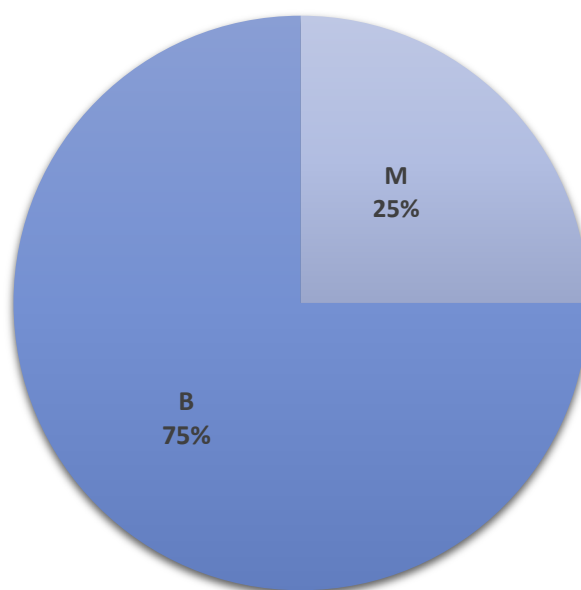
	Grupa 1 (n = 47)	Grupa 2 (n = 21)	łącznie (n = 68)	P-value
RMI				<0.0001¹
śr. (SD)	90.5 (152.2)	8 814.4 (20 874.8)	2 784.6 (12 107.1)	
zakres	12.0-1 070.0	30.0-89 685.0	12.0-89 685.0	
mediana	67.0 (70.3)	276.0 (4 311.0)	89.0 (170.0)	
95%CI	[45.8;135.2]	[-687.7;18 316.5]	[-145.9;5 715.2]	
IOTA Simple Rules				<0.0001²
B – zmiana łagodna	47 (100.0%)	4 (19.0%)	51 (75.0%)	
M – zmiana złośliwa	0 (0.0%)	17 (81.0%)	17 (25.0%)	
IOTA Simple Rules				<0.0001²
B1	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	
B2	13 (27.7%)	2 (9.5%)	15 (22.1%)	
B3	13 (27.7%)	2 (9.5%)	15 (22.1%)	
B4	8 (17.0%)	0 (0.0%)	8 (11.8%)	
B5	13 (27.7%)	0 (0.0%)	13 (19.12%)	
M1	0 (0.0%)	6 (28.57%)	6 (8.8%)	
M2	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (2.9%)	
M3	0 (0.0%)	4 (19.04%)	4 (5.9%)	
M4	0 (0.0%)	3 (14.3%)	3 (4.4%)	
M5	0 (0.0%)	2 (9.5%)	2 (2.9%)	

¹U Mann-Whitney;²Chi-kwadrat

* RIM- Risk Malignancy Index

Średnia wartość wskaźnika ryzyka złośliwości guza RMI pacjentek z nowotworem łagodnym i złośliwym wynosiła 90.5 (152.2) i 8 814.4 (20 874.8). W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym RMI było istotnie wyższe ($p < 0.0001$). Odsetki zmian łagodnych – występowanie wyłącznie cech B oraz zmian złośliwych – występowanie wyłącznie cech M przedstawiono szczegółowo w powyższej tabeli (tab. 14).

Ilościowy rozkład cechy M i B Simple Rules IOTA w całej grupie badanych

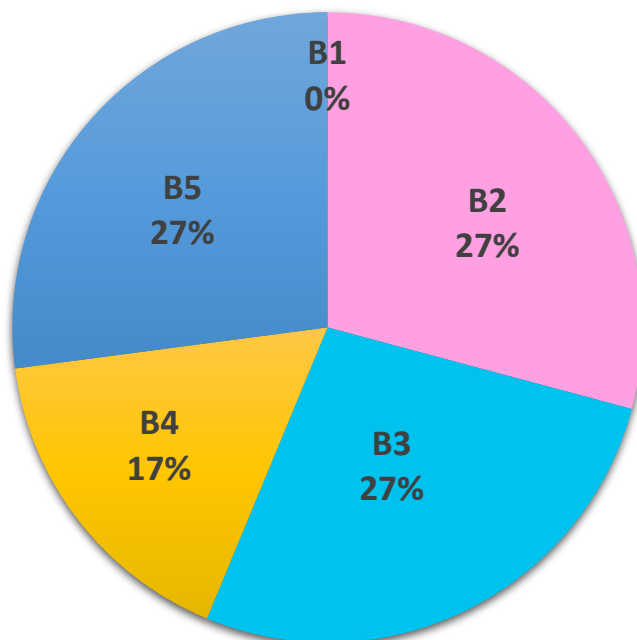


Wykres 1. Ilościowy rozkład cechy B i M Simple Rules IOTA w całej grupie badanych pacjentek

* B – zmiana łagodna; M- zmiana złośliwa

W badanej grupie cecha B występowała u 75% pacjentek, tj. 51 kobiet. Cecha M występowała u 25% procent pacjentek, tj. u 17 kobiet.

Ilościowy rozkład cechy B Simple Rules IOTA w grupie nowotworów łagodnych

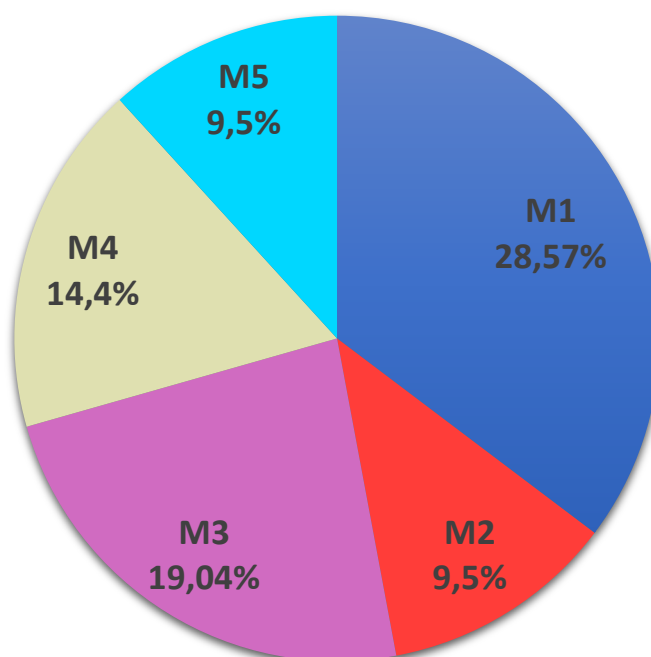


Wykres 2. Ilościowy rozkład cechy B Simple Rules IOTA w grupie nowotworów łagodnych

* B1 – torbiel jednokomorowa; B2 – obecność w guzie pól litych < 7 mm w maksymalnym wymiarze; B3 – cienie akustyczne za guzem; B4 – gładkościenny guz wielokomorowy o maksymalnym wymiarze < 100 mm; B5 – brak przepływu widocznego w badaniu dopplerowskim

Żadna z pacjentek w grupie z nowotworem łagodnym nie prezentowała cechy B1. Cechy B2 i B3 stanowiły po 27%, tj. po 13 pacjentek każda. Cecha B4 występowała u 8 pacjentek z nowotworem łagodnym, co stanowiło 17%. Cecha B5 obejmowała 13 pacjentek, tj. 27%.

Ilościowy rozkład cechy M Simple Rules IOTA w grupie nowotworów złośliwych



Wykres 3. Ilościowy rozkład cechy M Simple Rules IOTA w grupie nowotworów złośliwych

* M1 – nieregularny w obrysie guz lity; M2 – wodobrzusze; M3 – przynajmniej 4 struktury brodawkowate; M4 – guz wielokomorowy cystycznie-lity w największym wymiarze >100 mm; M5 – wysoki wynik oceny cechy „kolor”

W grupie pacjentek z nowotworem złośliwym 6 pacjentek prezentowało cechę M1, co stanowiło 28.57%. Cechy M2 i M5 pojawiły się u 2 pacjentek każda, stanowiąc po 9.5%. Cecha M3 wystąpiła u 4 pacjentek, co stanowiło 19.04%. Cechę M4 pojawiła się u 3 pacjentek, co stanowiło 14.4% kobiet z nowotworem złośliwym.

Rozdział 6. ANALIZA CZUŁOŚCI I SWOISTOŚCI WYKRYCIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO PRZY POMOCY WYBRANYCH TESTÓW WRAZ Z KORELACJĄ Z WYNIKIEM HISTOPATOLOGICZNYM DLA CAŁEJ GRUPY BADANEJ

Przeanalizowano czułość, swoistość, pozytywną i negatywną wartość predykcyjną dla następujących testów:

1. marker CA125
2. indeks waskularyzacji (VI)
3. marker CA125 + indeks waskularyzacji (VI) (dodatni test przy założeniu obecności obu ocenianych parametrów)
4. RMI
5. marker CA125 + indeks waskularyzacji (VI) + RMI (dodatni test, gdy obecne wszystkie z ocenianych)
6. indeks waskularyzacji (VI) + RMI (dodatni test, gdy obecne oba parametry)
7. IOTA *Simple Rules*
8. indeks waskularyzacji (VI) + IOTA *Simple Rules* (dodatni test, gdy obecne oba oceniane parametry)

Uzyskane wyniki przedstawiono w tabeli 15.

Tabela 15. Analiza czułości i swoistości wykrycia nowotworu złośliwego przy pomocy wybranych testów wraz z korelacją z badaniem histopatologicznym dla grupy badanej

Nazwa testu	czułość testu	swoistość testu	pozytywna wartość predykcyjna	negatywna wartość predykcyjna
CA125	75.00 %	65.00 %	44.00 %	84.38 %
VI	90.00 %	83.30 %	70.70 %	95.20 %
CA125 i VI	75.00 %	81.49 %	73.68 %	81.48 %
RMI	85.00 %	97.90 %	94.44 %	94.00 %
CA125+ VI+ RMI	74.90 %	97.96 %	93.30 %	90.57 %
VI + RMI	88.89 %	97.00 %	94.10 %	96.08 %
IOTA SIMPLE RULES	80.00 %	97.85 %	94.44 %	94.00 %
VI + IOTA SIMPLE RULES	80.00 %	97.50 %	94.12 %	92.20 %

Najwyższą czułość (88.89 %) osiągnięto łącząc indeks waskularyzacji z RMI przy swoistości odpowiednio 97%. Pozytywna wartość predykcyjna (PWP) wynosiła 94.1%. Negatywna wartość predykcyjna (NWP) 96.08 %.

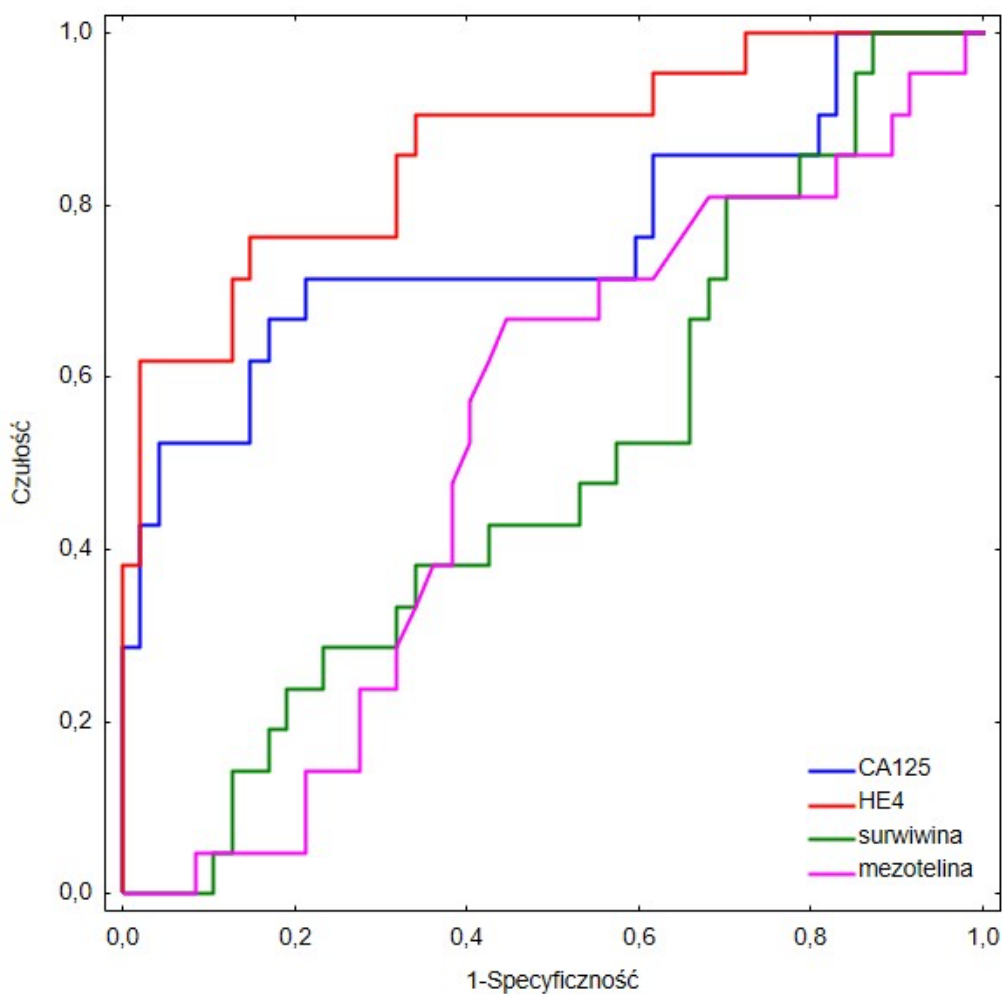
Rozdział 7. ANALIZA KRZYWYCH ROC MARKERÓW W RÓŻNICOWANIU GUZÓW JAJNIKA

