

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Miroslav D. Popović

TOK I ISHOD LIJEČENJA PACIJENTKINJA SA  
ODMAKLIM STADIJUMOM MALIGNOG  
TUMORA JAJNIKA U REPUBLICI SRPSKOJ

Doktorska teza

Beograd , 2017. godine

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF MEDICINE

Miroslav D. Popović

COURSE AND OUTCOME OF TREATMENT OF  
PATIENTS WITH ADVANCED STAGE OF  
OVARIAN CANCER IN THE REPUBLIC OF SRPSKA

Doctoral dissertation

Belgrade , 2017

MENTOR: **Prof. dr sci. med. Mladenko Vasiljević**, ginekolog i akušer, redovni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu

ČLANOVI KOMISIJE:

1. **Prof. dr sci. med. Živko Perišić ginekolog i akušer**, ginekolog i akušer, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
2. **Prof.dr.sc. Tatjana Pekmezović**, epidemiolog, vanredni profesor na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu
3. **Doc. dr Branka Čančarević - Đajić**, ginekolog i akušer, docent na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Banjoj Luci.

## SAŽETAK

**Uvod:** Karcinom ovarijuma čini 5% svih zloćudnih tumora kod žena i ima najvišu stopu smrtnosti od svih ginekoloških maligniteta. Dugoročno preživljavanje kod ovih pacijentkinja razočaravajuće je nisko i iznosi, i pored svih terapijskih mjera, ukupno gledano, manje od 50% za 5 godina. Cilj ove disertacije jeste ispitivanje faktora koji utiču na tok i ishod liječenja pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom malignog tumora jajnika.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Banjaluka, od 1. januara 2009. do 31. decembra 2015. godine. Studijom su obuhvaćene sve pacijentkinje kod kojih je postoperativno patohistološki potvrđen maligni tumor jajnika u periodu istraživanja. Za svaku pacijentkinju sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika ispitano je preživljavanje u mjesecima i u odnosu na uobičajene tačke presjeka u onkologiji, tj. od 1 godine, 3 godine i 5 godina. Pored toga, evaluirani su i svi faktori analizirani preoperativno i postoperativno koji bi mogli uticati na stopu preživljavanja pacijentkinja sa odmaklim stadijumima karcinoma ovarijuma. S obzirom na to da je studija dijelom prospektivna (od 2013. do 2015. godine), a dijelom retrospektivna (od 2009. do 2012. godine), sve pacijentkinje su praćene bar godinu dana, a neke do punih pet godina od operacije. Za statističku obradu korišćena je metoda deskriptivne statistike, Kolmogorov–Smirnov Z-test, Fridmanov parametarska ANOVA, Kruskal–Valisova neparametarska ANOVA,  $\chi^2$  test, Fišerov T-test, Pirsonova parametarska i Spirmanova neparametarska korelacija, Enter metod binarne logističke regresije, Kaplan–Majerova analiza preživljavanja i primijenjena je Koksova regresiona analiza preživljavanja.

**Rezultati:** Studija je obuhvatila 163 pacijentkinje sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika. U proseku je do smrtnog ishoda kod ispitivanih pacijentkinja dolazilo za oko 29 mjeseci nakon operativnog liječenja. Na kraju prve postoperativne godine bilo je više živih pacijentkinja od onih koje su preminule. S druge strane, na kraju treće i pete godine znatno više pacijentkinja je preminulo zbog posljedica karcinoma jajnika. FIGO stadijum u negativnoj je korelaciji sa preživljavanjem pacijentkinja, kako ukupno tako i

po godinama. Tip operacije je, takođe, u negativnoj korelaciji sa ukupnim preživljavanjem, mjerenim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 1 godine i 5 godina. Ukupno preživljavanje u mjesecima je bilo pozitivno povezano sa mjesecima do reoperacije. FIGO stadijum je bio pozitivno povezan i sa tipom operacije i brojem primijenjenih hemioterapijskih ciklusa. Rezultati ove studije ukazuju na parametre koji se mogu koristiti za predikciju jednogodišnjeg preživljavanja u vidu značajnog modela prikazanog sljedećom jednačinom:  $PREŽIVLJAVANJE\ 3\ GODINE = 2,791 - 1,486 \times ASCITES - 0,840 \times BILATERALNOST$ . Značajne jednačine predikcije preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma dobijene su kada su testirani zajednički uticaji tumorskih markera, ultrazvučnih parametara i njihovih međusobnih odnosa kroz indekse i/ili algoritme za petogodišnje, trogodišnje, kao i jednogodišnje preživljavanje. Rezultati ove studije poređeni su sa rezultatima dostupnim u literaturi, kao i sa rezultatima radova drugih autora, te je data odgovarajuća diskusija, na osnovu čega su izvedeni odgovarajući zaključci.

**Zaključak:** Veći je stepen preživljavanja pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom ovarijuma sa adekvatnom citoredukcijom na operaciji, nižim FIGO stadijumom tumora i postoperativnom primjenom hemioterapije. Zaukupno petogodišnje preživljavanje najbitniji prediktori dužeg preživljavanja su niži FIGO stadijum tumora, adekvatan BMI (u referentnom opsegu za normalnu uhranjenost) i postoperativna primjena hemioterapije.

**Ključne riječi:** karcinom jajnika, napredni stadijum, kliničko-patološki faktori, preživljavanje

**Naučna oblast:** medicina

**Uža naučna oblast:** ginekologija i akušerstvo, onkologija

## ABSTRACT

**Introduction:** Ovarian cancer makes 5% of all cancers in women and has the highest mortality rate of all gynecologic malignancies. Long-term survival in these patients is disappointingly low and is, despite all the therapeutic measures, smaller than 50% in five years. The aim of this dissertation is examining the factors that influence the course and outcome of treatment of patients with advanced stage of malignant ovarian tumors.

**Materials and Methods:** The study was conducted at the Clinic of Gynecology and Obstetrics of the Clinical Center of Banja Luka, from 1<sup>st</sup> January 2009 to 31<sup>st</sup> December 2015. The study included all the patients with postoperatively histopathologically confirmed malignant ovarian tumor in the period of the research. The survival of each patient with advanced stage of ovarian cancer in months and with respect to the common points of intersection in oncology, i.e. 1 year, 3 years and 5 years, was tested. In addition, all the factors analyzed preoperatively and postoperatively, that could affect the survival rate of patients with advanced stages of ovarian cancer, were evaluated. Considering that the study is partly prospective (from 2013 to 2015), and partly retrospective (from 2009 to 2012), all patients were followed up for at least a year, and some up to five years of operation. For the statistical analysis we used the descriptive statistics method, the Kolmogorov-Smirnov test, Friedman parametric ANOVA, Kruskal-Wallis non-parametric ANOVA,  $\chi^2$  test, Fisher's T-test, Pearson parametric and Spearman non-parametric correlation, binary logistic regression, Kaplan-Mayer survival analysis and Cox regression for survival analysis.

**Results:** The study included 163 patients with advanced stage of ovarian cancer. On average, the fatal outcome in the studied patients would come for about 29 months after the surgical treatment. At the end of the first postoperative year, there were more patients who survived than those who didn't. On the other hand, at the end of the third and fifth year, significantly more patients died of ovarian cancer. FIGO stage is negatively correlated with survival of patients, in total and per year. Type of operation is also negatively correlated with overall survival in months and the survival of 1 year and 5 years. Overall survival in months was positively correlated with months to

reoperation. FIGO stage was positively correlated with the type of surgery and the number of chemotherapy cycles. These results show the parameters that can be used to predict the one-year survival in the form of a significant model shown in the following equation: 3 YEARS OF SURVIVAL = 2.791 to 1.486 x ASCITES - 0,840 x bilaterality. Significant equations of prediction of the survival of patients with ovarian cancer, were obtained when common influences of tumor markers, ultrasonic parameters and their relationships through the indexes and / or algorithms for a five-year, three-year and one-year survival were tested. Results of this study were compared with the available results in the literature, as well as with the results of other authors, and there was an adequate discussion, on the basis of which appropriate conclusions were derived.

**Conclusion:** There is a greater degree of survival of patients with advanced ovarian cancer with adequate cytoreductive surgery, lower FIGO stage of tumor and postoperative chemotherapy. For a total of five years of survival, the most important predictors of longer survival are the lower FIGO stage of tumor, the adequate BMI and the postoperative chemotherapy.

**Key words:** ovarian cancer, advanced stage, clinical-pathological factors, survival

**Scientific field:** Medicine

**Narrow scientific field:** gynecology and obstetrics, oncology

## SADRŽAJ

1. UVOD.....	1
1.1. Anatomija, histologija i embriologija ovarijuma.....	2
1.2. Epidemiologija.....	6
1.3. Etiologija i faktori rizika.....	8
1.4. Patohistologija i klasifikacija.....	10
1.5. Klinički stadijumi (FIGO i TNM klasifikacija).....	17
1.6. Patogeneza.....	21
1.7. Klinička slika i dijagnostika karcinoma ovarijuma.....	23
1.8. Liječenje.....	27
1.8.1. Liječenje uznapredovalog ovarijalnog karcinoma.....	27
1.8.2. Citoreduktivna hirurgija.....	28
1.8.3. Radikalna i supraradikalna hirurgija.....	28
1.8.4. Liječenje ovarijalnog karcinoma ranog stadijuma bolesti.....	30
1.8.5. Operacije drugog pogleda – <i>second look</i> .....	32
1.8.6. Liječenje borderlinetumora.....	33
1.8.7. Hemioterapija karcinoma jajnika.....	33
1.8.8. Terapija recidiva.....	36
1.8.9. Intraperitonealna hemioterapija–HIPEC.....	37
1.8.10. Radioterapija karcinoma jajnika.....	38
1.8.11. Imunoterapija karcinoma ovarijuma.....	40
1.8.12. Hormonska terapija karcinoma jajnika.....	40
1.9. Prognoza i preživljavanje.....	42
1.10. Recidivi.....	43
1.11. Praćenje.....	43
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	44
3. METOD ISTRAŽIVANJA.....	46
3.1. Tip studije, mjesto i vrijeme istraživanja.....	47
3.2. Epidemiološki i anamnestički podaci, laboratorijska ispitivanja.....	47
3.3. Preoperativne kliničke procedure i testovi.....	47
3.4. Vrsta i radikalnost operativnog liječenja.....	48



3.5. Postoperativna klinička i laboratorijska ispitivanja.....	48
3.6. Prikupljanje podataka, preživljavanje, praćenje.....	49
3.7. Statistička analiza.....	50
4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA.....	53
4.1. Deskriptivni parametri ispitivanih pacijentkinja.....	54
4.2. Ultrazvučna sonografija i serumski markeri.....	57
4.3. Preživljavanje.....	59
4.3.1. Preoperativni parametri i preživljavanje.....	64
4.3.2. Terapijski pristup i preživljavanje.....	69
4.3.3. Postoperativni parametri i preživljavanje.....	71
4.3.4. Prediktori preživljavanja.....	78
4.3.5. Funkcije preživljavanja.....	80
5. DISKUSIJA.....	109
6. ZAKLJUČCI.....	120
7. LITERATURA.....	123

# **1. UVOD**

---

### 1.1. Anatomija, histologija i embriologija ovarijuma

Jajnici (*ovarijumi*) parni su organi koji oblikom podsjećaju na badem, sivkastobjeličaste su boje i neravnih površina. Prosječna dužina jajnika iznosi oko 3–4 cm, širina 1–2 cm, debljina 0,5–1,5 cm i težina 6–7 grama. Manja asimetrija koja se vidi smatra se normalnom pojavom. Desni jajnik je obično nešto veći od lijevog i nešto je niže postavljen. U preovulatornom periodu veličina jajnika se skoro udvostručuje. Jajnici su smješteni u ovarijalnim jamama (*fosa ovaricae*), predstavljenim manjim impresijama na unutrašnjem zapornom mišiću (*musculus obrotorius internus*). Jamice su sa gornje strane omeđene spoljnim ilijačnim krvnim sudovima (*v. et a. iliaca interna*), sa donje strane ureterima, a sprijeda obliterated pupčanom arterijom (*a. umbilicalis obliterans*). Prednja ivica jajnika je tanka i prava, a kraćom duplikaturom zadnjeg lista širokih veza (*mesoovarium*) povezanaje sa ovim strukturama. Zadnja ivica je konveksna, deblja je od prednje ivice i potpuno slobodna. Strana okrenuta prema ovarijalnoj jami smatra se spoljašnjom, karličnom (*facies lateralis s. pelvica*), dok se strana okrenuta materici smatra unutrašnjom stranom (*facies medialis s. uterina*). Dijelovi jajnika koji se nalaze na krajevima uzdužne ose čine polove ovarijuma. Pol koji je u neposrednoj blizini lijevka jajovoda i za koji je vezana *Ričardovafimbrija* nazvan je gornjim, tubarnim polom (*extremitas tubaria ovarii*), dok je suprotni pol, okrenut materici, označen kao materični ili donji pol jajnika (*extremitas uterine ovarii*). Donji pol jajnika je pričvršćen za matericu pomoću materično-jajničke veze (*lig. ovarii proprium*). Ova spojnica je kratka fibromišićna vrpca koja se pripaja ispod i unutar pripoja jajovoda u rogu materice. Gornji, više okrugli, pol jajnika je pomoću takozvane viseće veze (*lig. suspensorium ovarii s. infundibulopelvicum*) povezan s parijetalnim peritoneumom, visoko iznad granice male i velike karlice. Spojnicu, u suštini, čini gornja ivica širokih materičnih veza, zbog čega je naziv karlično-lijevkasta spojnica (*lig. infundibulopelvicum*) sinonim za *lig. suspensorium ovarii*, kojije mnogo češće u upotrebi. (1) Arterije jajnika polaze iz abdominalne aorte, neposredno ispod bubrežnih arterija (*aa. renalis*). Desna neposredno poslije izlaska prelazi preko donje šuplje vene (*v. cava inferior*) i donjeg dijela abdominalnog uretera, neposredno duž uretera sa njegove spoljne strane i preko prednje strane *m. psoasa majora* subperitonealno silazi

sve do granicevelike i male karlice. Lijeva arterija jajnika neposredno po izlasku iz aorte prelazi preko lijevog uretera, kao i desna, i silazi do pomenute granice. Sa ovog mjesta ovarijalne arterije skreću sada unutra, prelaze preko račve zajedničkih bedreniharterija (*aa. iliace comunis*) i ispred uretera pod veomaoštrim uglom prelaze u *ligg. infundibulopelvicum*. Duž ovih veza arterije jajnika ulaze u široke veze i daljeka gornjem polu jajnika dijele se u dvije grane. Jedna, deblja, takozvana jajnička grana, kroz mezoovarijum dospijeva do hilusa jajnika i daje grane za ovarijum, nastavljajući dalje ka donjem polu jajnika, odnosno ka materici. Druga, tanja, ide ispod i paralelno sa tubom uterinom, skoro do samog roga. Ova takozvana tubarna grana (*ramus tubarius arterie uterine*) vaskularizuje tubu. Obje grane duž jajnika i tube stvaraju jednu vrstu arkade, dabi se, potom, u donjem dijelu spojile sa terminalnim granama arterije uterine (*a. uterina*). Venski sistem jajnika, a i ostalih organa male karlice, pripada sistemu donje šuplje vene (*v. cave inferior*). Najveći dio venske cirkulacijese obavlja preko jajničkih vena (*vv. ovaricae*), koje prate istoimene arterije. Limfna mreža jajnika spaja se sa limfnom mrežom iz gornjeg dijela materice i drenira se u ilijakalne i periaortalne limfne žlijezde.