Tabela 16. Analiza krzywych ROC markerów biochemicznych

	AUC (95%CI)	P-value	czułość	swoistość	punkt odcięcia
CA125	0.76 (0.61;0.90)	0.0004	52.4%	95.7%	87.30
HE4	0.87 (0.77;0.96)	<0.0001	61.9%	97.9%	90.50
Surwiwina	0.50 (0.35;0.64)	0.9619	0.0%	97.9%	200.62
Mezotelina	0.53 (0.38;0.67)	0.7202	0.0%	97.9%	0.71

* CA125- marker carcinoma antigen CA125; HE4- human epididymis protein 4

Wśród czterech markerów, CA125 i HE4 były istotnymi statystycznie predyktorami złośliwości guza. Jednakże dla markera CA125 czułość wynosiła tylko 52.4%, a dla markera HE4 61.9%. Pozostałe markery nie były istotne statystycznie.



Wykres 4. Krzywe ROC markerów biochemicznych

*CA125- marker carcinoma antigen CA125; HE4- human epididymis protein 4

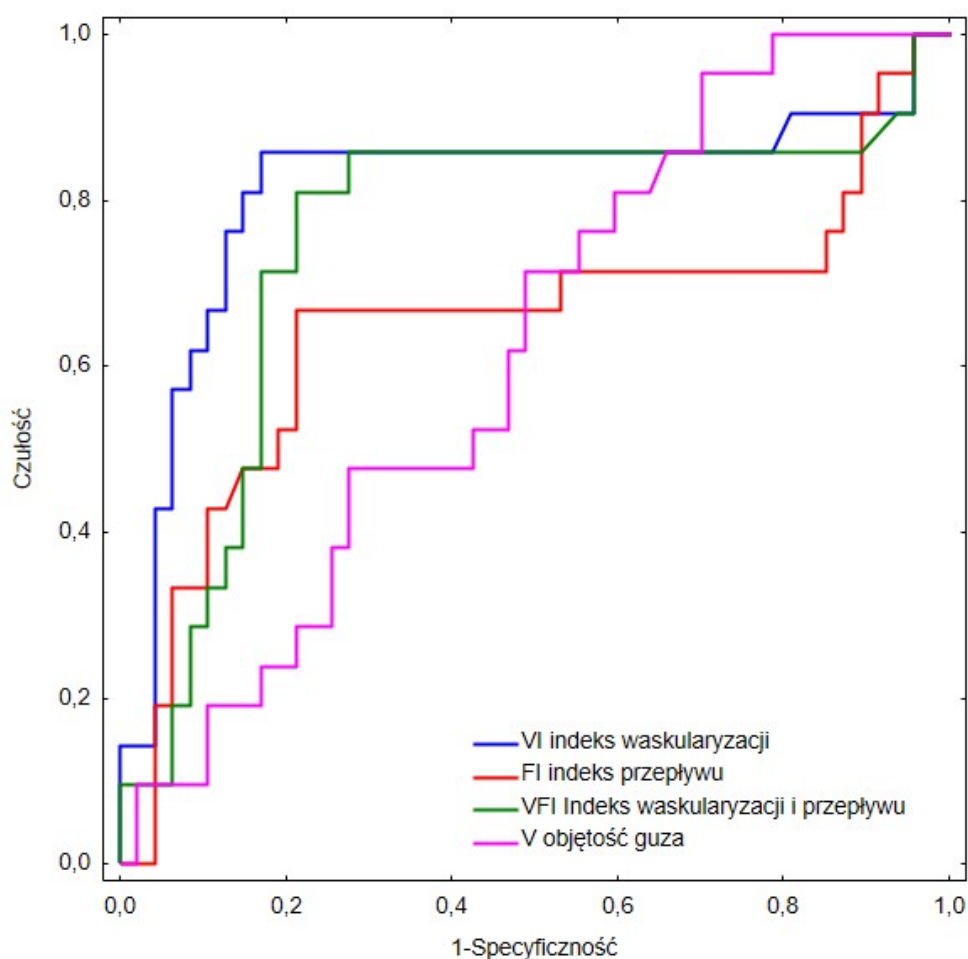
Porównano krzywe ROC z testami statystycznymi i nie wykazano istotnych statystycznie różnic markera CA125 i markera HE4 ($p = 0.0681$). Natomiast marker CA125 był istotnie lepszym predyktorem w różnicowaniu nowotworu jajnika względem surwiwiny ($p = 0.0079$) i mezoteliny ($p = 0.0291$). Podobnie marker HE4 jest istotnie lepszym predyktorem w porównaniu do surwiwiny ($p = 0.0001$) i mezoteliny ($p = 0.0001$).

Tabela 17. Analiza krzywych ROC markerów ultrasonograficznych

	AUC (95%CI)	P-value	Czułość	Swoistość	Punkt odcięcia
VI	0.81 (0.68;0.95)	<0.0001	76.2%	87.2%	1.78
FI	0.65 (0.48;0.81)	0.0856	33.3%	93.6%	44.50
VFI	0.75 (0.61;0.90)	0.0006	71.4%	83.0%	0.87
OBJĘTOŚĆ	0.62 (0.48;0.75)	0.0901	9.5%	97.9%	2894.60

* VI- indeks waskularyzacji; FI- indeks przepływu; VFI- indeks waskularyzacji i przepływu

Wśród czterech markerów ultrasonograficznych, indeks waskularyzacji VI i indeks waskularyzacji i przepływu VFI były istotnymi statystycznie predyktorami złośliwości guza. Dla indeksu waskularyzacji VI czułość wynosiła 76.2%, a dla indeksu waskularyzacji i przepływu VFI 71.4%. Pozostałe markery nie były istotnymi statystycznie predyktorami złośliwości guza.



Wykres 5. Krzywe ROC markerów ultrasonograficznych

Krzywe indeksu waskularyzacji VI były istotnie statystycznie lepszymi predyktorami w różnicowaniu nowotworu jajnika względem indeksu przepływu FI ($p = 0.0178$), indeks waskularyzacji i przepływu VFI ($p = 0.0117$) oraz objętości ($p = 0.0282$). Nie wykazano istotnych statystycznie różnic indeksu przepływu FI z indeksem waskularyzacji i przepływu VFI ($p = 0.1014$) oraz objętości ($p = 0.7924$). Ponadto nie wykazano istotnej statystycznie różnicy indeksu waskularyzacji i przepływu VFI i objętości ($p = 0.1310$).

Rozdział 8. PREDYKCJA WYSTĄPIENIA NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH- ANALIZA REGRESJI LOGISTYCZNEJ

Tabela 18. Predykcja wystąpienia nowotworu złośliwego- analiza regresji logistycznej jednoczynnikowa i wieloczynnikowa

	jednoczynnikowa		wieloczynnikowa	
	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
wiek	1.06 (1.02;1.11)	0.0046	1.02 (0.94;1.11)	0.5949
wzrost	0.96 (0.88;1.04)	0.3166		
masa ciała	1.02 (0.98;1.06)	0.3516		
BMI	1.07 (0.96;1.19)	0.2339		
CA125	1.00 (1.00;1.00)	0.0581		
HE4	1.03 (1.01;1.06)	0.0043	1.02 (1.00;1.04)	0.0781
Surwiwina	1.00 (0.99;1.01)	0.8098		
Mezotelina	0.07 (0.01;67.21)	0.4510		
VI	2.12 (1.44;3.10)	0.0001	60.11 (1.15;3137.83)	0.0424
FI	1.07 (1.01;1.14)	0.0351	0.86 (0.68;1.10)	0.2198
VFI	2.98 (1.33;6.67)	0.0078	0.01 (0.01;1.20)	0.0558
OBJĘTOŚĆ	1.00 (1.00;1.00)	0.4562		

* BMI- wskaźnik masy ciała; CA125- marker carcinoma antigen CA125; HE4- human epididymis protein 4; VI- indeksaskularyzacji; FI- indeks przepływu; VFI- indeksaskularyzacji i przepływu

Dodatknie wartości parametrów z odpowiednimi przedziałami ufności odpowiadające badanym zmiennym oznaczają, że ich wzrost zwiększa prawdopodobieństwo istnienia nowotworu złośliwego w badanym guzie. W analizie regresji jednoczynnikowej istotne statystycznie parametry to: wiek, marker HE4, indeksaskularyzacji VI, indeks przepływu FI i indeksaskularyzacji i przepływu VFI. Analiza regresji wieloczynnikowej wykazała wzrost prawdopodobieństwa istnienia nowotworu złośliwego w badanym guzie wraz z wzrostem indeksuaskularyzacji VI.

Rozdział 9. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPACH BADANYCH POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH ORAZ BIOFIZYCZNYCH

Charakterystykę porównawczą otrzymanych rozpoznań histopatologicznych w grupie pacjentek z nowotworem złośliwym pod względem markerów biochemicznych przedstawiono w tabeli 19.

Tabela 19. Charakterystyka porównawcza rozpoznań histopatologicznych w grupie nowotworów złośliwych pod względem markerów biochemicznych

	rak surowiczy jajnika (n = 6)	torbielakogrzucolak borderline (n = 9)	gruczolakorak śluzowy (n = 3)	P-value
CA125				0.0608 ¹
śr. (SD)	4 314.6 (3 755.9)	213.6 (337.3)	1 459.5 (2 452.3)	
zakres	29.5-9 965.0	12.8-1 019.0	25.5-4 291.0	
mediana	3 753.5 (6 140.0)	67.0 (36.4)	61.9 (4 265.5)	
95%CI	[373.0;8 256.2]	[-45.6;472.9]	[-4 632.3;7 551.2]	
HE4				0.0271 ¹
śr. (SD)	1 936.6 (1 567.0)	101.5 (73.4)	997.3 (1 572.0)	^a 0.0217 ²
zakres	82.2-3 800.0	32.8-279.5	51.8-2 812.0	
mediana	1 974.0 ^a (2 586.4)	90.5 ^a (50.5)	128.1 (2 760.2)	
95%CI	[292.1;3 581.1]	[45.1;157.9]	[-2 907.8;4 902.4]	
Surwiwina				0.4914 ¹
śr. (SD)	77.5 (36.7)	104.5 (40.1)	77.2 (27.4)	
zakres	43.0-145.6	43.4-140.1	50.1-104.8	
mediana	65.6 (31.5)	127.0 (76.5)	76.7 (54.7)	
95%CI	[39.0;116.0]	[73.7;135.3]	[9.2;145.2]	
Mezotelina				0.7419 ¹
śr. (SD)	0.288 (0.048)	0.285 (0.030)	0.233 (0.110)	
zakres	0.237-0.370	0.212-0.310	0.107-0.305	
mediana	0.285 (0.057)	0.290 (0.020)	0.288 (0.198)	
95%CI	[0.238;0.338]	[0.262;0.308]	[-0.039;0.506]	

¹Kruskal-Wallis; ²post-hoc;

* CA125- marker carcinoma antigen CA125; HE4- human epididymis protein 4

Pacjentki z torbielakogrzuczakiem borderline charakteryzowały się istotnie niższą wartością markera HE4 względem chorych z rakiem surowiczym jajnika ($p = 0.0217$). Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0.05$).

Charakterystykę porównawczą otrzymanych rozpoznań histopatologicznych w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym pod względem markerów biochemicznych przedstawiono w tabeli 20.

Tabela 20. Charakterystyka porównawcza rozpoznań histopatologicznych w grupie nowotworów łagodnych pod względem markerów biochemicznych

	potworniak (n = 5)	torbiel endometrialna (n = 11)	łagodna torbiel (n = 17)	włókniak (n = 13)	P-value
CA125					0.0001 ¹
śr. (SD)	26.16 (13.01)	149.89 (291.26)	25.25 (12.35)	25.1 (17.6)	^a 0.0485 ²
zakres	9.37-40.72	34.70-1 070.00	4.23-42.10	10.7-70.4	^{b-}
					^c 0.0003 ²
mediana	27.27 ^a (18.09)	63.27 ^{a,b,c} (21.10)	29.69 ^b (17.80)	17.1 ^c (24.1)	
95%CI	[5.45;46.86]	[-35.18;334.95]	[18.67;31.83]	[14.5;35.8]	
HE4					0.1255 ¹
śr. (SD)	53.17 (22.71)	40.30 (41.80)	45.26 (20.95)	49.2 (16.0)	
zakres	39.42-86.95	5.21-154.90	17.03-89.00	29.4-87.7	
mediana	43.15 (26.61)	27.41 (24.46)	38.05 (28.85)	49.0 (21.2)	
95%CI	[17.03;89.30]	[13.74;66.85]	[34.10;56.42]	[39.6;58.9]	
Surwiwina					0.1467 ¹
śr. (SD)	100.02 (30.57)	110.87 (47.79)	77.80 (43.57)	81.7 (33.0)	
zakres	65.31-137.25	41.08-200.62	39.80-198.32	40.1-149.6	
mediana	98.77 (46.22)	119.27 (73.85)	62.59 (42.50)	80.4 (37.3)	
95%CI	[51.38;148.67]	[80.50;141.23]	[54.58;101.01]	[61.8;101.7]	
Mezotelina					0.8176 ¹
śr. (SD)	0.288 (0.025)	0.310 (0.127)	0.314 (0.131)	0.274 (0.053)	
zakres	0.254-0.313	0.250-0.710	0.101-0.697	0.151-0.341	
mediana	0.292 (0.036)	0.275 (0.021)	0.295 (0.071)	0.288 (0.066)	
95%CI	[0.248;0.328]	[0.229;0.390]	[0.244;0.384]	[0.242;0.306]	

¹Kruskal-Wallis; ²post-hoc;

* CA125- marker carcinoma antigen CA125; HE4- human epididymis protein 4

Pacjentki z torbielą endometrialną charakteryzowały się istotnie wyższą wartością markera CA125 względem pacjentek z potwornikiem ($p = 0.0485$) oraz łagodną torbielą jajnika ($p = 0.0003$) i włókniakiem ($p = 0.0003$). Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0.05$).

Charakterystykę porównawczą otrzymanych rozpoznań histopatologicznych w grupie pacjentek z nowotworem złośliwym pod względem parametrów ultrasonograficznych przedstawiono w tabeli 21.

Tabela 21. Charakterystyka porównawcza rozpoznań histopatologicznych w grupie nowotworów złośliwych pod względem parametrów ultrasonograficznych

	rak surowicy jajnika (n = 6)	torbielakogruczolak borderline (n = 9)	gruczolakorak śluzowy (n = 3)	P-value
VI				0.1371 ¹
śr. (SD)	5.83 (9.52)	3.27 (1.78)	15.14 (9.36)	
zakres	0.05-25.08	0.05-4.78	4.43-21.70	
mediana	1.98 (2.33)	4.21 (3.03)	19.30 (17.27)	
95%CI	[-4.16;15.82]	[1.90;4.64]	[-8.10;38.38]	
FI				0.0274 ¹
śr. (SD)	41.22 (8.11)	33.16 (9.85)	47.58 (1.69)	^a 0.0262 ²
zakres	25.67-49.12	21.24-44.50	45.76-49.10	
mediana	42.84 (4.43)	29.36 ^a (18.83)	47.89 ^a (3.34)	
95%CI	[32.70;49.73]	[25.59;40.73]	[43.38;51.78]	
VFI				0.0567 ¹
śr. (SD)	2.68 (4.74)	0.75 (0.39)	4.98 (5.27)	
zakres	0.01-12.32	0.01-1.27	1.87-11.07	
mediana	0.90 (0.15)	0.87 (0.50)	2.01 (9.20)	
95%CI	[-2.30;7.65]	[0.45;1.05]	[-8.11;18.08]	
Objętość guza				0.9951 ¹
śr. (SD)	640.55 (1 296.33)	178.74 (171.72)	1 021.90 (1 622.26)	
zakres	64.99-3 281.66	30.26-498.10	47.43-2 894.60	
mediana	79.25 (204.54)	127.30 (69.49)	123.66 (2 847.17)	
95%CI	[-719.87;2 000.96]	[46.75;310.74]	[-3 008.01;5 051.81]	

¹U Mann-Whitney; ²post-hoc

* VI- indeks waskularyzacji; FI- indeks przepływu; VFI- indeks waskularyzacji i przepływu

Pacjentki z torbielakogruczakiem borderline charakteryzowały się istotnie niższą wartością wskaźnika przepływu FI względem chorych z gruczolakorakiem śluzowym ($p = 0.0262$). Dla pozostałych porównań nie wykazano istotnych statystycznie różnic ($p > 0.05$).

Charakterystykę porównawczą otrzymanych rozpoznań histopatologicznych w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym pod względem parametrów ultrasonograficznych przedstawiono w tabeli 22.

Tabela 22. Charakterystyka porównawcza rozpoznań histopatologicznych w grupie nowotworów łagodnych pod względem parametrów ultrasonograficznych

		potworniak (n = 5)	torbiel endometrialna (n = 11)	łagodna torbiel (n = 17)	włókniak (n = 13)	P-value
VI						>0.05 ¹
	śr. (SD)	0.23 (0.31)	1.25 (1.93)	0.91 (1.27)	0.19 (0.23)	
	zakres	0.07-0.71	0.01-5.84	0.03-4.88	0.07-0.88	
	mediana	0.08 (0.32)	0.26 (1.46)	0.30 (1.22)	0.08 (0.10)	
	95%CI	[-0.27;0.73]	[0.03;2.48]	[0.24;1.59]	[0.05;0.33]	
FI						0.9392 ¹
	śr. (SD)	31.31 (7.69)	33.52 (8.65)	32.61 (9.49)	32.9 (6.1)	
	zakres	26.15-42.68	24.50-50.94	19.39-52.98	25.8-44.2	
	mediana	28.21 (9.33)	28.57 (11.40)	32.72 (13.24)	31.4 (10.0)	
	95%CI	[19.07;43.55]	[28.03;39.02]	[27.55;37.66]	[29.2;36.6]	
VFI						0.1766 ¹
	śr. (SD)	0.18 (0.18)	0.60 (0.84)	0.48 (0.68)	0.24 (0.58)	
	zakres	0.02-0.37	0.01-2.40	0.01-2.59	0.02-2.13	
	mediana	0.16 (0.31)	0.08 (1.08)	0.10 (0.59)	0.03 (0.07)	
	95%CI	[-0.11;0.47]	[0.06;1.13]	[0.11;0.84]	[-0.11;0.60]	
Objętość guza						0.3780 ¹
	śr. (SD)	114.75 (71.71)	89.63 (109.27)	396.62 (956.20)	255.94 (381.27)	
	zakres	45.16-209.53	12.49-407.26	15.86-3 606.51	23.60-1 214.82	
	mediana	102.15 (107.50)	62.00 (68.16)	58.87 (70.98)	82.94 (150.92)	
	95%CI	[0.64;228.85]	[20.20;159.06]	[- 112.91;906.14]	[25.54;486.34]	

¹U Mann-Whitney; ²post-hoc

* VI- indeks waskularyzacji; FI- indeks przepływu; VFI- indeks waskularyzacji i przepływu

Rozdział 10. ANALIZA POWTARZALNOŚCI WYNIKÓW INDEKSU WASKULARYZACJI I OBJĘTOŚCI GUZA JAJNIKA

Ocena powtarzalności wyników indeksu waskularyzacji VI oraz objętości V guza jajnika dla jednego i dwóch badaczy przedstawiono w tabeli 23:

Tabela 23. Powtarzalność wyników dla indeksu waskularyzacji (VI) oraz objętości guza jajnika (V)

parametr	współczynnik Intra/Inter-CC	zakres zgodności	95 % CI	CV %
<i>Powtarzalność wyników dla jednego badacza</i>				
VI	0.76	3.75÷ (-6.69)	(-0.44) ÷ (-2.99)	3.05
Objętość guza jajnika w cm ³	0.77	0.199÷ (-0.22)	0.021÷ (-0.079)	6.47
<i>Powtarzalność wyników dla dwóch badaczy</i>				
VI	0.75	3.69÷ (-6.55)	(-3.45) ÷ (-4.81)	4.52
Objętość guza jajnika w cm ³	0.77	0.166÷ (-0.29)	0.013÷ (-0.15)	8.27

* VI- indeks waskularyzacji; CI- przedział ufności; CV- współczynnik zmienności; Intra/ Inter CC- współczynnik korelacji dla jednego/ dwóch badaczy

W badaniu powtarzalności wyników dla jednego badacza wartość współczynnika korelacji wewnątrzklasowej dla indeksu waskularyzacji (VI) wynosiła 0.76; współczynnik zmienności CV wyniósł 3.05, a zakres zgodności 3.75÷ (-6.69).

Intra-CC dla objętości guza jajnika wyniósł 0.77 dla średniej objętości podanej w cm³, CV (współczynnik zmienności) wyniósł 6.47, a zakres zgodności 0.199÷ (-0.22).

W badaniach powtarzalności wyników dla dwóch badaczy wykonujących pomiary u tej samej pacjentki dla indeksu waskularyzacji wartość współczynnika korelacji międzyklasowej wynosiła 0.75; odpowiednio współczynnik zmienności CV wynosił 4.52, a zakres zgodności $3.69 \div (-6.55)$.

Inter-CC dla objętości guza jajnika wynosił 0.77; współczynnik zmienności 8.27, a zakres zgodności $0.166 \div (-0.29)$.

Wartości współczynnika Inter-CC >0.75 określone są jako akceptowalna niska zmienność pomiędzy badaniami [73]. Podczas przeprowadzania badań, obaj badacze pracowali niezależnie od siebie, nie mając dostępu do wyników uzyskiwanych przez drugiego badacza aż do zakończenia pełnej procedury badawczej. Stopień zgodności między badaczami został oceniony poprzez analizę zakresów zgodności, obliczenie współczynnika zmienności (CV – ang. *coefficient of variation*) oraz wyznaczono przedziały ufności (CI – ang. *confidence intervals*) dla uzyskanych danych.

W niniejszej rozprawie wartości współczynników korelacji Intra- oraz Inter-CC były powyżej wartości 0.75, wskazując, iż ocena badanego parametru charakteryzuje się znaczną powtarzalnością i dokładnością uzyskanych pomiarów.

DYSKUSJA

Nowotwory jajnika są w dalszym ciągu rozpoznawane w wysokich stadiach zaawansowania klinicznego ze względu na brak skutecznych metod przesiewowych. W obliczu ciągłego postępu w dziedzinie metod diagnostycznych dla raka jajnika, nadal brakuje markerów laboratoryjnych i technik obrazowych o dostatecznej czułości i swoistości, które mogą być skutecznie wykorzystane w badaniach przesiewowych, co potencjalnie zwiększyłoby możliwość wykrywania zmian nowotworowych we wczesnym stadium choroby [2]. Zaprezentowane w niniejszej dysertacji wyniki badań stanowić mogą istotny wkład w dyskusję nad możliwością stosowania biomarkerów i technik obrazowania we wczesnym wykrywaniu raka jajnika. Współczesne badania koncentrują się na poszukiwaniu synergii między biomarkerami oraz diagnostyką obrazową. Zrealizowane w ramach rozprawy doktorskiej badania stanowią odpowiedź na ciągle istotne zainteresowanie tym obszarem diagnostyki.

Istnieje stała potrzeba dążenia do skutecznych metod wczesnego wykrywania raka jajnika [3]. Celem pracy była próba odpowiedzi na jedno z głównych wyzwań współczesnej ginekologii- opracowanie testu diagnostycznego, który charakteryzowałby się niezawodnością, wiarygodnością i powszechną dostępnością. W prezentowanym badaniu podjęto próbę zidentyfikowania biomarkera laboratoryjnego, metod obrazowania oraz ich synergii, z zamiarem zwiększenia precyzji diagnozy i co za tym idzie, poprawy wskaźników przeżywalności kobiet dotkniętych rakiem jajnika [4].