Ovarijumi su organi koji predstavljajuizvor zrele jajne ćelije, koji produkuju steroidne hormone, pripremaju endometrijum za koncepciju i održavaju trudnoću ako dođe do fertilizacije. Na površini ovarijuma se nalazi epitel koji je u kontinuitetu sa peritoneumskim mezotelom, mada se od njega razlikuje. Zove se *germinativniepitel*, što je pogrešan naziv, jer ove ćelije nisu izvor gameta. Ispod epitela nalazi se bazalna membrana, *tunica albuginea*, vezivni omotač koji odvaja površne ćelije od ostalog tkiva u zreлом ovarijumu. Ovarijum se sastoji od hilusa, medule i korteksa. Hilus ovarijuma je put kojim krvni i limfni sudovi, kao i nervi, ulaze u ovarijum i izlaze iz njega. Pored krvnih i limfnih sudova, hilus i medula takođe sadrže ostatke embrionalnog Volfvog kanala i grupice hilusnih ćelija. Ostaci Volfvog kanala, zajedno sa okolnim stromalnim ćelijama, konstituišu *rete ovarii*, dio ovarijuma koji je analogan sa *rete testisa*. Hilusne ćelije su histološki slične Lajdigovim ćelijama testisa. Medula ovarijuma se sastoji od rastresitog vezivnog tkiva sa krvnim i limfnim sudovima i nervnim vlaknima. Takođe, sadrži i stromalne ćelije identične onim koje se nalaze u korteksu. Korteks ovarijuma ima dvije glavne komponente: *stromu i parenhim*. Ovarijalna stroma ima tri glavne funkcije: predstavlja mehaničku potporu ovocitama u razvoju. Diferencira se u omotače

folikula (teku internu i teku eksternu) i produkuje steroidne hormone. Parenhim ovarijuma sastoji se od folikula u različitim fazama sazrijevanja (folikulogeneza) i žutog tijela. Folikuli ovarijuma su avaskularne strukture i funkcionalne jedinice ovarijuma. Sastoje se od ovocita okruženih folikulskim ćelijama. Rast i razvoj folikula je progresivan i odvija se u više faza: primordijalni, primarni, sekundarni i tercijarni folikul. Sve faze razvoja regulisane su sekrecijom gonadotropina.

Jajna ćelija potiče od malog broja primordijalnih germinativnih ćelija koje se formiraju ekstragonadalno i ekstraembrionalno, a prepoznatljive su po svojoj veličini, morfološkim karakteristikama i citohemijskom bojenju na alkalnu fosfatazu. Ove ćelije su endodermalnog porijekla i diferenciraju se krajem treće nedjelje embrionalnog razvoja u zidu žumančane kese, a zatim oko 32. dana počinju pasivno da migriraju između epitelnih ćelija zadnjeg crijeva, a potom aktivno, ameboidnim pokretima, duž dorzalnog mezenterijuma do začetka ovarijuma. U toku migracije primordijalne germinativne ćelije se ubrzano i intenzivno množavaju mitozom. Krajem 4. i početkom 5. nedjelje primordijalne germinativne ćelije dopijevaju do začetka gonada i uz potporne ćelije porijekla celomskog epitela konstituišu kortikalni dio budućeg jajnika. Pošto dopijaju u ovarijum, od primordijalnih germinativnih ćelija nastaju ovogonije. Ovogonije su ćelije karakteristične morfologije koje sadrže diploidan broj hromozoma. Međusobno su povezane citoplazmatskim produžecima. Tokom prvog i početkom drugog tromjesečja embriogeneze njihov broj se ubrzano povećava mitotičkim diobama i dostiže maksimum u petom mjesecu fetalnog razvoja, kada njihov broj iznosi 5–7 miliona. U drugom tromjesečju gestacije ovogonije prestaju da se dijele. Neke od njih podliježu degenerativnim promjenama i propadaju, dok se preostale uvjećavaju i transformišu u primarne ovocite. Primarni ovocit ulazi u preleptoten, u toku koga se vrši replikacija DNK. Ova sintetska aktivnost označava definitivnu transformaciju ovogonije u primarni ovocit. Primarni ovocit, stoga, predstavlja diploidnu ćeliju sa 22 autozomna hromozoma, parom polnih hromozoma i količinom od  $4n$  DNK. Prvi primarni ovociti okruženi jednim slojem pljosnatih pregranuloznih ćelija u sastavu primordijalnih folikula mogu se uočiti već u 3. mjesecu u korteksu jajnika, uz još uvijek prisutne ovogonije. Već u 7. mjesecu primordijalni ovociti predstavljaju dominantan razvojni stadijum, a skoro sve preostale ovogonije su podlegle degenerativnim procesima. Primarni ovocit potom ulazi u prvu mejotičku diobu, koja započinje pod uticajem

signala iz *rete ovarii*. Mejoza napreduje do kasnog diplotena, tzv. difuznogdiplotena, i zaustavlja se pod uticajem inhibitora maturacije ovocita koga proizvode granulozne ćelije. Skoro svi primarni ovociti na rođenju se nalaze u ovoj fazimejoze i predstavljaju izvor jajnih ćelija kod seksualno zrelih odraslih osoba. Prva mejotička dioba završava se u vrijeme ovulacije pod uticajem LH hormona i započinje druga, koja se do oplodjenja zaustavlja u metafazi. Po ovulaciji, prodiranje spermatozoida inicira nastavak druge mejotičke diobe, te poslije fertilizacije nastupa odvajanje hromatida i emisija drugog polocita. Prvom mejotičkom diobom nastaje *sekundarni ovocit*, koji ima haploidan broj hromozoma i  $2n$  DNK, dok nakon druge mejotičke diobe nastaje jajna ćelija sa haploidnim brojem hromozoma i  $1n$  DNK. U trenutku rođenja ukupan broj primarnih ovocita u primordijalnim i primarnim folikulima iznosi 700.000–2.000.000. Od tog broja, poslije puberteta, samo oko 400 započinje proces maturacije i rasta, prolazeći kroz niz morfološki definisanih stadijuma do ovulacije i oplodjenja ili atrezije (2). Jajna ćelija dijametra 150  $\mu\text{m}$  predstavlja jednu od najvećih ćelija u ljudskom organizmu. Odlikuje je pravilan, loptast oblik i prisustvo velikog, euhromatričnog, ekscentrično postavljenog jezgra, u kome se uočava jedarce. Rast imaturacija ovocita, pored povećanja dijametra, odlikuju i strukturne promjene svih organela i intenzivna sinteza RNK i transformacija ultrastrukturne organizacije. Takođe, tokom maturacije ovocitajavlja se i jedan ekstracelularni omotač, *zona pellucida*, čije komponente sintetišu ovociti i granulozna ćelije. Zona pelucida je u početku u obliku diskontinuitetnog sloja sastavljenog od finih filamenata uniformne širine i dužine, dok tokom rastapostaje kontinuirani, široki sloj koji kompletno okružuje ovocit. U sastavu potpuno razvijene zone pelucida razlikujemo dva podsloja: spoljašnji, mukopolisaharidni i unutrašnji, glikoproteinski. Rupturom tercijarnog folikula, poslije ovulacije, dolazi do nagomilavanja krvi i formiranja krvnog ugruška u antrume folikula, a od ostatka folikula formira se žuto tijelo, *corpus luteum*, koga čine granulozna ćelije folikula i luteinske ćelije teke interne. Ugrušak u lumenu folikula podliježe progresivnoj organizaciji i fibroziranju. Pod uticajem LH hormona dolazi do diferenciranja granuloznih i *theca interna* ćelija u endokrine ćelije. Granulozne ćelije se više ne dijele, već se znatno uvjećavaju i diferenciraju u granulozna luteinske ćelije, koje luče progesteron, ali i male količine estrogena i hormon relaksin, i imaju sve karakteristike ćelija koje luče steroidne hormone. One čine oko 80% parenhima. Neke od ćelija teke

interne se diferenciraju u teka luteinske ćelije i nastavljaju da sekretuju estrogene kao i prije ovulacije. Međutim, veći broj ćelije teke interne podliježe involuciji, postajući manji, kompaktniji i vretenastiji. Tako formirano žuto tijelo posjeduje centralni dio, kojise sastoji od fibrozirajućeg krvnog ugruška okruženog širokom zonom žućkastih granulosa luteinskih ćelija i manjim brojem malih teka luteinskih ćelija, periferno raspoređenih. Fibrozne septe djelimično odvajaju granulosa luteinske ćelije i grupice teka luteinskih ćelija. Ako dođe do oplodjenja, žuto tijelo nastavlja da se razvija i naziva se *corpus luteum graviditatis*. U protivnom, perzistira oko dvije nedjelje kao *corpus luteum menstruationis*, a zatim involuira u *corpus luteum albicans*. Krajnji rezultat involucije žutog tijela je mala ovoidna struktura relativno acelularnim kolagenim tkivom, koja se zove *corpus albicans*. Ova struktura se smanjuje godinama, ali nikad ne iščezava sasvim. Istovremeno, veliki broj folikula u raznim fazama sazrijevanja podliježe procesu atrezije folikula. Atrezija folikula je jedan oblik programirane ćelijske smrti, apoptoze, tokom koje dolazi do smrti ovocita i folikularnih ćelija i fagocitoze njihovih ostataka. Atrezija se javlja u ovarijumima od fetalnog perioda, perioda djetinjstva, adolescencije, sve do zrelog seksualnog perioda žene. Iako nekoliko miliona ovocita egzistira za vrijeme fetalnog perioda, samo 400 ovocita sazrijeva i oslobađa se ovulacijom kod seksualno zrelih žena, dok kod žena u menopauzi u ovarijumima perzistira samo nekoliko folikula. Pored toga, atrezija se dešava u raznim fazama razvoja folikula, od primordijalnog do zrelog tercijarnog folikula, a najizraženija je u intrauterinom periodu, kada se enormno redukuje broj primarnih ovocita. Prilikom dezintegracije ovocita gube se komunikantni spojevi između ovocita i granulosa ćelija, koji su neophodni za sazrijevanje ovocita, bazalna membrana zadebljava, teka interna hipertrofiše i njene ćelije luče androgene, dok u unutrašnjosti folikula penetrira okolno vezivno tkivo i formira ožiljak *corpus fibrosum* (3,4).