Analiza wyników markerów biochemicznych w badanej grupie, tj. CA125, HE4, mezoteliny oraz surwiwiny wśród pacjentek z potwierdzonym nowotworem jajnika stanowi kluczowy element tej dyskusji, mającej na celu zgłębienie ich potencjalnego znaczenia w diagnostyce raka jajnika. Uzyskane w badaniu wartości CA125 oraz HE4 prezentują istotne różnice pomiędzy grupą pacjentek z nowotworem łagodnym, a nowotworem złośliwym. Wyższe średnie wartości tych markerów w grupie z nowotworem złośliwym sugerują ich potencjalną przydatność w różnicowaniu między rodzajem nowotworu. Wyniki stanowią

potwierdzenie wcześniejszych doniesień wskazujących, że CA125 wykrywane w trakcie badań nad rakiem jajnika, stanowi kluczowy marker diagnostyczny i prognostyczny [77].

Liczne badania kliniczne zostały przeprowadzone celem określenia potencjalnego wykorzystania poziomów CA125 w surowicy jako narzędzia przesiewowego lub służącego do rozróżniania między łagodnymi, a złośliwymi guzami w obrębie jajnika. Niemniej jednak, należy uwzględnić fakt, że CA125 może wykazywać podwyższone wartości w innych warunkach niż rak jajnika, co wymaga dalszych badań w celu oceny jego specyficzności. Dla przykładu badania wskazują, że CA125 ma niską czułość we wczesnych stadiach choroby [78]. Ocena CA125 może być utrudniona u kobiet przed menopauzą z powodu jego wzrostu w trakcie menstruacji [79]. Dodatkowo też pacjentki młodsze częściej doświadczają problemu endometriozy i adenomiozy, co skutkuje wzrostem wartości antygenu [36, 80, 81]. W części analitycznej mojej pracy także obserwowano wyższe wartości CA125 w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym w przypadku zmian o charakterze endometriozy, co potwierdza dane z literatury [82]. Badania wskazują również, że CA125 nie wykazuje wystarczającej specyficzności i czułości do badania przesiewowego [83]. Mimo długotrwałego stosowania CA125 w praktyce klinicznej, jego dokładna rola biologiczna w procesie powstawania i rozwoju raka jajnika nie jest w pełni zrozumiała. To utrudnia projektowanie skuteczniejszych terapii antynowotworowych ukierunkowanych na poziom wskaźnika CA125 [84]. Mimo licznych kontrowersji CA125, będące peptydowym epitopem glikoproteiny MUC16, pozostaje klinicznie wiarygodnym markerem diagnostycznym dla raka jajnika [77].

W realizowanym badaniu różnice pomiędzy grupami z nowotworem złośliwym i niezłośliwym w zakresie HE4 okazały się istotne statystycznie. Jak wynika z wcześniejszych badań poziom HE4 jest wyższy w nowotworach jajnika. Jego specyficzność wynosi 94%, a na jego poziom nie wpływa występowanie, np. torbieli endometrialnych [85]. Jednocześnie wcześniejsze badania wskazują, że kombinacja pomiarów CA125 i HE4 okazała się wysoce skuteczna. Ta kombinacja pozwala na korektę zmian w poziomie HE4 spowodowanych paleniem tytoniu czy stosowaniem antykoncepcji z estrogenem i gestagenem [36]. Wyniki metaanaliz wskazują, że w klinicznej diagnostyce raka jajnika skojarzona detekcja CA125 i HE4 wykazuje silniejszą zdolność dyskryminacyjną oraz wyższą dokładność, niż pojedyncza detekcja CA125, co może poprawić skuteczność diagnostyczną [86]. Uzyskane w badaniu

własnym różnice pomiędzy grupami stanowią potwierdzenie wcześniejszych wyników badań, odnoszących się do znaczenia HE4 w diagnozie raka jajnika. Warto podkreślić, że jego kliniczna rola sięga poza samą diagnozę. Wskaźnik HE4 jest bowiem zaangażowany w procesy proliferacji, angiogenezy, przerzutowania i odpowiedzi immunologicznej pacjentki. Podkreśla się kluczową rolę HE4 w procesach onkogenetycznych raka jajnika. Zrozumienie jego funkcji może uczynić HE4 nie tylko istotnym narzędziem do diagnozy, ale także do oceny rokowania i wyboru terapii w postępowaniu w raku jajnika [87]. W badaniach wskazuje się HE4 jako mediator tłumienia odpowiedzi immunologicznej w raku jajnika, podkreślając znaczenie biomarkera jako potencjalny cel terapeutyczny [88].

Mezotelina i surwiwina, chociaż stanowią potencjalnie obiecujące markery, mają bardziej złożoną rolę i ich zastosowanie jako biomarkerów w diagnostyce raka jajnika jest nadal przedmiotem badań. Brak różnicy między grupami w analizie mezoteliny i surwiwiny w zrealizowanych badaniach wskazuje na potrzebę dalszych badań nad ich rolą w diagnostyce nowotworów jajnika oraz może stawiać pod znakiem zapytania użyteczność tego konkretnego markera w diagnostyce różnicowej nowotworów jajnika w badanych warunkach. Choć liczne badania kliniczne wskazują na to, że w przypadku raka jajnika dochodzi do nadmiernej ekspresji mezoteliny i surwiwiny [89], to ciągle nie jest pewna wartość diagnostyczna tych biomarkerów [90, 91]. Dalsze badania na większej grupie pacjentek są niezbędne, by ocenić skuteczność diagnostyczną tych markerów nowotworowych.

W zrealizowanych badaniach wyniki analizy mikrokrażenia guzów jajnika, ocenianego przez następujące parametry ultrasonograficzne: indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI) oraz indeks waskularyzacji i przepływu (VFI) stanowią ważny element opisujący w kontekście oceny mikrośrodowiska guza. W zrealizowanych analizach uwzględniono również objętość guza jajnika.

Istotnym osiągnięciem w dziedzinie ultrasonografii jest obrazowanie trójwymiarowe 3D z Angiografią Dopplerowską [92]. Teoretycznie badanie to umożliwia ocenę objętości oraz półilościowe określenie sygnału Angiografii Dopplerowskiej w całym badanym narządzie, w przeciwieństwie do ultrasonografii 2D, w której informacje dotyczące unaczynienia i przepływu krwi ograniczają się do pojedynczej, subiektywnie wybranej płaszczyzny

dwuwymiarowej [93]. Według danych z literatury za pomocą ultrasonografii 3D Angiografii Dopplerowskiej przeprowadzono ilościową ocenę unaczynienia endometrium, jajnika oraz guzów jajnika [27].

Przed ustaleniem wpływu ocenianych parametrów ultrasonograficznych na praktykę kliniczną, konieczne jest określenie ich powtarzalności [94]. W tym celu w prezentowanej pracy niezbędna była analiza powtarzalności pomiarów parametrów ultrasonograficznych oraz objętości guzów jajnika celem potwierdzenia ich wiarygodności. Na podstawie wyznaczonych współczynników korelacji Intra- i Inter-CC, jak i współczynnika zmienności (CV), stwierdzono, że pomiary te są powtarzalne i mogą być analizowane z dużą dokładnością (tabela 23).

W literaturze pojawiło się również wiele prac potwierdzających przydatność i satysfakcjonującą powtarzalność wyników uzyskanych dzięki technice trójwymiarowej Angiografii Dopplerowskiej, przy wyznaczaniu objętości narządów płodu w położnictwie [95,96]. Wielu naukowców potwierdziło przydatność ultrasonografii trójwymiarowej w praktyce klinicznej [25,97].

W niniejszej rozprawie wartości współczynników korelacji Intra- oraz Inter-CC były powyżej wartości 0.75, co wskazuje, iż ocena badanego parametru charakteryzuje się znaczną powtarzalnością i dokładnością uzyskanych pomiarów [98].

Badania powtarzalności wyników konieczne były z tego względu, iż technika ultrasonografii trójwymiarowej, jak każda metoda badania, wymaga walidacji.

Dzięki badaniom *in vitro* na modelu fantomowym, szczegółowo określono czynniki wpływające na dokładność pomiarów odległości, jak i objętości metody trójwymiarowej Angiografii Dopplerowskiej [20]. Siła sygnału Angiografii Dopplerowskiej maleje wraz z głębokością, na której znajduje się badany narząd oraz jest zależna od ustawień w aparacie ultrasonograficznym, dlatego też ustalono, iż ustawienia aparatu powinny być stałe dla wszystkich badanych. Na obrazowanie trójwymiarowe wpływ ma też odległość od badanych narządów [21]. W opracowanych przeze mnie badaniach ustawienia ultrasonografu były stałe.

Analiza indeksu waskularyzacji VI wykazała znaczące różnice między grupą pacjentek z nowotworem łagodnym a złośliwym, sugerując, że nowotwory złośliwe charakteryzują się intensywniejszym krążeniem, co jest zgodne z doniesieniami z literatury przedmiotu [101].

Wartości wskaźnika FI nie różniły się istotnie między grupami pacjentek, co może wynikać z indywidualnej specyfiki mikrokrążenia w badanych guzach lub zbyt małej czułości metody. W kontekście VFI, istotnie wyższe wartości w grupie z nowotworem złośliwym potwierdzają zwiększoną perfuzję guza. To odkrycie podkreśla rolę jednoczesnej oceny obu aspektów mikrokrążenia w nowotworach jajnika. Analiza objętości guza nie wykazała istotnych różnic między badanymi grupami, podobny rozmiar guzów zaobserwowano w obu grupach pacjentek z nowotworem złośliwym i niezłośliwym. Istnieją prace naukowe sugerujące wzrost objętości jajników poprzedzający transformację nowotworową [102], wymagałoby to jednak powtarzania badań ultrasonograficznych u każdej z pacjentek w dłuższym przedziale czasu przed rozpoznaniem.

Indeks waskularyzacji VI oraz indeks waskularyzacji i przepływu VFI wykazały większą precyzję w rozróżnianiu między łagodnymi, a złośliwymi guzami jajnika niż indeks przepływu FI. Niemniej jednak, oba te indeksy wykazywały silne powiązanie z tradycyjną oceną naczyń krwionośnych w badaniach Angiografii Dopplerowskiej.

Technika trójwymiarowej Angiografii Dopplerowskiej poddana została już wcześniej szczegółowym badaniom powtarzalności i wiarygodności wyników oraz ocenie dokładności uzyskiwanych pomiarów. Przeanalizowano również powtarzalność danych na dalszych etapach obróbki danych w technice VOCAL[®], wraz z oceną nowych wskaźników FI, VI, VFI wyznaczanych przez ten program [31, 103].

Wcześniejsze badania wykazały, że strategia dwuetapowa, która śledzi zmiany w poziomie biomarkerów oraz wykonanie oceny parametrów ultrasonograficznych osiąga zadowalającą specyficzność i wykrywa chorobę w wczesnym stadium [83]. W zrealizowanych przeze mnie badaniach uzyskano istotną statystycznie i dodatnią korelację markera CA125 i indeksu waskularyzacji VI oraz indeksu przepływu FI. Podobną zależność otrzymano dla HE4 i indeksu waskularyzacji VI i markera HE4 oraz indeksu przepływu FI, co może wskazywać

na istotne znaczenie interakcji badanych indeksów we wczesnej diagnozie raka jajnika. Badania wskazują, że stosowanie parametrów ultrasonograficznych w oderwaniu od biomarkerów wykazuje niedostateczną czułość. Kombinacja tych dwóch metod diagnostycznych charakteryzuje się większą czułością i swoistością w rozpoznawaniu raka jajnika, a tym samym przyczynia się do szybszego podjęcia leczenia, jego wyższej skuteczności i tym samym obniżenia śmiertelności [104]. Liczni badacze, np. Kurjak i wsp. [105], wykazali, że kombinacja wskaźników dopplerowskich z oceną ultrasonograficzną pozwala na bardziej precyzyjne rozróżnienie guzów łagodnych od złośliwych, co jest kluczowe dla wyboru odpowiedniej strategii leczenia [105].

W zrealizowanych badaniach potwierdzono również znaczenie wskaźnika RMI (*Risk of Malignancy Index*) w diagnozie różnicowej guzów jajnika. Wskaźnik RMI charakteryzuje się wysoką specyficznością, jednak osłabioną skutecznością jako osobne narzędzie diagnostyczne [77]. Stosowanie go zatem w odosobnieniu od pozostałych testów diagnostycznych wydaje się niedostatecznie odpowiadać na potrzebę przesiewowego badania pacjentek z podejrzeniem raka jajnika.