## 1.2. Epidemiologija

Za ovarijum, kao organ, može se reći da je jedinstven po svojoj sposobnosti da proizvede tumor, jer nijedan drugi organ ne daje toliko neoplastičnih formacija. Mada postmenopauzalni ovarijum gubi reproduktivni potencijal, postajući star za svoju osnovnu funkciju, on nikada nije dovoljno star da formira kancer. Maligni tumori ovarijuma dolaze na šesto mjesto, poslije malignih tumora dojke, rektosigmoidnog

kolona, uterusa, pluća i limfoma. Najveći broj slučajeva malignoma jajnika nastaje nakon menopauze, polovina svih slučajeva su pacijentkinje preko 65. godine života. U odnosu na maligne bolesti ginekološkog sistema žene, ovarijalni karcinom, iako po incidenci dolazi na treće mjesto, po mortalitetu zauzima čelnu poziciju. (5) Najveći razlog za to jeste otkrivanje bolesti u odmaklim stadijumima, jer je rana detekcija ovarijalnog karcinoma otežana zbog nespecifičnih simptoma bolesti, kao i nesavršenih metoda otkrivanja bolesti u ranoj fazi. S obzirom na to da ogromnu većinu malignih tumora ovarijuma čine epitelni tumori – karcinomi, ova dva termina ravnopravno se koriste kao sinonimi, kao što je slučaj i u svjetskoj literaturi. Najčešće zastupljen tip među malignim tumorima ovarijuma jesu epitelijalni, tj. karcinomi – oko 90%. Sudeći po autopsijskim nalazima, ovarijalni karcinom je bio ekstremno rijedak u 19. vijeku. (5,6) Od 1900. godine postoji stalan porast broja malignoma ovarijuma, što se dovodi u vezu sa narastajućom industrijalizacijom i urbanizacijom ljudskog društva. Stopa smrtnosti od karcinoma ovarijuma dramatično se povećala od 1930. godine do danas – čak dva i po puta. U toku života, 1–2% žena može očekivati da oboli od ove bolesti. (6) Neujednačene su varijacije u godišnjoj incidenci u pojedinim zemljama: 2–4 od 100.000 žena u zemljama u razvoju, 14–15 od 100.000 žena u pojedinim evropskim zemljama. (6,7) Ona je visoka u Sjevernoj Americi i Sjevernoj Evropi, a niska u Japanu. Takođe, incidenca varira među pojedinim etničkim grupama: učestalost je niska među Japankama, a visoka je među Šveđankama. (7) Američke Indijanke imaju relativno nižu učestalost ovarijalnog karcinoma od ostalih Amerikanki. U Evropi je prisutan sjeverno-južni gradijent, sa najvišom incidencijom u skandinavskim zemljama (13,9–15,3 od 100.000), srednjom incidencijom u Engleskoj, Francuskoj, Švajcarskoj i Njemačkoj (7,8–13,2 od 100.000) i najnižom u zemljama Mediterana (5,4–11,7 od 100.000). (7) Ukupna stopa za Evropu kreće se oko 13,4 od 100.000 žena. Godišnja incidenca ovarijalnog raka u svijetu je 192.400, prevalenca 507.500, a mortalitet 114.100 žena. (6,8) Tendencija porasta obolijevanja može se djelimično objasniti socioekonomskim razvojem, posebno njegovim uticajem na način ishrane (hrana bogata mesom i životinjskim mastima) i kontrolom rađanja. Nuliparitet povećava rizik za nastanak ovarijalnog karcinoma, a progresivno smanjenje incidence je udruženo sa većim brojem porođaja. Incidenca malignih epitelih tumora ovarijuma se povećava sa brojem godina. Najčešće se javlja u šestoj deceniji života. Između 30. i 50. godine porast



ovarijalnog karcinoma je linearnog tipa, a zatim je taj dalji kontinuirani rast praćen nižim gradijentom. (10) Dodatni rizični faktori za obolijevanje od ovarijalnog maligniteta jesu: menopauza, rana menarha prije 12. godine i kasna menopauza nakon 50. godine, prvo dijete nakon 30. godine ili nulipara, supstitucija estrogenima više od 5 godina, stimulacija ovulacije, posebno ako je rezultirala trudnoćom, ishrana bogata mastima i rafiniranim ugljenim hidratima, anamneza raka dojke, genetski faktori – oko 10% slučajeva raka jajnika nastaje zbog nasljedne sklonosti. (11)

### **1.3. Etiologija i faktori rizika**

Na razvoj karcinoma jajnika utiču mnogi faktori, kao što su hereditarni faktori, faktori sredine, način ishrane, pojedini toksični hemijski agensi, iradijacija, virusi, hormonalni faktori, oralni kontraceptivi, prethodne trudnoće itd. Ispitivanja familijarnih i genetskih faktora otkrila su postojanje porodica koje imaju predispoziciju za rak jajnika. (11) Ova sklonost je posljedica mutacija u polnim ćelijama, a gen izazivač raka se prenosi u sljedeću generaciju, čineći određeni tumor nasljednim, formirajući kancerske porodice. Kod njih predispoziciju za ovu bolest prati klasičan način autosomalne dominantne transmisije, sa različitim stepenom penetracije. (12) Ovarijalni karcinom se neće razviti kod svih žena, čak i kad posjeduju nasljedni gen, tako da je najčešći odnos majka–ćerka (49%), a na drugom mjestu po zastupljenosti je povezanost između sestara (38,8%). Pretpostavlja se da je 5–10% karcinoma jajnika nasljedno, a ostalih, 90–95%, nastaje kao rezultat slučajne genetske mutacije. (13,14) Identifikovana su dva odvojena genotipa hereditarnog ovarijalnog kancera, gdje u jednom tipu postoji predispozicija za nastanak karcinoma i dojke i ovarijuma. U etiologiji nasljednog raka jajnika važnu ulogu imaju i geni BRCA 1 i BRCA 2, a u osnovi ovog poremećaja leži njihova mutacija, te neki geni povezani sa nepolipoznim karcinomom kolona. (15) Nasljedne mutacije gena BRCA 1 i BRCA 2 odgovorne su za 50% slučajeva raka jajnika i dojke, a procjenjuje se da rizik žena sa mutacijama ovih gena za obolijevanje od ove bolesti iznosi 17–44%. U poređenju s tim, kumulativni rizik da se kod žene razvije rak jajnika iznosi 2%. (16) Nasljeđe mutantnih alela gena BRCA, koje je praćeno gubitkom ili inaktivacijom *wild-type* alela, rezultira nereguliranim ćelijskim rastom i pojavom maligniteta. Mutacije BRCA su neuobičajene u sporadičnim formama ovarijalnog karcinoma, stoga genetsko ispitivanje BRCA treba razmatrati samo kod

pacijentkinja sa porodičnom anamnezom ovarijalnog karcinoma.(17)Drugi identifikovani genotip hereditarnog ovarijalnog kancera je *Lynchtip II* kancerskog familijarnog sindroma, koji se odlikujenasljednim nepolipoznim kolorektalnim karcinomom, endometrijalnim i ovarijalnim karcinomom. Rizik za familijarni ovarijalni kancer raste sa brojem bolesnih srodnika prvog stepena. Ukoliko je obolio samo jedan od najbližih rođaka, rizik za razvoj ovarijalnogkarcinoma je 2–4 puta veći nego u opštoj populaciji, dok za one sa dva oboljela rođaka ili više njih prvog stepena – šansa za dobijanje ovarijalnog karcinoma iznosi50%.(17,18)

Faktori sredine imaju velikiuticaj na pojavu karcinoma ovarijuma. Utvrđeno je da se karcinom ovarijuma češće javlja kod žena koje žive u visokoindustrijalizovanim zemljama. Kod Jevrejki koje žive u Izraelu iliSAD incidenca je 14,3 od 100.000, dok je kod Jevrejki iz nerazvijenih zemalja Afrike znatno manja.(19)Talk kojise nalazi u raznim vrstama pudera, sapuna i dezodoransa –takođe povećava rizik od karcinoma jajnika. Za azbest je dokazano da prouzrokuje razvoj peritonealnih mezoitelioma, tumora koji je po kliničkim karakteristikama akspanzijasličan ovarijalnom karcinomu.(20) Azbest, u eksperimentalnim uslovima, intraperitonealno injiciran veoma brzo dovodi do atipične hiperplazije jajnika i histološkihpromjena, sličnim ranom karcinomu jajnika. Takođe, pokazalo se da faktori ishraneutiču na nastanak malignih tumora jajnika. Japanke imaju vrlo malu incidencu ovog tumora, oko 3 od 100.000.Međutim, kad se presele u SAD ili neku drugu visoko industrijalizovanu zemlju, incidenca kod njih dostiževrijednosti obolijevanja žena te populacije.(21) Dokazano je da pacijentkinje sa karcinomom jajnika konzumiraju mnogo veće količine životinjske masti, a manje voća i povrća. (22) Kofein i duvan,takođe, znatno povećavaju obolijevanje od ove bolesti. Smatra se da kumulativnibrojan ovulacija tokom života žene predstavlja rizičan faktor za nastanak karcinoma ovarijuma. Ova hipoteza *neprestane ovulacije* zasniva se na pretpostavci da je rizik razvoja karcinoma ovarijuma stalno i ciklično oštećenje i reparacija epitela ovarijuma koje se događa pri svakoj ovulaciji. Ponavljana mitotska aktivnost epitelnih ćelija površine jajnika, za vrijeme svake ovulacije, povećava šansu serijskih genetskih promjena, koje progresivnomijenjaju ćeliju od normalne u malignu. Takvi događaji, u kombinaciji sa sposobnošću ovarijalnih ćelija da stvaraju citokine i faktore rasta, kao i da odgovore na njihov uticaj, mogu djelimično objasniti visoku učestalost ovarijalnog karcinoma, kao i njegovu udruženost

sa ovulacijom. (23) Za trudnoću je dokazano da ima protektivno dejstvo, odnosno da sprečava nastanak karcinoma jajnika. Postoji teorija da ovulacije prouzrokuju kortikalne defekte, čime se omogućava ulaz karcinogenih agenasa. Tako kod nuligravida i kod žena sa malim partitetom postoji veća mogućnost maligniteta zbog neprekidnih ovulacija, bez perioda inhibicije ovulacije trudnoćama. Oralni kontraceptivi djeluju kao i graviditet, odnosno inhibiraju produkciju gonadotropina i ovulaciju, smanjuju incidencu ovarijalnog karcinoma. Izostanak ovulacije za vrijeme trudnoće ili tokom uzimanja kontraceptiva smanjuje rizik od epitelnih malignih tumora jajnika za 30–60%. (24) Zbog nepoznate etiologije, vrlo kompleksne i nedovoljno rasvijetljene patogeneze, na pojavu karcinoma ovarijuma gotovo je nemoguće uticati preventivno. Samo rana dijagnoza kod asimptomatskih žena, kao i savremeni terapijski pristup, pokazali su se efikasnim kod ove teške bolesti. Kod žena koje u bliskoj porodici imaju osobe sa karcinomom jajnika potrebno je svakih 6 mjeseci raditi ispitivanje markera Ca-125 i svake godine pelvičnu ultrasonografiju. Neki autori preporučuju da se kod tih žena uradi preventivna ooforektomija, najkasnije u 35. godini, pošto su formirale svoju porodicu. (25, 26)

#### **1.4. Patohistologija i klasifikacija**

Tumori jajnika nisu homogena grupa, jer se razlikuju histogenetski i histološki, pa se može očekivati i različito kliničko ponašanje, zato je vrlo važno tačno odrediti histološku pripadnost tumora, te uporediti histološku dijagnozu s tumorskim markerima i hormonskim vrijednostima (27). U etiopatogenezi, osim dobi, bitnim se smatraju i nuliparitet, kao i porodična anamneza. Klasifikacija tumora jajnika vrlo je složena, a oko 80% čine dobroćudni tumori, kojise pretežno pojavljuju kod mlađih osoba, u dobi od 20 do 45 godina, dok se zloćudi tumori pretežno pojavljuju kod žena životne dobi između 40 i 65 godina.

Tumori jajnika mogu se klasifikovati na različite načine: a) *po ćelijskom porijeklu* – na kom se temelji nomenklatura; b) *po količini veziva* – odnos veziva prema epitelu; c) *na temelju makroskopskog oblika* – solidne i cistične; d) *po vrsti rasta* – na površini i/ili u stromi jajnika; e) *po biološkom ponašanju* – na dobroćudne, granično zloćudne (borderline) i zloćudne; f) *prema hormonskoj aktivnosti* – na hormonski aktivne i hormonski neaktivne.



**Slika 1. Uznapredovali serozni karcinom jajnika, kliničko-patološkog stadija bolesti IIIc**

Histološka klasifikacija tumora jajnika (28) (SZO 1973)

**1. Epitelno-stromalni tumori pokrovnog epitela**

**A) Serozni tumori:**

*Benigni* (cistadenom, papilarni cistadenom, površinski papilom, adenofibrom, cistadenifibrom);

*Borderline tumori* (cistadenom, papilarni cistadenom, površinski papilom, adenofibrom, cistadenifibrom);

*Maligni* (adenokarcinom, papilarni adenokarcinom, površinski papilarni adenokarcinom, maligni adenofibrom i cistadenofibrom);

**B) Mucinozni tumori:**

*Benigni* (cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

*Borderline tumori* (cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

*Maligni* (adenokarcinom, cistadenokarcinom, adenokarcinofibrom i cistadenokarcinofibrom);

**C) Endometroidni tumori:**

*Benigni* (adenom, cistadenom, adenofibrom i cistadenofibrom);

*Borderline tumori* (adenom, cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

*Maligni* (adenokarcinom, cistadenokarcinom, adenoakantom, adenokarcinofibrom i cistadenokarcinofibrom);

*Epitelno-stromalni* (adenosarkom, mezodermalni Milerovmiješani karcinosarkom, homologni, heterogeni i mješoviti, endometroidni stromalni sarkom);

**D) Paramezonefroidni-svijetloćelijski *Clear cell* tumori:**

*Benigni* (cistadenom, adenofibrom i cistadenofibrom);

*Borderline tumori* (cistadenom, adenofibrom, cistadenofibrom);

*Maligni* (adenokarcinom, cistadenokarcinom, adenokarcinofibrom i cistadenokarcinofibrom);

**E) Tumori prelaznih ćelija** (Brenerov tumor, Brenerov tumor granične zloćudnosti – borderline tumor, maligni Brenerov tumor, karcinom prelaznog epitela – nebrenerov tumor);

**F) Tumor pločastih ćelija;**

**G) Mješoviti epitelni tumori** (benigni, borderline tumori i maligni miješani tumor);

**H) Nediferencirani karcinomi;**

**I) Neklasifikovani karcinomi.**

Tumori jajnika neepitelnog porijekla

**2. Tumorispecijalizovane strome ovarijuma („sex-cord” stromalni tumori)**

**A)** Tumori granulozateka (granuloza ćelijski tumori, juvenilni i adultni, tekomi – fibromi);

**B)** Sertoli-Lejdigovi ćelijski tumori, androblastom:

Dobro diferentovani: tubularni androblastom, tumor Sertolijevih ćelija (pikov tubularni adenom), tumor Sertoli–Lejdigovih ćelija, tumor Lejdigovih ćelija;

Srednje diferentovani: tumor Sertoli–Lejdigovih ćelija, specifični tip;

Slabo diferentovani: tumor Sertoli–Lejdigovih ćelija, sarkomatoidni, specifični tip, retiformni, miješani;

**C)** Tumori stromalnih jajničkih ćelija – *Sex-cord* tumor sa anularnim tubulama;

**D)** Ginandroblastom;

**E)** Neklasifikovani stromalni tumor;

**F)** Steroidno ćelijski tumori.

**3.** Tumori germinativnih ćelija:

Disgerminom, endodermalni sinus tumor (*yolk sac* tumor, tumor žumančane kese), embrionalni karcinom, poliembriom, horiokarcinom, teratomi (nezreli, monodermalni, zreli) karcinoidni tumor, mješoviti tumor germinativnih ćelija;

**4.** Gonadoblastom;

**5.** Tumori spolnih istromalnih ćelija negonadoblastičnog tipa;

**6.** Tumori porijekla *rete ovarii*;

**7.** Tumori iz mezotela;

**8.** Tumori nesigurnog porijekla i miješani tumori;

**9.** Gestacijska trofoblastna bolest;

**10.** Tumori vezivnih tkiva nejedinstvenih za jajnike;

**11.** Zloćudni limfomi i leukemije;

**12.**Tumori koji se ne mogu klasifikovati;

**13.**Metastatski (sekundarni) tumori;

**14.**Tumori slične promjene.

U epitelno-stromalne tumore pokrovnog epitela spada oko 2/3 svih tumora jajnika. Jajnički pokrivni epitel potiče iz celomskog epitela koji oblaže primitivnu trbušnu šupljinu, a njegovom se invaginacijom razvijaju Milerove cijevi, od kojih porijeklo vuku jajovodi, endometrijum i endocerviks. To je i razlog zašto epitel tih novotvorina ima obilježja tube, endometrijuma ili endocerviksa. Takođe, mezotel celoma može metaplazirati u druge vrste epitela, paramezonefroidni ili prelazni epitel. Tom povezanošću tumora jajnika sa celomskim epitelom ili inkluzijskim cistama može se objasniti i nastanak takozvanih ekstraovarijalnih tumora jajnika. S obzirom na sposobnost proliferacije epitela i stvaranja papilarnih izraštaja, epitelno-stromalni tumori jajnika se mogu podijeliti u dobroćudne, atišično-proliferativne borderline tumore i zloćudne invazivne tumore.