Porównano także RMI z modelem diagnostyki ultrasonograficznej *Simple Rules* IOTA – w rozróżnianiu między łagodnymi i złośliwymi guzami przydatków u pacjentów w badanej grupie. Wyniki sugerują, że *IOTA Simple Rules* ma lepszą dokładność diagnostyczną niż RMI, co ma istotne znaczenie dla praktyki klinicznej. Ważnym aspektem do dyskusji jest różnica w podłożu obu metod. RMI opiera się głównie na markerach nowotworowych oraz stanie klinicznym pacjentek, podczas gdy *Simple Rules* IOTA bazują wyłącznie na wynikach badań ultrasonograficznych. Ta różnorodność podejść może wpłynąć na ich skuteczność w różnych populacjach pacjentów oraz w różnych kontekstach klinicznych. Warto również poruszyć kwestię ograniczeń badania. Choć wyniki są obiecujące, należy pamiętać o możliwych czynnikach zakłócających, takich jak wybór pacjentek, umiejętności operatora ultrasonografu czy inne czynniki wpływające na dokładność diagnostyczną. Wnioskiem z dyskusji jest potwierdzenie, że *Simple Rules* IOTA wydają się być bardziej efektywną metodą w diagnostyce guzów przydatków niż RMI w badanej grupie. Ta obserwacja może mieć istotne konsekwencje kliniczne, zachęcające do większego wykorzystania ultrasonografii opartej na zasadach *Simple Rules* IOTA w procesie diagnostycznym, zwłaszcza w kontekście różnicowania między

łagodnymi i złośliwymi zmianami nowotworowymi. Jednakże dalsze badania są konieczne, aby potwierdzić te wyniki i ocenić ich zastosowanie w różnych populacjach pacjentów oraz w różnych środowiskach klinicznych [106].

Badania przeprowadzone w 2013 r. przez Alcazara i in. sugerują, że *Simple Rules* IOTA są dobrym narzędziem diagnostycznym zarówno w rękach doświadczonych ultrasonografistów, jak też tych mniej zaawansowanych. W obu grupach zaobserwowano pokrywające się wyniki dotyczące czułości i swoistości. Badacze o różnym doświadczeniu cechowali się powtarzalnością rozpoznań, dlatego zasady te uznane są za wartościowe w diagnostyce różnicowej guzów jajników bez względu na zaawansowanie badającego [107].

Walidacja wewnętrzna, przeprowadzona przez grupę IOTA przed wdrożeniem prostych reguł jako programu powszechnego, oceniła zasadność stosowania wzorców w ponad 77% guzów jajników, przy czułości 95% i swoistości 91%. Tym samym potwierdziła wysoką skuteczność diagnostyczną [107]. Musimy jednak cały czas brać pod uwagę 23% zmian, które nie są jednoznaczne i możliwe do rozpoznania [108].

Kolejnym krokiem zrealizowanej pracy była analiza regresji logistycznej jednoczynnikowa i wieloczynnikowa, mająca na celu możliwość predykcji złośliwości nowotworów z udziałem wszystkich badanych wskaźników. Wyniki analizy regresji jednoczynnikowej wskazują na wzrost prawdopodobieństwa istnienia nowotworu złośliwego w badanym guzie przy zwiększających się wartościach parametrów: wiek, marker HE4, indeks waskularyzacji VI, indeks przepływu FI i indeks waskularyzacji i przepływu VFI. Uwagę zwraca brak istotności markera CA125 w takim układzie zmienności.

Podsumowując, w literaturze przedmiotu istnieje potrzeba określenia skutecznych metod diagnostycznych dla raka jajnika, zwłaszcza biorąc pod uwagę brak markerów o wysokiej czułości i swoistości do badań przesiewowych. W badaniach nad biomarkerami CA125 jest jednym z najczęściej badanych markerów w diagnostyce raka jajnika. Wiele badań potwierdza, że podwyższone poziomy CA125 są związane z nowotworem jajnika, ale również marker ten może występować w innych warunkach, co ogranicza jego specyficzność. W przypadku HE4 liczne badania potwierdzają jego obiecujące zastosowanie jako biomarkera

pomocniczego w diagnostyce raka jajnika, zwłaszcza w różnicowaniu między nowotworami łagodnymi a złośliwymi [84].

Wyniki zrealizowanej analizy biomarkerów w kontekście diagnostyki raka jajnika zapewniają wartościowe informacje, które mogą stanowić fundament dla dalszych badań nad rozwojem skutecznych narzędzi diagnostycznych i prognostycznych. Kombinacja markerów, uwzględniająca zarówno CA125, HE4, jak i inne potencjalne markery, może stanowić klucz do bardziej precyzyjnej diagnostyki i personalizacji terapii w przypadku raka jajnika. Uzyskane wyniki sugerują także, że mikrokrażenie guza, oceniane przez indeks waskularyzacji VI i indeks waskularyzacji i przepływu VFI, może stanowić ważny element diagnostyki raka jajnika. Analiza indeksu waskularyzacji VI i indeksu waskularyzacji i przepływu VFI może dostarczyć cennych informacji dotyczących mikrokrażenia guza. Integracja tych wyników może stanowić podstawę dla dalszych badań nad rozwojem precyzyjnych narzędzi diagnostycznych i prognostycznych w raku jajnika.

Przeprowadzone badania doktorskie, że istnieje ogromne pole do dalszych badań w celu rozwinięcia i doskonalenia tych metod, co może przyczynić się do znacznego postępu w dziedzinie diagnostyki i leczenia raka jajnika. Wprowadzenie nowoczesnych technologii, takich jak sztuczna inteligencja (AI), do analizy obrazów diagnostycznych oraz algorytmy uczenia maszynowego, stanowią kolejny obszar badań, mający na celu zwiększenie dokładności diagnostyki i prognozowania raka jajnika [109].

Wszystkie te obszary badań współgrają z podejściem przyjętym w mojej pracy, która ma na celu rozwój bardziej precyzyjnych i skutecznych metod diagnostycznych raka jajnika.

Problem podjęty w rozprawie jest bardzo istotnym zagadnieniem w obszarze ginekologii onkologicznej. Rozróżnienie pomiędzy łagodnymi, a złośliwymi guzami przydatków ma ogromne znaczenie zarówno w kontekście wyboru optymalnej formy leczenia, ale także z punktu widzenia prognozy oraz redukcji poziomu niepokoju u kobiet dotkniętych procesem chorobowym. Szybkość rozpoznania nowotworu decyduje o jakości życia pacjentek i definiuje szanse na wieloletnie przeżycie.

WNIOSKI

1. Na podstawie przytoczonych wyników badań stwierdzono wyższą wartość wskaźnika CA125 oraz wskaźnika HE4 u pacjentek z nowotworem złośliwym niż w grupie pacjentek z nowotworem łagodnym. Zrealizowane analizy statystyczne sugerują możliwość przewidywania złośliwości guzów jajnika na podstawie wyżej wymienionych wskaźników.
2. Wartości surwiwiny i mezoteliny nie okazały się być pomocne w diagnostyce guzów jajnika.
3. Zrealizowane analizy wskazują na zróżnicowanie wartości indeksów waskularyzacji (VI) i indeksów waskularyzacji i przepływu (VFI) pomiędzy badanymi grupami pacjentek w grupie z nowotworem złośliwym i w grupie z nowotworem łagodnym. W obu przypadkach pacjentki z nowotworem złośliwym charakteryzują się większą wartością wskaźników. Na podstawie wzrostu wartości indeksu waskularyzacji oraz indeksu waskularyzacji i przepływu można przewidywać złośliwość guza jajnika.
4. Analiza dotycząca zależności pomiędzy stężeniami oznaczanych markerów laboratoryjnych, a parametrami ultrasonograficznymi wykazała, że im wyższa wartość wskaźników CA125 i HE4, tym wyższa wartość parametrów ultrasonograficznych – indeksu waskularyzacji (VI), indeksu przepływu (FI) oraz indeksu waskularyzacji i przepływu (VFI). Wskazuje to na możliwość predykcji złośliwości guza z jednoczasowym wykorzystaniem wymienionych wskaźników.
5. Na podstawie zrealizowanych analiz można wyciągnąć wniosek, że im starsza pacjentka, tym wyższa wartość markerów HE4 oraz wyższe wartości indeksów waskularyzacji (VI) oraz waskularyzacji i przepływu (VFI).
6. Wraz ze wzrostem wskaźnika RMI wzrasta wartość CA125, HE4, VI, FI, VFI oraz objętość guza.

STRESZCZENIE

Rak jajnika jest jedną z przyczyn największej śmiertelności wśród nowotworów narządu rodniczego na świecie. Przy braku objawów we wczesnym etapie choroby rozpoznawany jest zwykle w wysokim zaawansowaniu. Rozwiązań poszukuje się w wyselekcjonowaniu idealnego biomarkera laboratoryjnego, metod obrazowania lub ich połączenia służących poprawie możliwości diagnostycznych, a celem nadrzędnym jest wcześniejsze wykrywanie choroby i tym samym zwiększenie przeżywalności kobiet.

Cele badania: Celem pracy była analiza znaczenia parametrów ultrasonograficznych: indeksu waskularyzacji (VI), indeksu przepływu (FI), indeksu waskularyzacji i przepływu, objętości guza oraz markerów biochemicznych: CA125, HE4, Surwiwiny i Mezeteliny oraz czynników, takich jak wiek, wzrost, masa ciała, BMI, RMI, *Simple Rules* IOTA w diagnostyce guzów jajnika oraz oceny ich znaczenia dla prawdopodobieństwa złośliwości guza.

Metoda: Badaniem objęta została grupa 68 pacjentek leczonych, a następnie operowanych w Klinice Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej Szpitala Uniwersyteckiego nr 2 im. dr. Jana Biziela w Bydgoszczy. U każdej pacjentki oceniono wartości markerów biochemicznych: CA125, HE4, Mezeteliny i Surwiwiny oraz wykonano USG przezpochwowe głowicą objętościową, co pozwoliło ocenić objętość guza, indeks waskularyzacji (VI), indeks przepływu (FI), indeks waskularyzacji i przepływu, *Simple Rules* IOTA oraz obliczono wartość wskaźnika RMI. Wszystkie pacjentki zostały zoperowane. Uzyskany materiał przeanalizowano histopatologicznie.

Wyniki: W zrealizowanym badaniu wykazano różnice w zakresie markerów biochemicznych CA125, HE4, a także w parametrach ultrasonograficznych- indeksu waskularyzacji i indeksu waskularyzacji i przepływu w grupach pacjentek z nowotworem złośliwym i łagodnym. Wskazano także na pewne zależności dotyczące ocenianych markerów biochemicznych oraz wieku, wzrostu, masy ciała, BMI, RMI w badanej grupie pacjentek.

Wnioski: Na podstawie wartości markerów biochemicznych CA125 i HE4 oraz wartości indeksu waskularyzacji (VI) i indeksu waskularyzacji oraz przepływu (VFI) można przewidywać złośliwość guza jajnika. Badanie potwierdziło także możliwość prognozy złośliwości guza na podstawie wskaźnika RMI oraz *Simple Rules* IOTA.

SUMMARY

Ovarian cancer is one of the leading causes of mortality among gynecological cancers worldwide. Due to the lack of symptoms in the early stages of the disease, it is usually diagnosed at an advanced stage. Solutions are sought in selecting the ideal laboratory biomarker, imaging methods, or their combination to improve diagnostic capabilities, with the primary goal being earlier detection of the disease and thus increasing the survival rate of women.

Study Objectives: The aim of the study was to analyze the significance of ultrasound parameters: vascularization index (VI), flow index (FI), vascularization and flow index, tumor volume, and biochemical markers: CA125, HE4, Survivin, and Mesothelin, as well as factors such as age, height, body weight, BMI, RMI, *Simple Rules* IOTA in the diagnosis of ovarian tumors and to assess their significance for the probability of tumor malignancy.

Methods: The study included a group of 68 patients treated and subsequently operated on at the Clinic of Obstetrics, Women's Diseases, and Gynecological Oncology of Dr. Jan Bizieli University Hospital No. 2 in Bydgoszcz. For each patient, the values of biochemical markers: CA125, HE4, Mesothelin, and Survivin were assessed, and transvaginal ultrasound with a volumetric probe was performed to evaluate tumor volume, vascularization index (VI), flow index (FI), vascularization and flow index (VFI), *Simple Rules* IOTA, and the RMI value was calculated. All patients underwent surgery. The obtained material was analyzed histopathologically.

Results: The study showed differences in CA125 and HE4 levels, as well as in the vascularization index and vascularization and flow index between patients with malignant and benign tumors. Certain correlations between the evaluated biochemical markers and age, height, body weight, BMI, and RMI were also identified in the studied group of patients.

Conclusions: Based on the values of biochemical markers CA125 and HE4, as well as the values of the vascularization index (VI) and vascularization and flow index (VFI), the malignancy of an ovarian tumor can be predicted. The study also confirmed the possibility of predicting tumor malignancy based on the RMI index and *Simple Rules* IOTA.