*Cistadenomi* su dobroćudni tumori, građeni od ćelija istog porijekla kao i karcinomi, ali imaju smanjenu sposobnost proliferacije i nedostaje im sposobnost invazije i metastaziranja. Ne progrediraju u zloćudne, osim ako nemaju genetsku predispoziciju, kao što je, na primjer, mutacija gena P-53.

*Borderlinetumori* znatno su složeniji od cistadenoma, a imaju i neka obilježja karcinoma. Izražavaju jaču sposobnost proliferacije, a ne pokazuju nekrozu, destruirajuću invaziju strome ni sposobnost metastaziranja. Učestalost ovih tumora iznosi do 15% od svih epitelno-stromalnih tumora jajnika. Da bismo neki tumorsvrstali u ovu grupu, mora ispuniti barem dva kriterijuma od sljedećih: pupanje epitela, višeslojnost epitela, mitička aktivnost, atipija jezgara. Prva dva kriterijuma bitna su u procjeni seroznih, a druga dva u procjeni mucinoznih tumora jajnika. Da bi se tumor svrstao u ovu grupu, opisanim promjenama mora biti pogođeno najmanje 10% pregledanog tumorskog epitela. Najčešće su prisutne serozne ćelije, kao i psamozna tjelesa. Neki od borderline tumora mogu biti popraćen iperitonejskim implantatima, koje se svrstavaju u neinvazivne implantate. Načelno, ne nalazi se jasno izražena invazija

strome, ali se u nekim slučajevima mogu naći mikroskopska žarišta početne invazije, što je bez uticaja na prognozu bolesti u ovim slučajevima.

*Karcinomi* imaju klasična obilježja karcinoma, kao što su anaplazija, invazivnost, sposobnost metastaziranja, kao i prisustvo dezmodoplastične strome. Svi maligni tumori jajnika metastaziraju na istinačin, prije svega kroz trbušnu šupljinu – deskvamacijom tumorskih ćelija i njihovom implantacijom, te preko limfnih i krvnih žila. Metastaze se najčešće javljaju po peritoneumu male karlice i pelvičnih organa, kao i u omentumu, a prateća pojava je peritonealni izliv – ascites, u kojem se citološki mogu dokazati karcinomske ćelije. Borderline tumori kod 1/3 pacijentkinja mogu imati implantate po potrbušnici, kao i pojedine vrste benignih tumora jajnika koji rastu na površini jajnika.

*Serozni tumori jajnika* čine oko 50% epitelno-stromalnih tumora, a u grupi seroznih 50% je benigno, oko 30% maligno, a ostalo su granično zloćudni – borderline tumori. Serozni adenokarcinom može biti različite veličine, u rasponu od malih dimenzija (2–3 cm), pa do izrazito velikih. Ako su cistični, sadrže različito velike papile. Mogu biti i solidni s područjima krvarenja i nekroze. Do 65% se nalaze bilateralno. Serozni adenokarcinom, po pravilu, pokazuje histološku sliku invazije, najčešće i s dezmodoplazijom strome, u kojoj se nalaze različite slike ćelija, a o zrelosti tih ćelija i o njihovoj sposobnosti stvaranja žlijezda zavisi i histološki stepen – gradus tih karcinoma. Ekstraovarijalni serozni tumori nastaju direktno iz peritoneuma, oboljele pacijentkinje su obično žene mlađe od 35 godina, a gotovo u 40% slučajeva ovaj se nalaz nađe pri hirurškom zahvatu iz drugih razloga. Makroskopski izgled je promijenjen i moguće je naći brojne sitne implantate ili velike solidne mase. Pritom, jajnici mogu biti posve uredni ili su im površinski slojevi minimalno zahvaćeni – ne dublje od 5 mm. Histološka slika može sadržati cijeli spektar seroznih tumora kao u jajniku, a od toga zavisi liječenje i prognoza bolesti.

*Mucinozni tumori jajnika* imaju tendenciju stvaranja velikih masa, rjeđisu od seroznih i čine oko 25% svih tumora jajnika, a oko 15% njih je maligno. Uglavnom se pojavljuju kod žena tokom reproduktivne dobi, rjeđisu prije puberteta i u menopauzi. Po makroskopskom izgledu nalikuju naserozne, a uglavnom suglatke i sjajne površine, najčešće multilokularne tvorevine sa šupljinama koje sadrže žućkastu sluz. Benigni su obično bez papila, dok kod borderline i malignih tumora papile mogu biti prisutne.



Nekroza i krvarenje više su odlika malignih tumora, a nalaze se i solidna žarišta. Kod invazivnih mucinoznih tumora razaranje tkiva i polimorfizam ćelija znatno su izraženi. Prisutna je invazija strome, koja je često dezmozoplastična. Za mucinozne tumore posebno je svojstveno da se u istom uzorku mogu naći i benigna, i borderline, i maligna komponenta tumora. Zato je pri pregledu i preuzimanju bitno otvoriti svaku šupljinu, preuzeti svako solidno, nekrotično ili papilarno žarište.

Imucinozni karcinom jajnika širi se po površini peritoneuma, a dio njih je povezan sa sluzavim i viskoznoimperitonealnim izlivom, zbog čega ga zovemo *pseudomyxomaperitonei*. Ako su prisutni obostrani tumori jajnika uz izraženi izliv, velika je vjerovatnoća da je primarno riječ o *mucocelle appendicisu*. Zato je za vrijeme hirurškog zahvata, pa čak i kod onilateralnih ooforektomija, nužno odstraniti i *apendiks*. Ove pseudomiksme peritoneuma treba svrstati u grupu atipično proliferativnih – borderline tumora. Ruptura ovih tumora ni prije hirurškog zahvata, a ni arteficialno tokom hirurškog zahvata, najvjerovatnije nema prognostičko značenje.

*Mucinozni tumori jajnika*, u načelu, imaju povoljniju prognozu od seroznih, a stepen petogodišnjeg preživljavanja se kreće u rasponu od 95% za borderline tumore do 66% za invazivne maligne mucinozne tumore kliničkih stadijuma I.

*Endometroidni tumori jajnika* su žljezdane građe sa cilindričnim epitelom, koji nalikuju na epitel endometrijuma. Ovi tumori čine približno 20% svih malignih tumora jajnika porijekla pokrovnog epitela. Kod 15–30% pacijentkinja endometrijalni karcinom jajnika udružen je sa karcinomom endometrijuma. S obzirom na to da ne pogoršava prognozu, vjerovatnije je da je riječ o istodobnom pojavljivanju karcinoma na oba mjesta nego da je riječ o metastazi. Kod 10–15% oboljelih prisutna je i endometrioza jajnika, iz koje se takođe može razviti endometrijalni karcinom, kao i direktno iz jajničkog pokrovnog epitela. Kao i ostali karcinomi jajnika epitelno-stromalnog porijekla, i endometroidni, iako nešto rjeđe, metastazira po peritoneumu uz popratni ascites, a u kasnijim stadijumima bolesti moguće su limfogene i hematogene metastaze. Endometroidni karcinomi češće su više solidni nego cistični, makroskopskim izgledomne mogu se baš uvijek razlikovati od seroznih karcinoma, kod kojih preovladavaju solidna žarišta. Veomasu česta žarišta nekroze i krvarenja, naročito kod većih tumora, koji mogu dostići veličinu i do 20 cm. Oba jajnika su zahvaćena i do 40%, pa u tim slučajevima

treba misliti i na metastatski, najčešće kolorektalni karcinom. Ukupno preživljavanje za endometroidne karcinome jajnika kreće se 40–50%. Podgrupu endometroidnih tumora čine: *endometroidni stromalni sarkom*, *stromalni sarkom*, *adenosarkom* i *karcinosarkom*, koji može biti homologni ili heterologni. Najčešća heterologna komponenta u jajniku je *hondrosarkom*, dok je u endometriju *rabdomiosarkom*. Od malignih miješanih, najčešći su *adenofibromi*, čiji epitel može imati serotni, mucinozni, endometroidni ili klarocelularni izgled.

*Klarocelularni (paramezonefroidni) adenokarcinom* može se razviti iz pokrovnog epitela, ali i iz žarišta endometrioze. Vrlo su rijetki benigni ili borderline oblici ovih tumora. Iako su učestaliji solidni, mogu biti i cistični, odnosno solidno-cistični. Kod solidnih u histološkoj slici prevladaju tubularne i glandularno papilarne strukture, između kojih je vezivo. Tumorske ćelije tubula i cista imaju „hobnati“ izgled, a u papilarno žljezdanim strukturama prevladavaju ćelije sa nešto obilnijom, svijetlom citoplazmom, koja sadrži glikogen. Zbog toga se i zove tumor svijetlih ćelija, odnosno *carcinoma clarocellulare* ili *clear cell carcinoma*. Ako su tumori ograničeni samo na jajnik, stepen petogodišnjeg preživljavanja je do 50%, a budući da ovi karcinomi imaju veoma agresivnu narav i vrlo brzo se prošire izvan jajnika, petogodišnje preživljavanje u tim slučajevima jeste rijetkost.

*Brenerov tumor* je rijedak fibroepitelni tumor, građen od obilne vezivne strome u koju su uključena žarišta prelaznog epitela. Budući da su maleni tumori, do 2 cm, često su slučajni nalaz. U rijetkim slučajevima mogu doseći promjer do 20 cm. Pretežno su solidni, a mogu biti dijelom i cistični. Kod više od 90% slučajeva tumori pogađaju samo jedan jajnik. Vezivna stroma, histološki, podsjeća na kortikalnu stromu jajnika, a prelazni epitel na epitel urotela. Premda su u najvećem broju slučajeva Brenerovi tumori dobroćudni, u literaturi su opisani i borderline i maligni Brenerovi tumori.

### **1.5. Klinički stadijumi (FIGO i TNM klasifikacija)**

Analize velikog broja karcinoma jajnika potvrdile su anatomsku proširenost bolesti ili stadijum kao najjačeg i nezavisnog prognostičkog pokazatelja. Određivanje stadijuma malignog tumora jajnika utvrđeno je prema kriterijumima Internacionalne federacije za ginekologiju i akušerstvo (FIGO) i sprovodi se na osnovu rezultata dobijenih hirurškom

eksploracijom (29,30). Stadiranje malignog tumora ovarijuma je važan korak u tretmanu ove bolesti, koji na osnovu proširenosti i karakteristika tumora određuje liječenje i prognozu.

Patohistološka dijagnoza čini neophodan sastavni dio stadiranja i predstavlja jedinu sigurnu potvrdu maligne bolesti. Patohistološki nalaz obuhvata histološki tip tumora, stepen njegove ćelijske diferencijacije (G) i nuklearni gradus (NG). FIGO predlaže stadiranje koje se zasniva na kliničkom pregledu i hirurškom ispitivanju, konačnoj patohistološkoj i citološkoj analizi poslije hirurškog zahvata. (31,32,33)

Protokol postupaka tokom operativnog zahvata s ciljem stadiranja maligne bolesti ovarijuma čine: prednja medijalna laparotomija, evakuacija i analiza ascitne tečnosti (ukoliko nema slobodne tečnosti, uzima se ispirak peritonealne šupljine sa 200 ml fiziološkog rastvora sa citološkom analizom ispirka), inspekcija peritonealne šupljine, dijafragme, kapsule i parenhima jetre, mezokolona, mezosigme, mezenterijuma i Duglasovog špaga, biopsija svakog sumnjivog mjesta, duboka biopsija jetre za metastaze u parenhimu jetre (u odsustvu suspektne lezije potrebno je uraditi biopsije naslijepo), dijafragme, parakolično, mezenterijalno, Duglasovog špaga, kapsule jetre, selektivna limfadenektomija, pelvična i paraaortalna, infrakolična omentektomija, apendektomija, biopsija tumorskih lezija, totalna histerektomija sa obostranom adnektomijom, redukcija tumorskog tkiva do lezija promjera najviše 1 cm, procjena rezidualnog tkiva u pogledu mjesta, broja i dijametra lezija. FIGO klasifikacija podrazumijeva četiri stadijuma i najčešće se koristi sistem stadiranja koji je FIGO modifikovao 1998. godine. Sistem stadiranja je prošao nekoliko revizija, a posljednja koja je prihvaćena bila je 2012. godine. Ona se zasniva na hirurškom stadiranju. (34,35)

**Tabela 1. FIGO/TNM klasifikacija**

FIGO	TNM
Primarni tumor se ne može procijeniti	TX
0 Bez primarnog tumora	T0
<b>I Tumor ograničen na jajnik</b>	<b>T 1</b>
IA Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsulajajnika intaktna); bez tumora na površini jajnika; nema malignih ćelija u ascitesu ili peritonealnom ispirku;	T1a
IB Tumor ograničen na oba jajnika (intaktna kapsula); bez tumora na površini jajnika; nema malignih ćelija u ascitesu ili peritonealnom ispirku;	T1b
IC Tumor ograničen na jedan jajnik ili oba jajnika sa nekim od sljedećih karakteristika:	T1c
IC1 Hiruško rasipanje intraabdominalno;	T1c1
IC2 Prsnuće kapsule tumora prije operativnog zahvata;	T1c2
IC3 Maligne ćelije u ascitesu ili peritonealnom ispirku;	T1c3
<b>II Tumor ograničen na jedan jajnik ili obajajnika sa širenjem u malu karlicu</b>	<b>T2</b>
IIA širenje tumora i/ili metastaze u materici i/ili jajovodima:	T2a
IIB širenje tumora na druge organe male karlice;	T2b
IIB1 mikroskopske karlične peritonealne metastaze;	T2b1
IIB2 makroskopske karlične peritonealne metastaze;	T2b2

<p><b>III Tumor zahvata jedan jajnik ili oba jajnika sa citološki ili histološki potvrđenim širenjem izvan male karlice ili u retroperitonealnim limfnim čvorovima</b></p>	<p><b>T3 i/ili N</b></p>
<p>IIIA Metastaze i retroperitonealni limfni čvorovi;</p> <p>IIIA1 Pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi;</p> <p>IIIA1i metastaze &lt;10 mm u najvećem promjeru;</p> <p>IIIA1ii metastaze &gt;10 mm u najvećem promjeru;</p> <p>IIIA2 Mikroskopsko širenje izvan male karlice; peritonealno širenje sa pozitivnim retroperitonealnim limfnim čvorovima ili bez njih;</p> <p>IIIB Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice ≤ 2 cm u najvećem promjeru, sa metastazama ili bez njih u retroperitonealnim limfnim čvorovima;</p> <p>IIIC Makroskopske peritonealne metastaze izvan karlice &gt; 2 cm u najvećem promjeru, sa metastazama ili bez njih u retroperitonealnim limfnim čvorovima;</p>	<p>T3a</p> <p>T3a1</p> <p>T3a1i</p> <p>T3a1ii</p> <p>T3a2</p> <p>T3b</p> <p>T3c i/ili N1</p>
<p><b>IV Udaljene metastaze (isključujući peritonealne metastaze)</b></p>	<p><b>M1</b></p>
<p>IVA Pleuralna efuzija sa pozitivnom citologijom;</p> <p>IVB Metastaze na ekstraabdominalnim organima;</p>	<p>T4a</p> <p>T4b</p>



**Slika 2. Serozni karcinom lijevog jajnika s metastazom u omentum**

### **1.6. Patogeneza**

Epitelni tumori čine 60% svih tumora ovarijuma, a maligni epitelni tumori čak 90% svih malignoma ovarijuma. Potiču iz epitela jajnika, koji je adultni ekvivalent celomskog epitela. Čelije epitela ovarijuma zadržavaju sposobnost diferencijacije u različitim pravcima i mogu se razviti u oblicima sličnim Milerovim ili Volfvim ćelijama: može se stvoriti serozni, mucinozni epitel ili epitel sličan endometriju, kao i prelazni epitel urinarnog trakta. Ako ćelije tumora liče na epitel jajovoda, to su serozni tumori; ako liče na epitel endocerviksa, to su mucinozni tumori; ako liče na epitel endometrija, to su endometroidni tumori; ako liče na prelazni epitel urinarnog trakta, to su Brennerovi tumori. Većina ovarijalnih karcinoma nastaje od ovarijalnog epitela, takozvanog celomskog epitela, koji pokriva površinu ovarijuma. (36) Tumorski razvoj je udružen sa aberantnom, disfunkcionalnom ekspresijom i mutacijom različitih gena. Podriven antitumorski imuni odgovor domaćina može učestvovati u patogenezi ovarijalnog karcinoma.

Epitelni karcinom ovarijuma javlja se bilateralno čak 50% slučajeva, a kod 2/3 dijagnostikovanih tumora postoji metastaza na peritoneumu, jer tumor ima snažnu tendenciju da se širi *per continuitatem* na okolinu, peritonealnim rasijanjem sa razvojem tumorskih implantata i limfogenim širenjem u ilijačne i aortne žlijezde. Udaljene metastaze se obično javljaju u plućima, pleuri i perikardu. Ascites vrlo često prati ovaj

tumor. Stepen petogodišnjeg preživljavanja je manji od 20%, čak i u slučajevima gdje je dijagnostikovao prije ekstraovarijalnog širenja.

Ovarijski karcinom ima veliki metastatski potencijal, koji je uglavnom lokalizovan u okviru peritonealne šupljine, mada može da metastazira i u udaljene organe, a to je obično kasni događaj. Intraperitonealni rast ovarijskih kancerskih ćelija dovodi do stvaranja ascitesa koji sadrži faktore rasta, što povećava dalju proliferaciju karcinoma. To upućuje na mogućnost da ascitna tečnost ima direktnu ulogu u proliferaciji ovarijskih kancerskih ćelija u peritonealnom prostoru. Citokini i faktori rasta igraju ključnu ulogu u razvoju i rastu karcinoma, uključujući i ovarijski karcinom. Tu spadaju: TNF (*tumor necrosis factor*), IL-1, (*interleukin-1*), IL-6 (*Interleukin-6*), M-CSF (*macrophage colony stimulating factor*), EGF beta (*epidermal growth factor beta*). Ovarijske kancerske ćelije imaju receptore za citokine i sposobne su da odgovore fenotipskim promjenama, koje uključuju stimulaciju ili inhibiciju rasta, zavisno od stimulansa. Izmijenjena produkcija faktora rasta i njihovih receptora često se sreću u mnogih malignim tumorima.

Postoji veliki broj dokaza koji pokazuju da biološka agresivnost malignih tumora leži u njihovom genomu. U normalnoj ćeliji protoonkogeni sudjeluju u regulaciji rasta i diferencijaciji ćelije. Aktiviranje protoonkogenih u onkogene, kao ključnog momenta u razvoju tumora, predstavlja paradigmu moderne biologije tumora. Glavna istraživanja su usmjerena na identifikaciju genetskih promjena u malignoj ćeliji i na ulogu proteina, proizvoda izmijenjenih gena, u nastanku karcinoma. Protoonkogeni su visoko konzervisani među različitim organizmima. Čak i veoma udaljeni organizmi, kao što su pojedini sisari i gljivice kvasca, imaju iste protoonkogene, što navodi na zaključak da protoonkogeni imaju ključnu ulogu u proliferaciji i diferencijaciji ćelija.

Nasuprot onkogenima, otkriveno je postojanje i antionkogenih (tumor supresor gena), među kojima je najznačajniji P-53. Lociran je na hromozomu 17p, a mutacije ili gubitak alela gena P-53 sreću se kod velikog broja karcinoma. (37) Otkrićem funkcije gena P-53 postalo je jasno da je značaj tumor supresor gena možda i veći od značaja onkogenih, jer oni inhibišu nekontrolisani rast tumora. Shvatanje molekularnih mehanizama ovarijske karcinogeneze trebalo bi da poboljša dijagnostiku, terapiju, a svakako i prevenciju ovarijskog karcinoma. Smatra se da se karcinomi jajnika mogu razviti na tri načina.

Najočigledniji put progrediranja je benigna epitelna neoplazma razvijena iz serozne inkluzione ciste, koja se pak razvila invaginacijom seroze, a zatim dolazi do maligne transformacije u epitelu benigne ciste. Epitel u seroznoj inkluzionoj cisti može postati maligni bez prethodne benigne faze ili se pak ovarijalne serozne ćelije mogu razviti u epitelni malignitet – *de novo*, bez formiranja serozne inkluzione ciste ili benignog epitelijalnog tumora. Ako se maligni tumori često razvijaju iz benignih cista, trebalo bi da bude moguće identifikovati tumore koji pokazuju prve znakove maligniteta u jednoj esencijalno benignoj cisti. Ipak, ovo je neuobičajen nalaz i samo rijetko se takav nalaz primjeti, a tada se obično radi o endometrijalnom, mucinoznom ili Brennerovom tumoru. Maligne promjene u benignim seroznim cistadenomima se vrlo rijetko sreću. Prema tome, da se ovarijalni karcinomi razvijaju od prethodnih benignih cista, mnogo bi se češće primijetila maligna promjena u benignoj cisti. (38)

Treba razmotriti i druga dva mehanizma morfogeneze ovarijalnog karcinoma. To su maligne transformacije, koje se dešavaju direktno od prethodno formiranih inkluzionih cista ili direktno iz ovarijalne seroze. Nažalost, o ovim mehanizmima ima još manje podataka nego o onim u vezi s malignom transformacijom u benignim cistama. U oba slučaja, bilo da se karcinom razvija direktno iz seroze ili u seroznoj inkluzionoj cisti, povremeno će se kao slučajan nalaz raspoznati vrlo rana faza malignog tumora. Patolozi širom svijeta ispituju veliki broj jajnika žena iz različitih grupa, ali se veoma rijetko nađe saopštenje o „mikroskopskom” karcinomu ovarijuma. Na osnovu ovoga, može se zaključiti da se, uprkos postojanju široko prihvaćenih teorija, raspolaze vrlo malim naučnim podacima koji bi rasvijetlili morfogenezu malignih tumora ovarijuma. (37,38,39)

### **1.7. Klinička slika i dijagnostika karcinoma ovarijuma**

Maligni epitelni tumori jajnika šire se uglavnom implantacijom pojedinih fragmenata tumora po trbušnoj šupljini. To je tzv. *transelomska širenje bolesti*. Implantati se obično pojavljuju po serozi donjeg dijela trbušne šupljine i male karlice, u supseroznom vezivu i u masnom tkivu omentuma, te po serozi dijafragme i Glisonovoj čahuri jetre. Ovi multipli implantati mogu biti odvojeni fragmenti ovarijskog karcinoma, ali se vjeruje da mogu biti odraz autohtone (*in situ*) proliferacije potrbušnice pod uticajem istog



tumorskog agensa koji je uzrokovao i epitelni karcinom jajnika.(40) Limfogene metastaze nađu se u pelvičnim i paraaortalnim limfnim čvorovima. (41)U uznapredovalom IV stadijumu bolesti limfnim transdijafragmalnim putem metastaze ulaze i u pleuralnu šupljinu, te uzrokuju karcinozu pleure i hidrotoraks.To je tzv. lažni Meigsov sindrom (Sy.pseudo Meigs). (42) Hematogenom diseminacijom karcinom se uglavnom širi u jetru i pluća. Ovo se događa u uznapredovalim stadijumima bolesti–III i IV.



**Slika 3. Masivni ascites dijagnostifikovan je klinički, ultrazvučno i kompjutorizovanom tomografijom (CT)  
Abdomen je napete stijenke, visoko iznad ravni grudnog koša**

Mali ovarijalni tumori ne daju simptome i obično su slučajan nalaz pri ginekološkom pregledu. Tek veći tumori daju simptome bolesti, uglavnom nespecifične, koji su posljedica pritiska tumora na okolinu ili uslijed komplikacija bolesti. Kliničke manifestacije karcinoma jajnika su: dispareunija, bol, krvarenje, ascites, hemolitička anemija, hidrotoraks, uvećani limfni čvorovi ingvinalno i subklavikularno, vilirizacija i *facies ovarika*. Simptomi malignih tumora jajnika u početnom stadijumu bolesti u najvećem broju slučajeva protiču neprimjetno, tako da se gubi dragocjeno vrijeme za dijagnozu i terapiju bolesti. Subjektivne tegobe se javljaju već kad je bolest uzela maha ili kad se jave komplikacije. Prvenstveno se javlja bol u donjem dijelu stomaka, uz

osjećaj težine. Bol može da zrači u krsta. Pritisak tumora na mokraćnu bešiku i debelo crijevo daju poremećaje mokrenja i pasaže crijeva, a u slučaju hormonski aktivnih tumora, metroragije, menoragije, amenoreje ili dismenoreje. (43) Hormonski aktivni tumori daju simptome defeminizacije ili vilirizacije, a kod djevojčica mogu izazvati prijevremeni pubertet, a kod žena u menopauzi metroragiju. (44)

U kasnijim stadijumima javlja se ascites, gubitak tjelesne težine, opstipacija i povremeni meteorizam, uz pojačanje ranijih tegoba, da bi u završnom stadijumima bolesti došlo do otežanog disanja zbog pritiska tumora na dijafragmu, otežane cirkulacije iz donjih dijelova tijela, pojave edema, uz težak opšti izgled: pacijentkinja je mršava, sa upalim licem, zemljanom bojom kože, cijanotičnim usnama (*facies ovarica*). (45) Komplikacije malignih tumora jajnika idu ka degenerativnim pojavama nekroze i krvarenja u tumoru, kompresivnim sindromom na crijevima i urinarnom sistemu, sa pojavom ileusa ili hidronefroze uremijom. (46) Ruptura, torzija i uklještenje javljaju se kao destruktivne pojave, uz formiranje fistula ili infekcije, sve do sepse.

Postoji deset znakova na osnovu kojih možemo posumnjati da se radi o karcinomu jajnika: tumor u predjelu jajnika, relativna nepokretnost tumora, iregularnost tumora, dijelom mek, dijelom čvrst tumor, čvornovat tumor, relativna neosjetljivost tumorske mase, povećanje mase tumora, bilateralnost tumora, prisustvo ascitesa i omentalne ploče, prisustvo čvrstih tvorevina u Duglasovom prostoru.