SPIIS TABEL

TABELA 1. <i>PODZIAŁ GUZÓW JAJNIKA WG WHO</i>	12
TABELA 2. <i>MODELE ULTRASONOGRAFICZNE IOTA SIMPLE RULES</i>	34
TABELA 3. <i>OTRZYMANE WYNIKI BADAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH</i>	36
TABELA 4. DEFINICJA WSKAŹNIKÓW PROGNOSTYCZNYCH	38
TABELA 5. CHARAKTERYSTYKA PODSTAWOWA BADANYCH GRUP: GRUPA 1 (NOWOTWÓR ŁAGODNY) I GRUPA 2 (NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY) POD WZGLĘDEM WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI, STRONY CIAŁA Z GUZEM JAJNIKA ORAZ STATUSU POMENOPAUZALNEGO	40
TABELA 6. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA BADANYCH GRUP: GRUPA 1 (NOWOTWÓR ŁAGODNY), GRUPA 2 (NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY) POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH	43
TABELA 7. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA BADANYCH GRUP: GRUPA 1 (NOWOTWÓR ŁAGODNY), GRUPA 2 (NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY) POD WZGLĘDEM PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH.....	45
TABELA 8. ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM OKREŚLONYCH MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH,	47
TABELA 9. ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, A PARAMETRAMI ULTRASONOGRAFICZNYMI GUZA W GRUPIE PACJENTEK Z NOWOTWOREM ŁAGODNYM.....	48
TABELA 10. ANALIZA ZALEŻNOŚCI POMIĘDZY STĘŻENIEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH,.....	48
TABELA 11. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH, PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH ORAZ WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI, RMI W GRUPIE WSZYSTKICH PACJENTEK Z NOWOTWOREM ŁAGODNYM I ZŁOŚLIWYM.....	49
TABELA 12. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH I PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH ORAZ WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI, RMI W GRUPIE WSZYSTKICH PACJENTEK Z NOWOTWOREM ŁAGODNYM	50
TABELA 13. ANALIZA ZALEŻNOŚCI MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH I ULTRASONOGRAFICZNYCH ORAZ WIEKU, WZROSTU, MASY CIAŁA, BMI, RMI W GRUPIE WSZYSTKICH PACJENTEK Z NOWOTWOREM ZŁOŚLIWYM....	51
TABELA 14. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA BADANYCH GRUP: GRUPA 1 (NOWOTWÓR ŁAGODNY) I GRUPA 2 (NOWOTWÓR ZŁOŚLIWY) POD WZGLĘDEM RISK MALIGNANCY INDEX (RMI) I SIMPLE RULES IOTA ...	52
TABELA 15. ANALIZA CZUŁOŚCI I SWOISTOŚCI WYKRYCIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO PRZY POMOCY WYBRANYCH TESTÓW WRAZ Z KORELACJĄ Z BADANIEM HISTOPATOLOGICZNYM DLA GRUPY BADANEJ.....	56
TABELA 16. ANALIZA KRZYWYCH ROC MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH	58
TABELA 17. ANALIZA KRZYWYCH ROC MARKERÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH	60

TABELA 18. PREDYKCJA WYSTĄPIENIA NOWOTWORU ZŁOŚLIWEGO- ANALIZA REGRESJI LOGISTYCZNEJ JEDNOCZYNNIKOWA I WIELOCZYNNIKOWA.....	62
TABELA 19. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPIE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH	63
TABELA 20. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPIE NOWOTWORÓW ŁAGODNYCH POD WZGLĘDEM MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH	64
TABELA 21. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPIE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH POD WZGLĘDEM PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH.....	65
TABELA 22. CHARAKTERYSTYKA PORÓWNAWCZA ROZPOZNAŃ HISTOPATOLOGICZNYCH W GRUPIE NOWOTWORÓW ŁAGODNYCH POD WZGLĘDEM PARAMETRÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH.....	66
TABELA 23. POWTARZALNOŚĆ WYNIKÓW DLA INDEKSU WASKULARYZACJI (VI) ORAZ OBJĘTOŚCI GUZA JAJNIKA (V)	67

SPIS RYCIN

RYCINA 1. KOMPUTEROWA ANALIZA WSKAŹNIKÓW POMIARU PRZEPŁYWU KRWI WYZNACZONYCH W TECHNICIE 3D WRAZ Z HISTOGRAMEM.....	32
--	----

SPIS WYKRESÓW

WYKRES 1. ILOŚCIOWY ROZKŁAD CECHY B I M SIMPLE RULES IOTA W CAŁEJ GRUPIE BADANYCH PACJENTEK ...	53
WYKRES 2. ILOŚCIOWY ROZKŁAD CECHY B SIMPLE RULES IOTA W GRUPIE NOWOTWORÓW ŁAGODNYCH.....	54
WYKRES 3. ILOŚCIOWY ROZKŁAD CECHY M SIMPLE RULES IOTA W GRUPIE NOWOTWORÓW ZŁOŚLIWYCH	55
WYKRES 4. KRZYWE ROC MARKERÓW BIOCHEMICZNYCH	59
WYKRES 5. KRZYWE ROC MARKERÓW ULTRASONOGRAFICZNYCH.....	61

PIŚMIENNICTWO

1. Badgwell D, Bast RC. Early detection of ovarian cancer. *Dis Markers*. 2007;23(5–6):397–410.
2. Kujawa KA, Lisowska KM. Rak jajnika – od biologii do kliniki. *Postępy Hig Med Dośw*. 2 grudnia 2015; 69:1275–90.
3. Jacobs IJ, Menon U. Progress and challenges in screening for early detection of ovarian cancer. *Mol Cell Proteomics MCP*. kwiecień 2004;3(4):355–66.
4. Bast RC, Lu Z, Han CY, Lu KH, Anderson KS, Drescher CW, i in. Biomarkers and Strategies for Early Detection of Ovarian Cancer. *Cancer Epidemiol Biomark Prev Publ Am Assoc Cancer Res Cosponsored Am Soc Prev Oncol*. grudzień 2020;29(12):2504–12.
5. Raporty | Krajowy Rejestr Nowotworów [Internet]. [cytowane 30 czerwiec 2024]. Dostępne na: <http://onkologia.org.pl/pl/raporty>
6. Sopik V, Iqbal J, Rosen B, Narod SA. Why have ovarian cancer mortality rates declined? Part I. Incidence. *Gynecol Oncol*. wrzesień 2015;138(3):741–9.
7. Kisielewski R, Tołwińska A, Mazurek A, Laudański P. Inflammation and ovarian cancer-current views. *Ginekol Pol*. kwiecień 2013;84(4):293–7.
8. Ries LA. Ovarian cancer. Survival and treatment differences by age. *Cancer*. 15 styczeń 1993;71(2 Suppl):524–9.
9. Ruf P, Kluge M, Jäger M, Burges A, Volovat C, Heiss MM, i in. Pharmacokinetics, immunogenicity and bioactivity of the therapeutic antibody catumaxomab intraperitoneally administered to cancer patients. *Br J Clin Pharmacol*. czerwiec 2010;69(6):617–25.
10. Lisio MA, Fu L, Goyeneche A, Gao Z hua, Telleria C. High-Grade Serous Ovarian Cancer: Basic Sciences, Clinical and Therapeutic Standpoints. *Int J Mol Sci*. styczeń 2019;20(4):952.
11. Parkash V, Aisagbonhi O, Riddle N, Siddon A, Panse G, Fadare O. Recent Advances in the Classification of Gynecological Tract Tumors: Updates From the 5th Edition of the World Health Organization “Blue Book”. *Arch Pathol Lab Med* [Internet]. 3 styczeń 2023 [cytowane 25 wrzesień 2023]; Dostępne na: <https://doi.org/10.5858/arpa.2022-0166-RA>
12. Bręborowicz J, Bręborowicz D, Markowska J. *Patologia nowotworów jajnika wywodzących się z nabłonka pokrywającego i z podścieliska*. Wrocław: Onkologia Ginekologiczna, Wydawnictwo Medyczne Urban&Partner; 2002. 771–781 s.
13. Rosen DG, Yang G, Liu G, Mercado-Urbe I, Chang B, Xiao X (Sherry), i in. Ovarian cancer:

- pathology, biology, and disease models. *Front Biosci J Virtual Libr.* 1 styczeń 2009;14:2089–102.
14. Enakpene CA, Omigbodun AO, Goecke TW, Odukogbe AT, Beckmann MW. Preoperative evaluation and triage of women with suspicious adnexal masses using risk of malignancy index. *J Obstet Gynaecol Res.* luty 2009;35(1):131–8.
15. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet Lond Engl.* 7 czerwiec 1958;1(7032):1188–95.
16. Kossoff G, Garrett WJ, Radovanovich G. Grey scale echography in obstetrics and gynaecology. *Australas Radiol.* marzec 1974;18(1):62–111.
17. FitzGerald DE, Drumm JE. Non-invasive measurement of human fetal circulation using ultrasound: a new method. *Br Med J.* 3 grudzień 1977;2(6100):1450–1.
18. Über das farbige Licht der Doppelsterne und einiger anderer Gestirne des Himmels – Wikisource [Internet]. [cytowane 26 luty 2024]. Dostępne na: https://de.wikisource.org/wiki/%C3%9Cber_das_farbige_Licht_der_Doppelsterne_und_einiger_anderer_Gestirne_des_Himmels
19. https://www.creatis.insa-lyon.fr/~cachard/master_is/Ultrasound_history.pdf [Internet]. [cytowane 27 marzec 2024]. Dostępne na: https://www.creatis.insa-lyon.fr/~cachard/master_is/Ultrasound_history.pdf
20. Dubiel M, Hammid A, Breborowicz A, Pietryga M, Sladkevicius P, Olofsson PA, i in. Flow index evaluation of 3-D volume flow images: an in vivo and in vitro study. *Ultrasound Med Biol.* maj 2006;32(5):665–71.
21. Dubiel M. Ultrasonografia dopplerowska w ocenie układu krążenia płodu w ciąży powikłanej nadciśnieniem tętniczym indukowanym ciążą. *Klin Perinat Ginek.* 2000;3–152.
22. Dubiel M, Breborowicz GH, Ropacka M, Pietryga M, Maulik D, Gudmundsson S. Computer analysis of three-dimensional power angiography images of foetal cerebral, lung and placental circulation in normal and high-risk pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* marzec 2005;31(3):321–7.
23. Hamid A, Bręborowicz A, Dubiel M, Pietryga M, Ropacka M, Gudmundsson S. Próba oceny przepływu krwi przez tętnice maciczne za pomocą trójwymiarowej angiografii dopplerowskiej w ciąży o przebiegu prawidłowym. *Ultrason Ginekol Położ.* 2006;32–5.
24. Chaoui R, Kalache KD. Three-dimensional power Doppler ultrasound of the fetal great vessels. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* maj

2001;17(5):455–6.

25. Dubiel M, Hamid A, Breborowicz A, Pietryga M, Sladkevicius P, Olofsson PA, i in. OP09.03: The 3D volume flow index is not an expression of volume blood flow. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006;28(4):472–472.
26. Abbas AM, Sheha AM, Salem MN, Altraigey A. Three-dimensional power Doppler ultrasonography in evaluation of adnexal masses. *Middle East Fertil Soc J*. 1 grudzień 2017;22(4):241–5.
27. Pairleitner H, Steiner H, Hasenoehrl G, Staudach A. Three-dimensional power Doppler sonography: imaging and quantifying blood flow and vascularization. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. sierpień 1999;14(2):139–43.
28. Raine-Fenning NJ, Nordin NM, Ramnarine KV, Campbell BK, Clewes JS, Perkins A, i in. Determining the relationship between three-dimensional power Doppler data and true blood flow characteristics: an in-vitro flow phantom experiment. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. wrzesień 2008;32(4):540–50.
29. Alcázar JL, Prka M. Evaluation of two different methods for vascular sampling by three-dimensional power Doppler angiography in solid and cystic-solid adnexal masses. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. marzec 2009;33(3):349–54.
30. Candido Dos Reis FJ, Moreira de Andrade J, Bighetti S. CA 125 and vascular endothelial growth factor in the differential diagnosis of epithelial ovarian tumors. *Gynecol Obstet Invest*. 2002;54(3):132–6.
31. Alcázar JL, Mercé LT, García Manero M. Three-dimensional power Doppler vascular sampling: a new method for predicting ovarian cancer in vascularized complex adnexal masses. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. maj 2005;24(5):689–96.
32. Jokubkiene L, Sladkevicius P, Valentin L. Does three-dimensional power Doppler ultrasound help in discrimination between benign and malignant ovarian masses? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. luty 2007;29(2):215–25.
33. Kudla MJ, Alcázar JL. Does sphere volume affect the performance of three-dimensional power Doppler virtual vascular sampling for predicting malignancy in vascularized solid or cystic-solid adnexal masses? *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. maj 2010;35(5):602–8.
34. Sayasneh A, Wynants L, Preisler J, Kaijser J, Johnson S, Stalder C, i in. Multicentre external validation of IOTA prediction models and RMI by operators with varied training. *Br J*

Cancer. 25 czerwiec 2013;108(12):2448–54.