Da bi se sa sigurnošću dijagnostikovao karcinom jajnika, potrebni su: iscrpna anamneza bolesti, fizikalni pregled sa posebnim obraćanjem pažnje na dojke, abdomen, karlicu i natključne jame, ginekološki i rektalni pregled, laboratorijske analize, kompletna krvna slika, pregled urina, tumorski biomarkeri (Ca-125, CEA, beta HCG, AFP, Ca-15,3, Ca-19,9, CEA, Heb4, ROMA indeks, REMI indeks), citološki pregled ponktata abdomena, endoskopska ispitivanja (cistoskopija, kolonoskopija), ultrazvučni pregled – transabdominalni i transvaginalni, CD sonografija, rendgensko ispitivanje (RTG pluća, IVP), CT, NMR, laparoskopija sa biopsijom sumnjivih mjesta. U većini slučajeva tačna dijagnoza karcinoma jajnika može se postaviti detaljnom anamnezom, pažljivim ginekološkim i fizikalnim pregledom, kao i primjenom odgovarajućih dijagnostičkih procedura. (47) Ipak, diferencijalno dijagnostički treba misliti na supserozni miom uterusa, hidrosalpinks, tumor debelog crijeva, divertikulum, ektopičan bubreg u malo

karlici, retroperitonealni tumor i metastatske tumore udaljenih lokalizacija. I pored svih navedenih dijagnostičkih procedura, najčešće je za tačno utvrđivanje prirode tumora jajnika potrebna laparotomija i odgovarajuća hirurška intervencija.

Serumski biljeg Ca-125 trenutno je jedini klinički prihvatljiv serumski marker koji je povišen kod svih vrsta raka jajnika, ali samo kod polovine pacijentkinjau ranoj fazi. (48)

Ovaj antigen nađen je na površini ćelija u više od 80% nemucinoznih epitelnih karcinoma jajnika, kao i u različitim proporcijama u ćelijama tkiva koja nastaju iz *celomskog epitela* embriona. Takođe, nalazimo ga na ćelijama pokrovnog epitela peritoneja, pleure, perikarda, endosalpinksa, endometrija i endocerviksa. Taj antigen nije nađen u jajničnom tkivu. Serumski nivo ovog biljega određuje se pomoću monoklonskih antitijela. Taj biljeg je dovoljno osjetljiv i veomaspecifičan, alinjegove vrijednosti mogu biti povišene u drugim ginekološkim u neginekološkim stanjima i bolestima (menstruacija, pelvična inflamatorna bolest, ciste jajnika, endometrioza, miomi uterusa, adenomioza, ciroza jetre, sistemski lupus, pneumonija, perikarditis itd.). Vrijednostovog markera u ranom otkrivanju epitelnog raka jajnika ograničena je, mada je ovaj marker u postmenopauzi vrlo osjetljiv, tako da skoro svako, pa i najmanje povišenje vrijednosti uok markera ( $< 35$  ij/ml), moramo ozbiljno shvatiti. Marker Ca-125 se koristi i u procjeni učinkovitosti hirurškog i hemioterapijskog liječenja nemucinoznih epitelnih karcinoma jajnika. Uz Ca-125 koristi se marker Ca-19.9, sa manje uspjeha. Naime, povišena vrijednost ovog markera u serumu nađena je samo kod 255 oboljelih od ovarijskog epitelnog karcinoma. (49)

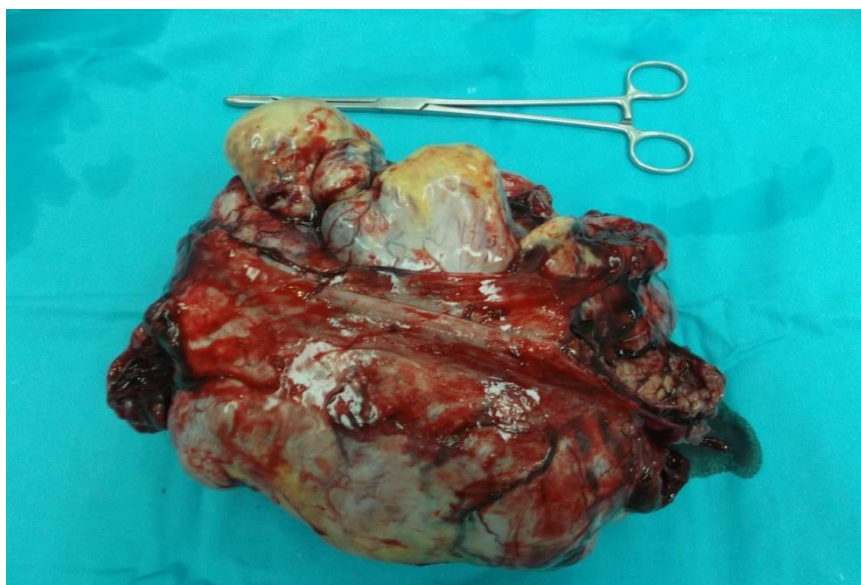
Humani epididimis protein 4 (HE-4) još je jedan serumski biomarker kojise koristi u kliničkoj primjeni kod karcinoma jajnika. (50)Ovaj proteinprvi put je identifikovan u epitelu distalnog epididmisa i mislilo se da je proteaza inhibitor uključen u maturaciju sperme. Do danas naučnici nisu utvrdili HE-4 biološku funkciju. Studije su pokazale da je HE-4 povišen kod 93% seroznih, 100% endometrijskih i 50% svijetloćelijskih tumora, ali ne kod mucinoznihkarcinoma jajnika. Takođe, pronađeno je da HE-4 povišen kod više od polovine pacijentkinja sa karcinomom jajnika kojenemaju povišen CA-125, tako da kombinacija markera daje blagopoboljšanu senzitivnost. (51) Ovaj test se ne koristi za skrining test za karcinom jajnika kod asimtomatskih žena i, za razliku od Ca-125, HE-4 još uvijek nije šire dostupan.

Danas se koriste CA-125 i HE-4 (ROMA indeks) u kombinaciji kao pomoć u procjeni vjerovatnoće malignosti kod žena sa masom u maloj karlici. (52) Algoritam rizika od karcinoma jajnika (ROMA) uzima u razmatranje koncentracije dva markera i menopauzni status pacijentkinje da bi se odredila skala skora 0–10, koja daje vjerovatnoću malignosti na osnovu utvrđenih graničnih vrijednosti. Pacijentkinjesa ROMA indeksom iznad graničnih vrijednosti imaju povećan rizik od karcinoma jajnika i morajuse uputiti ginekološkom onkologu prije operacije. ROMA indeks sâm nije dovoljan za trijažu pacijenata, pa se druge kliničke informacije moraju uzeti u obzir prilikom procjene. Menstrualni status žene je važan za razmatranje jer ROMA indeks ima specifičnost od 75% i senzitivnost 77–81% za premenopauzu i 90–92% za postmenopauzu. (53)

## 1.8. Liječenje

### 1.8.1. Liječenje uznapredovalog ovarijalnog karcinoma

Liječenje ovarijalnog karcinoma, uz neke izuzetke, sprovodi se kombinacijom hirurškog i potom dodatnog (*adjuvantnog*) liječenja, uglavnom hemioterapijom. Hirurgija ima ključno mjesto u liječenju ove bolesti, a cilj je hirurški ukloniti maligni tumor ovarijuma ili, ukoliko to nije moguće, ukloniti što više tumorskog tkiva, čime se znatno poboljšava odgovor pacijentkinje na hemioterapiju.



**Slika 4. Tumor jajnika odstranjen u cijelosti**

### 1.8.2. Citoreduktivna hirurgija

Danas većina autora hiruršku citoredukciju smatra jedinim prognostičkim pokazateljem na koji se može uticati u terapiji ovarijalnog karcinoma. Brojni radovi ukazuju da prognoza pacijentkinje oboljele od ovarijalnog karcinoma zavisi od veličine rezidualne tumorske mase zaostale nakon primarnog hirurškog zahvata. Primarnim hirurškim pristupom moguće je utvrditi stadijum bolesti i odstraniti što više tumorskog tkiva i tako stvoriti povoljne uslove za nastavak liječenja hemioterapijom.

Cilj citoreduktivne hirurgije određuje anatomska proširenost bolesti i histološki tip tumora, a načelo citoreduktivne hirurgije je maksimalno moguća redukcija tumorske mase. (54) Rezultati citoredukcije definisani su veličinom rezidualne bolesti. Rezidualni tumor definisan je promjenom najvećeg zaostalog tumorskog čvora: bez rezidualnog tumora – kompletna citoredukcija, minimalna rezidua < 2 cm – optimalna citoredukcija i rezidua > 2 cm – suboptimalna citoredukcija. Definicija optimalne citoredukcije nije opšteprihvaćena, u zadnjoj studiji GOG-a, optimalna tumorska redukcija definiše se rezidualnim tumorom manjim od 1 cm, a važan je i broj rezidualnih čvorova, bez obzira na njihovu veličinu.

### 1.8.3. Radikalna i supraradikalna hirurgija

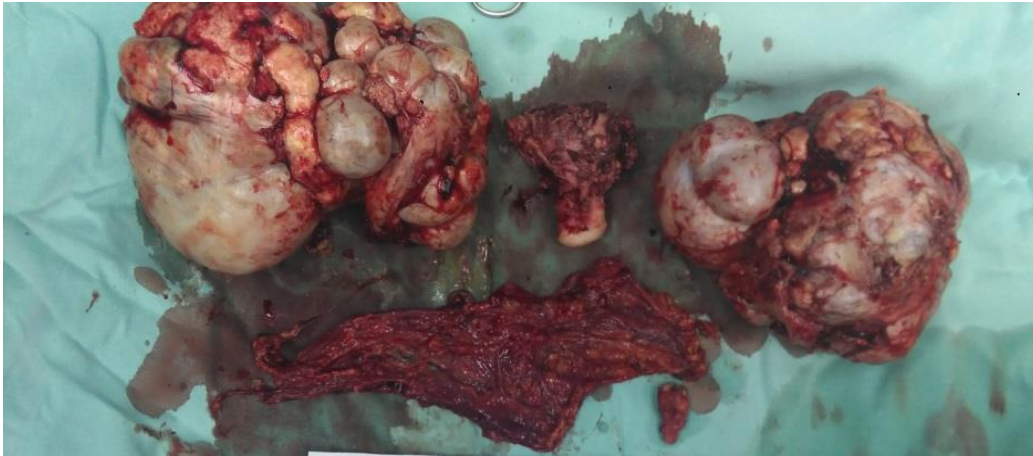
Opsežnost hirurške disekcije određuje proširenost bolesti i uvježbanost hirurškog tima. (55) Definisana su tri nivoa citoreduktivne hirurgije u liječenju karcinoma ovarijuma. U standardnom hirurškom pristupu pridržavamo se smjernica za pravilno hirurško-patološko stadiranje ovarijalnog karcinoma, koje obuhvata: uzimanje ispirka ili ascitesa iz trbušne šupljine i njihovu citološku pretragu, histerektomiju i obostranu adnektomiju, palvičnu i/ili paraaortalnu limfadenektomiju, potpunu resekciju trbušne maramice – omentektomiju, apendektomiju, resekciju svih priraslica i uzimanje uzoraka – biopsijusa sumnjivih mjesta na peritoneumu ili naslijepo sa naizgled nepromijenjenog peritoneuma sa tipičnih mjesta. Radikalni pristup, uz standardni postupak, uključuje i kompletnu ablaciju pelvičnog peritoneuma i odstranjivanje rektovaginalnog sepruma, što uključuje u resekciju debelog crijeva sa kolorektalnom anastomozom. Supraradikalni pristup, uz radikalni, uključuje i druge digestivne resekcije, splenektomiju i *stripping* dijafragme. (56) Ovakvim pristupom

postizemo najvećumoguću citoredukciju tumora. Kompletna citoredukcija, bez makroskopski vidljivog tumora, omogućavai veći stepen preživljavanja, tj. što je zaostali tumor manjih dimenzija, to je i prognoza pacijentkinje bolja.

Citoreduktivna hirurgija uznapredovalog karcinoma jajnika je vrlo zahtjevna, ona je i ginekološka i visceralna. Operacija traje 4–6 sati, sa mogućim opsežnim intraoperativnim krvarenjem. Postoperativni tok zahtijeva duži boravak i jedinicama intenzivne njege, a sa radikalnošću povećava se broj ranih i kasnih komplikacija. Kod 30–50% pacijentkinja u IIIC stadijumu bolesti potrebno je izvesti *anus praeternaturalis*. U tom stadijumu 60–80% pacijentkinja ima metastaze u pelvične i paraaortalne limfne čvorove. Limfadenektomija je opravdana ako je ginekološkom ili visceralnom operacijom postignuta optimalna ili kompletna citoredukcija. Hirurška citoredukcija ima tri faktora koja treba uzeti u obzir:

- Fiziološka korist, jer se odstranjenjem tumora poboljšava funkcionisanje probavnog sistema, a time se smanjuje katabolički tumorski učinak;
- Poboljšanje prokrvljenosti rezidualnog tumora odstranjenjem velike tumorske mase, tako da su ćelije tumora zbog bolje oksigenacije osjetljivije na liječenje citostaticima;
- Imunološka korist, aktivnost imunološki kompetentnih ćelija raste uklanjanjem velikih tumorskih masa.

Radikalna i subradikalna hirurgija opravdana je kod pacijentkinja kod kojih se očekuje kompletan ili optimalan citoredukcijski rezultat. Tada se može očekivati petogodišnje preživljavanje i do 50%. Kod pacijentkinja sa neresektabilnim tumorom bolji pristup je hemiohirurška citoredukcija –neoadjuvantna hemioterapija, a potom hirurška citoredukcija. Ključno je pitanje kako selektovati pacijentkinje. Kriterijumi resektabilnosti su: dob, performans status, prisustvo metastaza izvan abdomena, masivna invazija peritoneuma, masivni implantati hepaticnih ligamenata, metastaze u subrenalne limfne žlijezde, masivna invazija mezenterijuma. Opisani su mnogi kriterijumi resektabilnosti različitih autora, najviše na temelju CT/NMR nalaza. Pri interpretaciji tih nalaza naročito je važno pregledati subramezokoličke regije.