35. Sahu SA, Shrivastava D. A Comprehensive Review of Screening Methods for Ovarian Masses: Towards Earlier Detection. *Cureus*. listopad 2023;15(11):e48534.
36. Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, HE4, RMI and ROMA, a review. *J Ovarian Res* [Internet]. 2019 [cytowane 3 październik 2023];12. Dostępne na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6436208/>
37. Timmerman D, Testa AC, Bourne T, Ameye L, Jurkovic D, Van Holsbeke C, i in. Simple ultrasound-based rules for the diagnosis of ovarian cancer. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. czerwiec 2008;31(6):681–90.
38. Matsas A, Stefanoudakis D, Troupis T, Kontzoglou K, Eleftheriades M, Christopoulos P, i in. Tumor Markers and Their Diagnostic Significance in Ovarian Cancer. *Life Basel Switz*. 5 sierpień 2023;13(8):1689.
39. Agnieszka Soborczyk, Andrzej Deptała. Markery nowotworowe w praktyce klinicznej. *Chor Serca Naczyń* 2007. 2007;4(4):184–9.
40. Tkaczuk-Włach J, Sobstyl M, Jakiel G. Biochemical markers for screening of ovarian cancer. *Menopausal Rev*. 2013; 5:442–5.
41. Markowska J. Czynniki prognostyczne w raku jajnika. Wrocław: (red):*Ginekologia Onkologiczna* Urban & Partner;; 2006. 847–855 s.
42. Normanno N, Apostolides K, Lorenzo F, Beer P, Henderson R, Biankin A, i in. Cancer Biomarkers in the era of precision oncology: Addressing the needs of patients and health systems. *Semin Cancer Biol*. 1 sierpień 2021;84.
43. Bast RC, Klug TL, St John E, Jenison E, Niloff JM, Lazarus H, i in. A radioimmunoassay using a monoclonal antibody to monitor the course of epithelial ovarian cancer. *N Engl J Med*. 13 październik 1983;309(15):883–7.
44. Bast RC, Feeney M, Lazarus H, Nadler LM, Colvin RB, Knapp RC. Reactivity of a monoclonal antibody with human ovarian carcinoma. *J Clin Invest*. listopad 1981;68(5):1331–7.
45. Kui Wong N, Easton RL, Panico M, Sutton-Smith M, Morrison JC, Lattanzio FA, i in. Characterization of the oligosaccharides associated with the human ovarian tumor marker CA125. *J Biol Chem*. 1 sierpień 2003;278(31):28619–34.
46. Patankar MS, Jing Y, Morrison JC, Belisle JA, Lattanzio FA, Deng Y, i in. Potent

- suppression of natural killer cell response mediated by the ovarian tumor marker CA125. *Gynecol Oncol.* grudzień 2005;99(3):704–13.
47. Seelenmeyer C, Wegehangel S, Lechner J, Nickel W. The cancer antigen CA125 represents a novel counter receptor for galectin-1. *J Cell Sci.* 1 kwiecień 2003;116(Pt 7):1305–18.
 48. Gaetje R, Winnekendonk DW, Scharl A, Kaufmann M. Ovarian cancer antigen CA 125 enhances the invasiveness of the endometriotic cell line EEC 145. *J Soc Gynecol Investig.* 1999;6(5):278–81.
 49. Rump A, Morikawa Y, Tanaka M, Minami S, Umesaki N, Takeuchi M, i in. Binding of ovarian cancer antigen CA125/MUC16 to mesothelin mediates cell adhesion. *J Biol Chem.* 5 marzec 2004;279(10):9190–8.
 50. Rodriguez GC, Haisley C, Hurteau J, Moser TL, Whitaker R, Bast RC, i in. Regulation of invasion of epithelial ovarian cancer by transforming growth factor-beta. *Gynecol Oncol.* luty 2001;80(2):245–53.
 51. Buamah P. Benign conditions associated with raised serum CA-125 concentration. *J Surg Oncol.* grudzień 2000;75(4):264–5.
 52. Rossing MA, Wicklund KG, Cushing-Haugen KL, Weiss NS. Predictive value of symptoms for early detection of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst.* 24 luty 2010;102(4):222–9.
 53. O'Brien TJ, Beard JB, Underwood LJ, Dennis RA, Santin AD, York L. The CA 125 gene: an extracellular superstructure dominated by repeat sequences. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* 2001;22(6):348–66.
 54. Kirchhoff C, Habben I, Ivell R, Krull N. A major human epididymis-specific cDNA encodes a protein with sequence homology to extracellular proteinase inhibitors. *Biol Reprod.* sierpień 1991;45(2):350–7.
 55. Galgano MT, Hampton GM, Frierson HF. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues. *Mod Pathol Off J U S Can Acad Pathol Inc.* czerwiec 2006;19(6):847–53.
 56. Hellström I, Raycraft J, Hayden-Ledbetter M, Ledbetter JA, Schummer M, McIntosh M, i in. The HE4 (WFDC2) protein is a biomarker for ovarian carcinoma. *Cancer Res.* 1 lipiec 2003;63(13):3695–700.
 57. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, i in. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid

ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 15 marzec 2005;65(6):2162–9.

58. Drapkin R, von Horsten HH, Lin Y, Mok SC, Crum CP, Welch WR, i in. Human epididymis protein 4 (HE4) is a secreted glycoprotein that is overexpressed by serous and endometrioid ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 15 marzec 2005;65(6):2162–9.

59. Moore RG, Brown AK, Miller MC, Skates S, Allard WJ, Verch T, i in. The use of multiple novel tumor biomarkers for the detection of ovarian carcinoma in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* luty 2008;108(2):402–8.

60. Huhtinen K, Suviö P, Hissia J, Junnila J, Huvila J, Kujari H, i in. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer.* 21 kwiecień 2009;100(8):1315–9.

61. Wu L, Dai ZY, Qian YH, Shi Y, Liu FJ, Yang C. Diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) in ovarian carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* wrzesień 2012;22(7):1106–12.

62. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol.* kwiecień 2012;206(4): 349.e1-7.

63. Mobahat M, Narendran A, Riabowol K. Survivin as a Preferential Target for Cancer Therapy. *Int J Mol Sci.* 13 luty 2014;15(2):2494–516.

64. Denel-Bobrowska Marta, Marczak Agnieszka. Rola surwiwiny w diagnostyce i terapii nowotworów ginekologicznych. *Postepy Hig Med Dosw Online.* 8 grudzień 2016;2016.12.08.

65. Chen P, Zhu J, Liu DY, Li HY, Xu N, Hou M. Over-expression of survivin and VEGF in small-cell lung cancer may predict the poorer prognosis. *Med Oncol Northwood Lond Engl.* styczeń 2014;31(1):775.

66. Hassan R, Bera T, Pastan I. Mesothelin: a new target for immunotherapy. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 15 czerwiec 2004;10(12 Pt 1):3937–42.

67. McIntosh MW, Drescher C, Karlan B, Scholler N, Urban N, Hellstrom KE, i in. Combining CA 125 and SMR serum markers for diagnosis and early detection of ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* październik 2004;95(1):9–15.

68. Obulhasim G, Fujii H, Matsumoto T, Yasen M, Abe M, Matsuoka S, i in. Mesothelin gene expression and promoter methylation/hypomethylation in gynecological tumors. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010;31(1):63–71.

69. Badgwell D, Lu Z, Cole L, Fritsche H, Atkinson EN, Somers E, i in. Urinary mesothelin

provides greater sensitivity for early-stage ovarian cancer than serum mesothelin, urinary hCG free beta subunit and urinary hCG beta core fragment. *Gynecol Oncol.* wrzesień 2007;106(3):490–7.

70. Okła K, Surówka J, Frąszczak K, Czerwonka A, Kaławaj K, Wawruszak A, i in. Assessment of the clinicopathological relevance of mesothelin level in plasma, peritoneal fluid, and tumor tissue of epithelial ovarian cancer patients. *Tumour Biol J Int Soc Oncodevelopmental Biol Med.* październik 2018;40(10):1010428318804937.

71. Gubbels JAA, Belisle J, Onda M, Rancourt C, Migneault M, Ho M, i in. Mesothelin-MUC16 binding is a high affinity, N-glycan dependent interaction that facilitates peritoneal metastasis of ovarian tumors. *Mol Cancer.* 26 październik 2006;5(1):50.

72. Anderson GL, McIntosh M, Wu L, Barnett M, Goodman G, Thorpe JD, i in. Assessing lead time of selected ovarian cancer biomarkers: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst.* 6 styczeń 2010;102(1):26–38.

73. Jastrow N, Antonelli E, Robyr R, Irion O, Boulvain M. Inter- and intraobserver variability in sonographic measurement of the lower uterine segment after a previous Cesarean section. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* kwiecień 2006;27(4):420–4.

74. Appendix: Risk of malignancy index (RMI I) | Ovarian cancer: recognition and initial management | Guidance | NICE [Internet]. NICE; 2011 [cytowane 25 luty 2024]. Dostępne na: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/chapter/appendix-risk-of-malignancy-index-rmi-i>

75. Markowska J, Pawałowska M, Grabowski J, Kojs Z. Guzy graniczne jajnika – diagnostyka i leczenie. *Curr Gynecol Oncol* [Internet]. 2010 [cytowane 1 czerwiec 2024];8(3). Dostępne na: <http://www.ginekologia.pl/index.php/wydawnictwa/2010-vol-8-no-3/guzy-graniczne-jajnika-diagnostyka-i-leczenie>

76. Skrzyński W. *Ocena klinicznej przydatności obrazu: czułość, swoistość, krzywe ROC.* 2015 maj 14.

77. Felder M, Kapur A, Gonzalez-Bosquet J, Horibata S, Heintz J, Albrecht R, i in. MUC16 (CA125): tumor biomarker to cancer therapy, a work in progress. *Mol Cancer.* 29 maj 2014; 13:129.

78. Englisz A, Smycz-Kubańska M, Mielczarek-Palacz A. Sensitivity and Specificity of Selected Biomarkers and Their Combinations in the Diagnosis of Ovarian Cancer. *Diagnostics.* styczeń 2024;14(9):949.

79. Yang WL, Lu Z, Bast RC. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer. *Expert Rev Mol Diagn.* czerwiec 2017;17(6):577–91.
80. Maehana T, Kawaguchi R, Nishikawa K, Kawahara N, Yamada Y, Kimura F. Investigating the efficacy of tissue factor pathway inhibitor-2 as a promising prognostic marker for ovarian cancer. *Oncol Lett.* lipiec 2024;28(1):302.
81. Miyagi E, Arakawa N, Sakamaki K, Yokota NR, Yamanaka T, Yamada Y, i in. Validation of tissue factor pathway inhibitor 2 as a specific biomarker for preoperative prediction of clear cell carcinoma of the ovary. *Int J Clin Oncol.* lipiec 2021;26(7):1336–44.
82. Zhang W, Tang H, Jia Q, Chen J, Zhu G. The Value of CA125 and CA19-9 in the Diagnosis of Stage III and IV Endometriosis. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 21 luty 2024;51(2):45.
83. Nebgen DR, Lu KH, Bast RC. Novel Approaches to Ovarian Cancer Screening. *Curr Oncol Rep.* 26 lipiec 2019;21(8):75.
84. Zhang M, Cheng S, Jin Y, Zhao Y, Wang Y. Roles of CA125 in diagnosis, prediction, and oncogenesis of ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* kwiecień 2021;1875(2):188503.
85. Chudecka-Głaz A, Strojna A, Michalczyk K, Wieder-Huszlă S, Safranow K, Skwirczyńska E, i in. Evaluation of He4 Use in the Diagnosis of Ovarian Cancer: First and Second Recurrence, and an Analysis of HE4 Concentration during Second- and Third-Line Chemotherapy. *Diagnostics.* 26 styczeń 2023;13(3):452.
86. Qing X, Liu L, Mao X. A Clinical Diagnostic Value Analysis of Serum CA125, CA199, and HE4 in Women with Early Ovarian Cancer: Systematic Review and Meta-Analysis. *Comput Math Methods Med.* 2022; 2022:9339325.
87. Anastasi E, Farina A, Granato T, Colaiacovo F, Pucci B, Tartaglione S, i in. Recent Insight about HE4 Role in Ovarian Cancer Oncogenesis. *Int J Mol Sci.* styczeń 2023;24(13):10479.
88. Rowsell-Turner RB, Singh RK, Urh A, Yano N, Kim KK, Khazan N, i in. HE4 Overexpression by Ovarian Cancer Promotes a Suppressive Tumor Immune Microenvironment and Enhanced Tumor and Macrophage PD-L1 Expression. *J Immunol Baltim Md 1950.* 15 maj 2021;206(10):2478–88.
89. Giordano G, Ferioli E, Tafuni A. The Role of Mesothelin Expression in Serous Ovarian Carcinoma: Impacts on Diagnosis, Prognosis, and Therapeutic Targets. *Cancers.* 3 maj 2022;14(9):2283.
90. Klotz DM, Link T, Wimberger P, Kuhlmann JD. A predictive and prognostic model for

- surgical outcome and prognosis in ovarian cancer computed by clinico-pathological and serological parameters (CA125, HE4, mesothelin). *Clin Chem Lab Med*. 26 luty 2024;62(3):530–9.
91. Hilliard TS, Kowalski B, Iwamoto K, Agadi EA, Liu Y, Yang J, i in. Host Mesothelin Expression Increases Ovarian Cancer Metastasis in the Peritoneal Microenvironment. *Int J Mol Sci*. 18 listopad 2021;22(22):12443.
 92. Kudla MJ, Timor-Tritsch IE, Hope JM, Monteagudo A, Popielek D, Monda S, i in. Spherical tissue sampling in 3-dimensional power Doppler angiography: a new approach for evaluation of ovarian tumors. *J Ultrasound Med Off J Am Inst Ultrasound Med*. marzec 2008;27(3):425–33.
 93. Sohn C, Weskott HP. The sensitivity of new color systems in blood-flow diagnosis. The maximum entropy method and angio-color-comparative in vitro flow measurements to determine sensitivity. *Surg Endosc*. październik 1997;11(10):1040–4.
 94. Raine-Fenning NJ, Campbell BK, Clewes JS, Kendall NR, Johnson IR. The interobserver reliability of three-dimensional power Doppler data acquisition within the female pelvis. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. maj 2004;23(5):501–8.
 95. Wu MH, Tang HH, Hsu CC, Wang ST, Huang KE. The role of three-dimensional ultrasonographic images in ovarian measurement. *Fertil Steril*. czerwiec 1998;69(6):1152–5.
 96. Perni SC, Chervenak FA, Kalish RB, Magherini-Rothe S, Predanic M, Streltsoff J, i in. Intraobserver and interobserver reproducibility of fetal biometry. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2004;24(6):654–8.
 97. Welsh A. The questionable value of VOCAL indices of perfusion. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol*. lipiec 2010;36(1):126–7; author reply 127–128.
 98. Koo TK, Li MY. A Guideline of Selecting and Reporting Intraclass Correlation Coefficients for Reliability Research. *J Chiropr Med*. czerwiec 2016;15(2):155–63.
 99. Järvelä IY, Sladkevicius P, Tekay AH, Campbell S, Nargund G. Intraobserver and interobserver variability of ovarian volume, grayscale and color flow indices obtained using transvaginal three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(3):277–82.
 100. Kudla MJ, Zikan M, Fischerova D, Stolecki M, Alcazar JL. 4D Doppler Ultrasound in High Grade Serous Ovarian Cancer Vascularity Evaluation-Preliminary Study. *Diagn Basel Switz*. 24

marzec 2021;11(4):582.

101. Wang J, Zhu M, Zhou X, Wang T, Zhang J. Changes in tumor markers, coagulation function and serum VEGF in patients with ovarian cancer and benign ovarian disease. *J BUON Off J Balk Union Oncol.* 2020;25(5):2287–92.
102. Bodelon C, Pfeiffer RM, Buys SS, Black A, Sherman ME. Analysis of Serial Ovarian Volume Measurements and Incidence of Ovarian Cancer: Implications for Pathogenesis. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 12 wrzesień 2014;106(10):dju262.
103. Nelson TR, Pretorius DH. Three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Med Biol.* listopad 1998;24(9):1243–70.
104. Bäuml M, Gallant D, Druckmann R, Kuhn W. Ultrasound screening of ovarian cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 17 wrzesień 2019;41(3).
105. Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, DiSilvestro P, Miller MC, Allard WJ, i in. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass. *Gynecol Oncol.* styczeń 2009;112(1):40–6.
106. Dang Thi Minh N, Nguyen Van T, Duong Duc H, Nguyen Tuan M, Duong Thi Tra G, Do Tuan D, i in. IOTA simple rules: An efficient tool for evaluation of ovarian tumors by non-experienced but trained examiners - A prospective study. *Heliyon.* 30 styczeń 2024;10(2): e24262.
107. Alcázar JL, Pascual MÁ, Olartecoechea B, Graupera B, Aubá M, Ajossa S, i in. IOTA simple rules for discriminating between benign and malignant adnexal masses: prospective external validation. *Ultrasound Obstet Gynecol Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* październik 2013;42(4):467–71.
108. 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 Off J Int Soc Ultrasound Obstet Gynecol.* listopad 2014;44(5):503–14.
109. Hatamikia S, Nougaret S, Panico C, Avesani G, Nero C, Boldrini L, i in. Ovarian cancer beyond imaging: integration of AI and multiomics biomarkers. *Eur Radiol Exp.* 13 wrzesień 2023; 7:50.

ZGODA KOMISJI BIOETYCZNEJ

Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu
Collegium Medicum im L. Rydygiera w Bydgoszczy
KOMISJA BIOETYCZNA

Ul. M. Skłodowskiej-Curie 9, 85-094 Bydgoszcz, tel.(052) 585-35-63, fax.(052) 585-38-11

KB 343/2020

Bydgoszcz, 23.06.2020 r.

Działając na podstawie art.29 ustawy z dnia 5 grudnia 1996 roku o zawodzie lekarza (Dz.U. z 1997 r. Nr 28 poz. 152 (wraz z późniejszymi zmianami), rozporządzenia Ministra Zdrowia i Opieki Społecznej z dnia 11 maja 1999 r. w sprawie szczegółowych zasad powoływania i finansowania oraz trybu działania komisji bioetycznych (Dz.U. Nr 47 poz.480) oraz Zarządzenia Nr 21 Rektora UMK z dnia 4 marca 2009 r. z późn. zm. w sprawie powołania oraz zasad działania Komisji Bioetycznej Uniwersytetu Mikołaja Kopernika w Toruniu przy Collegium Medicum im Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy oraz zgodnie z zasadami zawartymi w ICH – GCP

Komisja Bioetyczna przy UMK w Toruniu, Collegium Medicum w Bydgoszczy

(skład podano w załączeniu), na posiedzeniu w dniu **23.06.2020 r.** przeanalizowała wniosek, który złożył kierownik badania:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel

Katedra Położnictwa, Chorób Kobietych i Ginekologii Onkologicznej
Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

z zespołem w składzie

- **prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel, lek. med. Wiesława Chmielewska, dr hab. n. med. Małgorzata Walentowicz-Sadlecka, lek. med. Małgorzata Głogiewicz, prof. dr hab. Kornelia Kędziora-Kornatowska, prof. Artur Czekierdowski, prof. Povilas Sladkievicius,**

w sprawie badania:

„Ocena wybranych parametrów ultrasonograficznych oraz markerów biochemicznych u pacjentek leczonych operacyjnie z powodu guzów jajnika.”

Po zapoznaniu się ze złożonym wnioskiem i w wyniku przeprowadzonej dyskusji oraz głosowania tajnego Komisja podjęła

Uchwałę o pozytywnym zaopiniowaniu wniosku

w sprawie przeprowadzenia badań, w zakresie określonym we wniosku pod warunkiem:

- poinformowania na piśmie uczestników badania o celu oraz zakresie badań i uzyskania od każdego z nich osobnej, pisemnej, świadomej zgody na udział w badaniu, zgodnie z obowiązującymi przepisami, datowanej najpóźniej na moment rozpoczęcia badania a nie wcześniej niż data uzyskania z Komisji Bioetycznej pozytywnej opinii o badaniu ;
- zachowania tajemnicy wszystkich danych, w tym danych osobowych uczestników badania, umożliwiających ich identyfikację w ewentualnych publikacjach
- zapewnienia, że osoby uczestniczące w eksperymencie badawczym nie są ubezwłasnowolnione, nie są żołnierzami służby zasadniczej, nie są osobami pozbawionymi wolności, nie pozostają w zależności służbowej, dydaktycznej lub innej z prowadzącym badanie;
- sugerujemy uzyskanie podpisu uczestnika badania pod informacją o badaniu, lub sporządzenie formularza informacji i świadomej zgody na udział w badaniu w ramach jednego dokumentu.

Jednocześnie informujemy, iż „Zgoda na udział w badaniu” winna zawierać m.in.: imię i nazwisko badanej osoby; adres zamieszkania lub PESEL lub nr historii choroby pacjenta (I.ks.gł. Oddziału/Poradni) oraz datę i

podpis badanej osoby, a także klauzule, że uczestnik badania wyraża zgodę na przetwarzanie danych osobowych dotyczących realizacji tematu badawczego, zgodnie z obowiązującym prawem (RODO).

Kierownik badania zobowiązany jest do przechowywania wszystkich dokumentów dotyczących badania przez okres dwadzieścia lat.

Zgoda obowiązuje od daty podjęcia uchwały (23.06.2020 r.) do końca 2024 r.

Wydana opinia dotyczy tylko rozpatrywanego wniosku z uwzględnieniem przedstawionego projektu; każda zmiana i modyfikacja wymaga uzyskania odrębnej opinii. Wnioskodawca zobowiązany jest do informowania o wszelkich poprawkach, które mogłyby mieć wpływ na opinię Komisji oraz poinformowania o zakończeniu badania.

Od niniejszej uchwały podmiot zamierzający przeprowadzić eksperyment medyczny, kierownik zakładu opieki zdrowotnej, w której eksperyment medyczny ma być przeprowadzony, mogą wnieść odwołanie do Odwoławczej Komisji Bioetycznej przy Ministrze Zdrowia, za pośrednictwem Komisji Bioetycznej przy Collegium Medicum im. L. Rydygiera w Bydgoszczy, w terminie 14 dni od daty otrzymania niniejszej Uchwały.

Prof. dr hab. med. Karol Śliwka

Przewodniczący Komisji Bioetycznej

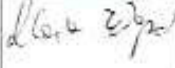
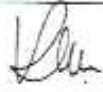
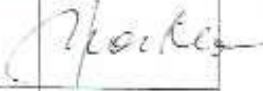
Otrzymuje:

prof. dr hab. n. med. Mariusz Dubiel

Katedra Położnictwa, Chorób Kobiety i Ginekologii Onkologicznej

Szpital Uniwersytecki nr 2 w Bydgoszczy

Lista obecności
na posiedzeniu Komisji Bioetycznej
w dniu 23.06.2020 r.

Lp.	Imię i nazwisko	Funkcja/ Specjalizacja	Podpis
1.	Prof. dr hab. med. Karol Śliwka	Przewodniczący <i>medycyna sądowa</i>	
2.	Mgr prawa Joanna Połetek-Zygas	Z - ca przewodniczącego <i>prawnicza</i>	
3.	Prof. dr hab. med. Mieczysława Czerwionka-Szaflarska	<i>pediatria, alergologia i gastroenterologia dziecięca</i>	
4.	Prof. dr hab. med. Anna Balcar-Boroń	<i>pediatria, nefrologia</i>	
5.	Prof. dr hab. med. Marek Grabiec	<i>ginekologia, ginekologia onkologiczna</i>	
6.	Prof. dr hab. med. Zbigniew Włodarczyk	<i>chirurgia ogólna, transplantologia kliniczna</i>	
7.	Dr hab. n. med. Katarzyna Pawlik-Osińska, prof. UMK	<i>organizacja ochrony zdrowia, otolaryngologia</i>	
8.	Dr hab. n. med. Maria Kłopotka, prof. UMK	<i>choroby wewnętrzne, gastroenterologia</i>	
9.	Ks. dr hab. Wojciech Szukalski, prof. UAM	<i>duchowny</i>	
10.	Dr n. med. Radosława Staszak-Kowalska	<i>pediatria, choroby płuc</i>	
11.	Mgr prawa Patrycja Brzezicka	<i>prawnicza</i>	
12.	Mgr farm. Aleksandra Adamczyk	<i>farmaceutka</i>	
13.	Mgr Lidia Iwińska-Tarczykowska	<i>pielęgniarska</i>	