**Slika 5. Radikalna operacija uznapredovalog seroznog karcinoma jajnika**

U nejasnim situacijama preporučuje se dijagnostička laparoskopija, koja daje dvije važne pogodnosti, a to su procjena resektabilnosti tumora i histološka provjera karcinoze peritoneuma. (57) U slučaju resektabilnosti tumora u istoj anesteziji nastavlja se sa radikalnom ili subradikalnom hirurģijom, ako za to postoje kadrovski i tehnološki uslovi. Prilikom procjene neresektabilnosti, laparoskopija omogućuje histološku verifikaciju tumora, a nakon toga brzu primjenu hemioterapije. Ako je odgovor na hemioterapiju nakon tri ili četiri hemioterapijska ciklusa dobar, preporučuje se da se liječenje nastavi hirurģskom citoredukcijom. Ovaj oblik hirurģskog liječenja nazvan je *interval debulking surgery*–IDS. (58) Odličan hemioterapijski odgovor ima 10–30% neresektabilnih tumora, a otprilike 15% tumora ne odgovori na hemioterapiju, štaviše njihov rast akcelerira. Zagovornici neoadjuvantne hemioterapije i IDS smatraju ovu metodu liječenja superiornijom u odnosu na primarni radikalni hirurģski pristup. Kao prednost navode: olakšan hirurģski zahvat, manje postoperativne komplikacije, mogućnost resektabilnosti do optimalne ili kompletne citoredukcije, poboljšanje stepena preživljavanja za IV stadijum bolesti.

#### **1.8.4. Liječenje ovarijalnog karcinoma ranog stadijuma bolesti**

U literaturi, rani (*early*) stadijum bolesti klasifikuje se kao: I stadijum bolesti, I–IIA stadijum bolesti, I–II stadijum bolesti. Zbog toga postoje ozbiljne nejasnoće u evaluaciji preživljavanja i vrijednosti pojedinih prognostičkih pokazatelja. To je ujedno i razlog različitih terapijskih pristupa u ovoj grupi, nazvanoj *rani ovarijski karcinom*. (59)

Ovarijalni karcinom u I i II stadijumu bolesti otkrije se kod 30–35 pacijentkinja. Stepenu petogodišnjeg preživljavanja u I–IIA stadijumu bolesti kreće se 51–98%. Ove nemale razlike u stepenu petogodišnjeg preživljavanja u prvom stadijumu bolesti (70–100%) treba tražiti u neadekvatnom hirurškom zahvatu, koji nije bio dovoljno opsežan, i u nepravilno određenom stadijumu bolesti kod mnogih pacijentkinja. Stejdžing je vrlo često suboptimalan i uzrok katkad kobnih pogrešaka u izboru liječenja. Kod nekih pacijentkinja (25–30%) operisanih u I stadijumu bolesti, nakon *second look* operacije, podigne se stadijum bolesti, jer kod prve operacije nije nađena ekstraovarijalna lokalizacija bolesti. Na temelju brojnih studija, u I stadijumu bolesti možemo očekivati: implantate na peritoneumu dijafragme –7% pacijentkinja, implantate na peritoneumu karlice –10%, implantate na omentumu –9%, metastaze u limfnim čvorovima – 12%, pozitivan ispirak –20%. Uz ovakav hirurško-patološki stejdžing hemioterapija se smatra nepotrebnom za stadijume IA i IB (G1 i G2). Konzervativna hirurgija, samo adnektomija, moguća je samo za stadijum bolesti IA G1. Limfanektomija, pelvična i paraaortalna, u I stadijumu bolesti mijenja stadijum u IIC kod 12–30% pacijentkinja. Limfadenektomija u ranom stadijumu karcinoma jajnika radi se uvijek u: stadijumu bolesti IB i višem stadijumu, gradusu 3, seroznom adenokarcinomu, *clear cell* karcinomu. Učestalost metastaza u pelvičnim i paraaortalnim čvorovima u I stadijumu bolesti iznosi: I–12%, IB–42%, IC–27%, (ASCO). Nakon optimalne stejdžing operacije, kod prvog stadijuma bolesti nema razlike u stepenu preživljavanja kod pacijentkinja koje su dodatno liječene hemioterapijom u odnosu na one koje nisu liječene hemioterapijom, dok postoje studije koje pokazuju znatno veći stepen preživljavanja kod pacijentkinja koje su nakon hirurškog tretmana adjuvantno liječene hemioterapijom. Međutim, u ove studije uključene su i pacijentkinje II A stadijuma bolesti. Stepenu petogodišnjeg preživljavanja pacijentkinja oboljelih od ranog karcinoma jajnika iznosi: IA–90%, IB–85%, IC–80%, IIA–70%.

Nepovoljni standardni prognostički parametri su: histološki gradus, histološki tip (serozni, *clear cell*), ruptura tumora (prije ili tokom zahvata). Gradus, stepen diferencijacije tumorskih ćelija, pokazao se jedinim nezavisnim prognostičkim pokazateljem. S obzirom na heterogenost tumorskog tkiva, samo jedan pokazatelj biološkog ponašanja pojedinog tumora nije dovoljan, stoga se kombinacijom više faktora nastoji postići optimalan prognostički indeks. Kombinacijom kliničkih,



patohistoloških i bioloških prognostičkih faktoromogu se izdvojiti visokorizične pacijentkinje, koje nakon hirurškog liječenja zahtijevaju dodatno liječenje hemioterapijom. Da bi se izdvojile visokorizične pacijentkinje, u kliničku praksu se uvode i dodatni prognostički faktori. Za to se sve češće primjenjuju kvantitativne patološke metode: određivanje ploidnosti tumorskih ćelija, ekspresija P-53, ekspresija BRCA-1 i BRCA-2 gena, ekspresija p27, HER-2 neu, K-ras, Cox-2. (60) Kod starijih pacijentkinja koje su završile sa reprodukcijom odlučujemo se za standardni hirurški postupak, uzimajući u obzir pravilno hirurško-patološko stadiranje bolesti. Kod mlađih pacijentkinja sa stadijumom bolesti IA koje još žele rađati moguće je, uz dozu rizika, konzervativniji pristup. Kod tih pacijentkinja može se odstraniti jajnik zauzet tumorom (ovarijektomija), a pacijentkinji se sugeriše da što prije zatrudni, pa se nakon porođaja odlučujemo za odstranjenje preostalih adneksa, histerektomiju i omentektomiju.

#### **1.8.5. Operacije drugog pogleda – *second look***

Ovakvim operacijama pregledamo trbušnu šupljinu nakon primarne operacije i nakon hemioterapije. (61) Indikovane su oko 6 mjeseci nakon primarnog zahvata, tj. nakon 6 ciklusa hemioterapije. Druga operacija može biti laparoscopska ili laparotomijska, a kod pacijentkinja koje su operisane u I i II stadijumu bolesti poželjan je laparoscopski pristup radi: boljeg pristupa subdijafragmalnom prostoru, kraćeg boravka u bolnici, kao i ostalih prednosti koje donosi endoscopska operacija. Zbog prethodne operacije i mogućih priraslica crijeva za prednji trbušni zid, često se odlučujemo za otvoreni laparoscopski pristup (*open laparoscopy – Hasson techniques*). Tim se pristupom isprepariše prednji trbušni zid do peritoneuma i, nakon toga, uvede trokar u trbušnu šupljinu pod nadzorom oka. Takvim pristupom smanjujemo rizik od oštećenja crijeva tokom uvođenja troakara. Kod pacijentkinja koje su primarno operisane u uznapredovalom stadijumu bolesti (III i IV) za drugu operaciju najčešće se izabere laparotomijski pristup. Bez obzira na pristup, u drugoj operaciji moramo: detaljno pregledati trbušnu šupljinu, uzeti ispirke sa tipičnih mjesta za citološku pretragu, uzeti uzorke peritoneuma sa tipičnih mjesta.

### **1.8.6. Liječenje borderline tumora**

Za većinu pacijentkinja hirurška ekscizija je optimalan zahvat. Kod mlađih pacijentkinja u I stadijumu bolesti koje žele rađati poželjno je učiniti enukleaciju tumora ili ovarijsku, uz svjesno prihvaćanje rizika od recidiva bolesti (6–15%). (62) Preporučuje se i klinasta resekcija kontralateralnog jajnika, jer se serozni borderline tumor pojavljuje obostrano kod 28–66% pacijentkinja. Kod starijih pacijentkinja preporučuje se da se uradi histerektomija, adnektomija, omentektomija i brojne biopsije peritoneuma. Kod pacijentkinja sa II i III stadijumu bolesti preporučuje se da se uradi još i pelvična paraaortalna limfadenektomija. Osim hirurške ekscizije, drugi prihvatljiv postupak kod borderline tumora jajnika ostaje diskutabilan. Objavljene su brojne serije u kojima su nakon hirurškog zahvata pacijentkinje liječene adjuvantnom terapijom (hemioterapija ili radioterapija), ali bez poboljšanja u stepenu preživljavanja u odnosu na pacijentkinje liječene samo hirurški, štaviše jedan broj pacijentkinja je preminuo od komplikacije hemioterapije. Preporuke za adjuvantnu hemioterapiju kod borderline tumora su sljedeće: kad imamo invazivne peritonealne implantate, kod rezidualnog borderline tumora, recidiva seroznog borderline tumora – sekundarna hirurška citoredukcija; ako je prva operacija bila neadekvatna – *restaging*.

### **1.8.7. Hemioterapija karcinoma jajnika**

Najveći broj tumora jajnika pripada epitelnim tumorima, više od 90%, a manji broj pacijentkinja se javlja u ranim stadijumima bolesti (I i II). Kod tih pacijentkinja takođe je potreban neki oblik poslijehirurškog liječenja, jer će oko 30–40% pacijentkinja dobiti recidiv bolesti ako budu liječene samo hirurški. Više od 75% pacijentkinja u trenutku postavljanja dijagnoze ima uznapredovalu bolest (III i IV stadijum) i te pacijentkinje nakon hirurškog zahvata dobijaju hemioterapiju, a nažalost, i pored toga neke pacijentkinje dobiju povrat bolesti, koji je često rezistentan na liječenje.

Pacijentkinje sa ranim stadijumima karcinoma jajnika imaju dobru prognozu, uz stepen petogodišnjeg preživljavanja od 80%. Liječenje bi se moglo podijeliti na period prije otkrića cisplatine i period nakon njenog uvođenja u hemioterapijske protokole. Odavno je poznata činjenica da pacijentkinje sa stadijumom IA/B histološki dobro diferenciranog tumora ne zahtijevaju dalje liječenje. Procenat njihovog

petogodišnjegpreživljavanjaveći jeod 90%.Nasuprot njima, dobro hirurško stadiranje izdvaja grupu pacijentkinja sa lošom prognozom. To su pacijentkinje sa stadijumomA/Bhistološki slabo diferentovanih tumora, IC, II, pacijentkinje sa ascitesom, *clearcell* tumorima i tumorima koji su srasli uz druge pelvične organe i pelvični zid. Ove pacijentkinje su nakon hirurškog zahvata kandidati za adjuvantno liječenje. Brojne sprovedene studije, kao i one koje su trenutno u toku, pokazale su djelotvornost adjuvantnog liječenja na smanjenje postotka recidiva, kao i na preživljavanje. Adjuvantno liječenje zračenjem cijelog abdomena, intraperitonealna aplikacija radioaktivnog izotopa P-32, alkilirajući agensi ili hemioterapija derivatima platine–prihvatljive su opcije u liječenju pacijentkinja ranih stadijumakarcinoma jajnika. Zahvaljujući novijim studijama, hemioterapija cisplatinom/karboplatinom uz dodatak paklitaksela danas se smatra najboljom opcijom u adjuvantnom liječenju ranih stadijuma karcinoma jajnika zbog jednostavne primjene i malog morbiditeta.

Standardni pristup liječenju uznapredovalih stadijuma karcinoma jajnika (III i IV) nije se promijenio posljednjih nekoliko decenija. Hirurški zahvat i dalje je osnova liječenja, i zbog pravilnog stadiranja, a i zbog citoredukcije. Više od 75% pacijentkinja sa karcinomom jajnika ima uznapredovalu bolest u trenutku postavljanja dijagnoze. Sve te pacijentkinjenakon inicijalnog hirurškog zahvata zahtijevaju adjuvantnu hemioterapiju. Sveobuhvatno posmatrano, karcinom jajnika osjetljiv je na citostatike i hemioterapijski protokol koji u sebi sadrži cisplatinu i postiže oko 70–80% odgovora. Kod pacijentkinja kod kojih je učinjen maksimalan citoredukcijski zahvat sa rezidualnimtumorom manjim od 1 cm može se očekivati oko 50% patohistološki kompletnih remisija (CR) na *second look* operaciji. Za razliku od njih, samo 20–25% pacijentkinja sa rezidualnim tumorom većim od 1 cm postići će patohistološki kompletnu remisiju. Nažalost, kod velikog broja pacijentkinja, uprkoskompletnoj remisiji, tokom vremena će se razviti recidiv bolesti na *secondlook* operaciji. Pacijentkinje koje će dobiti recidiv bolesti u čak 20–30% neće odgovoriti na primijenjenu terapiju zbog razvoja rezistencije i period njihovogpreživljavanjakreće se od 6 do 12 mjeseci. Sve današnje studije dijele pacijentkinje III stadijuma bolesti u dvije grupe, zavisno od veličine rezidualnog tumora nakon inicijalnog hirurškog zahvata. Brojna multivarijantna istraživanja pokazala su da je upravo veličina rezidualnog tumora važan prognostički faktor. Više od 60% pacijentkinja kodkojih je učinjena kompletna citoredukcija preživi; ako je rezidualni

tumor manji od 2 cm, preživi samo 25%; a ako je učinjena samo biopsija, manje od 9%. Ostali važni prognostički faktori su: stepen diferencijacije tumora, dob, prisustvo ascitesa, kao i histološki tip tumora. Ako pacijentkinja ima slabije diferencijirani tumor sa izraženim mitozama, stepen njenog preživljavanja je znatno manji, a slično je i sa histološkim tipom tumora. Klarocelularni i anaplastični tipovi povezani su sa lošijom prognozom. Odsutnost ascitesa imlađa životna dob imaju bolju prognozu.

Do 1978. godine hemioterapija uznapredovalih stadijuma karcinoma jajnika zasnivala se uglavnom na alkilantnim agensima (ciklofosamid, malfalan, klorambucil), i to na monohemioterapiju. Primjenom ovih lijekova uspjelo se postići oko 15–20% kompletnih remisija. Sredinom 80. godina u hemioterapijske protokole uvode se anticiklini, ali bez značajnijih rezultata. Otkrićem cisplatine u kasnim 70. godinama prošlog vijeka, te karboplatine u ranim 80. godinama i njihovim uvođenjem u hemioterapijske protokole uznapredovalog karcinoma jajnika došlo je do znatnog poboljšanja u odgovoru na liječenje. Klinički odgovor na cisplatinu bio je 80%, uz 40–60% kompletnih kliničkih remisija. Naknadno, kad je otkrivena trostruka kombinacija, koja je uključivala cisplatinu, ciklofosamid i doksorubicin, uočeno je poboljšanje stepena preživljavanja za 6%. Nažalost, povećana je i toksičnost, tako da je trostruka kombinacija napuštena, te se kombinacija cisplatine i ciklofosfamida smatrala protokolom izbora. Zavisno od veličine rezidualnog tumora, 20% pacijentkinja sa suboptimalnom citoredukcijom (2–5 cm) imalo je negativan nalaz na *secondlook* operaciji, za razliku od 50% pacijentkinja sa minimalnom rezidualnom bolesti (manje od 2 cm). Brojna dalja istraživanja pokazala su da karbopaltina može zamijeniti cisplatinu u različitim protokolima sa istom djelotvornošću. Karboplatina se pokazala djelotvornom i kao monohemioterapija. Primjena karboplatine mnogo je jednostavnija, jer ne zahtijeva prehidraciju, kao ni posthidraciju, što znatno smanjuje vrijeme primjene, pa je idealna za ambulantne pacijentkinje. Budući da ima slabo izražene gastrointestinalne tegobe, nije potrebna primjena antiemetika i ima i slab uticaj na periferne nerve. Ipak, ima znatan uticaj na koštano srž, posebno na trombocite, što može izazvati dugotrajne trombocitopenije, pa time i odgađanje hemioterapije. Niz studija sprovedenih početkom 90. godina prošlog vijeka istraživalo je djelotvornost novog citostatika – paklitaksela – u liječenju pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika. Paklitaksel je novi citostatik iz reda taksana čiji se mehanizam

djelovanjazzasniva na polimerizaciji tubulina. Iako je kao lijek otkriven 1966.godine, zbog teškoća u proizvodnji i vrlo jakih alergijskih reakcija, u prve studije liječenja karcinoma ušao je tek dvadesetak godina kasnije. Ubrzo su prva ispitivanja pokazala da nema unakrsne otpornosti sa cisplatinom, pa su sprovedene III i III faza kliničkih istraživanja, koja su pokazala znatno poboljšanje u odgovoru na liječenje i u preživljavanju. Više studija pokazalo je da je karboplatina u kombinaciji s paklitakselom jednako djelotvorna kao i cisplatin. *American Society for Clinical Oncology* (ASCO) proglasila je 1998. godine paklitaksel u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup>/3 sata uz karboplatinu 7,5 AUC (*area-under-the-curve*) „zlatnim standardom” u liječenju karcinoma jajnika uznapredovalih stadijuma. (63)

### **1.8.8. Terapija recidiva**

I pored kompletne remisije bolesti nakon citoreduktivnog zahvata i primarne hemioterapije, veliki broj pacijentkinja će dobiti povrat bolesti (64). Kad se jednom razvije recidiv bolesti, nastavak liječenja zavisiće od vremena koje prošlo od primarne hemioterapije, od mjesta recidiva i od obima sadašnjeg liječenja. Određivanje serumskog biljega Ca-125, kao pokazatelja recidiva, izaziva velike nedoumice u definiciji recidiva. Postepena elevacija markera Ca-125 kod klinički asimptomatske pacijentkinje uvijek pobuđuje sumnju na recidiv. Ca-125 se obično povisi 2–4 mjeseca prije pojave klinički manifestnog recidiva koji se može prikazati (palpatorno, UZV, CT, NMR). Neke pacijentkinje, i pored elevacije Ca-125, ostaju asimptomatske više mjeseci, pa i više godina. Neki onkolozi zagovaraju hemioterapiju čim se primjeti elevacija Ca-125, dok drugi zagovaraju odgođenu hemioterapiju, tj. kad se primjeti klinički mjerljiva bolest. Zagovornici neposredne hemioterapije opravdavaju takav pristup činjenicom da se mikroskopska bolest bolje liječi nego kad već ima klinički nalaz. No, istraživanja su pokazala da se stepen preživljavanja bolesnika ne mijenja liječili ih hemioterapijom odmah po povišenju Ca-125 ili pričekali. Rezultati „druge linije” hemioterapije zavisiće od toga ima li pacijentkinja u trenutku recidiva tumor osjetljiv ili otporan na hemioterapiju. Pod pojmom „osjetljiv tumor” podrazumijevamo tumor kod pacijentkinja koje su imale dobar odgovor na primarnu hemioterapiju, te da se recidiv razvio poslije više od 6 mjeseci od početka liječenja. Pacijentkinje koje imaju osjetljive tumore imaju veliki procenat odgovora na

drugu liniju hemioterapije i obično se kod njih primjenjuje isti protokol kojim su bile primarno liječene. Obično se primjenjuje paklitaksel, isto kao monohemioterapija, jer nije uočeno uspješnije liječenje recidiva sa kombinacijom više citostatika. Postoji nekoliko novijih citostatika koji su postigli dobre rezultate u liječenju recidiva karcinoma jajnika, bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa cisplatinom/karboplatinom ili paklitakselom. To su, prije svega, topotekan, gemcitabin, lipozomalni doksorubicin, a od prije poznati ifosfamid i oralni etopozid i 5-fluoruracil 5-FU. Većina njih je prošla drugu fazu kliničkih istraživanja isad su uključeni u treću fazu ispitivanja, bilo pojedinačno ili u kombinaciji sa cisplatinom/karboplatinom ili paklitakselom. Bez obzira na to koji smo protokol liječenja izabrali, potrebno je svaka 2–3 ciklusa raditi procjenu odgovora, pa primarno liječenje (Ca-125, klinički pregled, UZV, CT, NMR). Ako imamo stabilizaciju bolesti ili parcijalni odgovor, indikovano je nastaviti sa istim protokolom još dva ciklusa, a kod progresije bolesti mora se promijeniti protokol liječenja.

#### **1.8.9. Intraperitonealna hemioterapija–HIPEC**

Karcinom jajnika je najčešće lokoregionalna bolest koja je ograničena na abdomen, a tu je i recidiv bolesti najčešći. Zahvaljujući tim saznanjima, sredinom prošlog vijeka počelose sa primjenom citostatika intraabdominalno. (65) U prvim ispitivanjima korišćeni su nitrogen-mustard, 5-fluorouracil, tiotepeu. Većina tih citostatika izazivala je veomajake lokalne reakcije, koje su bile praćene bolom, opstrukcijom i perforacijom crijeva, kao i stvaranjem priraslica. Sve je to usporilo dalja klinička istraživanja ovog oblika liječenja, sve do 1970. godine, kad je Dedrik objavio svoju farmakokinetičku studiju i na matematičkom modelu dokazao da citostatici aplikirani u abdominalnu šupljinu imaju 10–1000 puta veću aktivnost na tumorske ćelije nego kad se daje intravenski. Da bi se zadovoljile ove pretpostavke, tečnost u kojoj je rastvoren citostatik mora se dati u velikoj količini, više od 2 litra, naravno uz visoku koncentraciju rastvorenog lijeka. Nažalost, ovako velika količina rastvoradate u trbušnu šupljinu često je praćena bolovima, povraćanjem, mučninom, koji su prolaznog karaktera. Postoji još jedan problem ovog oblika liječenja, a to je domet–dubina prodora citostatika u tumorsko tkivo. Dokazano je da citostatici prosječno prodiru u dubinu 1–3 mm, što znači da samo pacijentkinje sa mikroskopskom bolešću mogu očekivati korist od ovakvog liječenja. Faktori koji ograničavaju djelotvornost HIPEC-a jesu: ograničena

ravnomjerna rasprostranjenost citostatika u trbušnoj šupljini zbog priraslica, ograničena mogućnost prodiranja citostatika u tumor, pitanje kapilarne opskrbljenosti tumora i prodora citostatika, ograničena mogućnost primjene citostatika u većim koncentracijama. Veliki broj citostatika ispitivao se, a i danas se ispituje, u intraperitonealnoj hemioterapiji da bi se pronašao onaj citostatik koji će imati najbolje farmakokinetičko djelovanje. Najčešće je korišćena kombinacija intravenski primijenjene hemioterapije karboplatina sa paklitakselom i intraperitonealnom primjenom cisplatine ili paklitaksela. Ovaj oblik liječenja prihvatljiv je kao mogućnost liječenja za pažljivo odabranu grupu pacijentkinja sa mikroskopskom bolešću ili kao tzv. terapija održavanja nakon negativnog nalaza na *second look* operaciji. (66)

#### **1.8.10. Radioterapija karcinoma jajnika**

U periodu prije hemioterapijena bazi platine radioterapija je bila ravnopravan oblik adjuvantnog liječenja. Potom je, kao posljedica odličnih početnih rezultata hemioterapije, naglo izgubila na važnosti. Hemioterapiji se, kao prvoj liniji adjuvantnog liječenja, redovnodaje prednost, a za zračenje se određuju pacijentkinje kod kojih je kontraindikovana primjena hemioterapije kod uznapredovalih hemioresistentnih i recidivnih tumora. (67) Mogućirazlozi favorizovanja hemioterapije u odnosu na radioterapiju jesu neodgovarajuće tehnike zračenja i selekcije pacijentkinja u prošlosti, kao i veća dostupnost hemioterapije od specijalizovanih centara za radioterapiju. Za što bolji uspjeh, potrebno je primijeniti sve moguće oblike liječenja. Karcinom jajnika se uglavnom širi transperitonealnim putem i oko 85% recidiva pojavljuje se u trbušnoj šupljini. On je i radiosenzibilan—zračenjem se može postići konsolidacija područja sa povišenim rizikom od recidiva: cijela trbušna šupljina sa dodatnim *boost* zračenjem male karlice, paraaortalnog područja i kupole dijafragme. Doza zračenja koju je moguće sigurno primijeniti na veliko područje cijelog abdomena mnogo je manja od one koju smatramo potrebnom za konsolidaciju solidnih tumora. Zbog toga se očekuje da će najveću korist imati pacijentkinje sa mikroskopskim depozitima tumorskih ćelija.

Za zračenje cijelog abdomenarazvijeno je više tehnika. Najčešće su upotrebljavane ove: *moving strip* tehnika i tehnika zračenjem „otvorenim poljem”. *Moving strip* tehnika je zračenje cijelog abdomena poljima koja se uzastopno i naizmjenično pomjerajutako da svaki pojas primi 8–10 frakcija. Cijela se visina abdomena podijeli na trake visine oko

2,5 cm, a liječenje počinje zračenjem donječetiri trake i naizmjenično se ponavlja pomeranjem kranijalno za po 2,5 cm dnevno do apliciranja željene doze. Tehnika je razvijena u prošlosti zbog ograničenja tadašnjih terapijskih uređaja, čiji kolimatori nisu mogli obuhvatiti odjednom velika polja zračenja. Postepen napredak tehnologije doveo je do postupnog odustajanja od ove tehnike zračenja u korist zračenja „otvorenim poljem”. U zračenju „otvorenim poljem” primjenjuju se izocentrička suprotna APPA polja fotona velikih (megavoltnih) energija zračenja, u dnevnim tumorskim dozama 1–1,2 Greja (Gy). Gornji rub polja obuhvata kupole dijafragme, donji se postavlja donjem rubu opturatorskih otvora. Lateralne granice polja čine lateralne granice peritonealne šupljine. Ukupna tumorska doza zračenja na cijeli abdomen ne bi trebala preći 22–28 Gy. Nakon toga, zračenje se nastavlja na *boost* područja do ukupne tumorske doze od 45 do 50 Gy. Vjerojatnoća tumorske kontrole zavisi od obuhvatanja svih rizičnih tkiva za nastanak recidivnog tumora, uz istovremeno očuvanje zdravih tkiva. Ukupnu dozu zračenja u gornjem dijelu abdomena ograničava osjetljivost jetre, bubrega i kičmene moždine.

Nuspojave zračenja cijelog abdomena su česte, ali obično prolaznog karaktera, vrlo rijetko uzrokuju prekid zračenja. Oko 75% pacijentkinja ima proljevaste stolice, većina uz mučninu ili bolove u trbuhu, što se uspješno kupira medikamentoznom terapijom. Vrlo rijetko se javlja jače povraćanje, a hematološka toksičnost se pokazuje kroz blažu leukopeniju i trombocitopeniju. Akutne nuspojave se povlače nekoliko sedmica po završetku zračenja. Od kasnih komplikacija mogu se naći povišene vrijednosti alkalne fosfataze, a ponekad intolerancija na određene vrste hrane. Crijevna stenoza i krvarenje javljaju se kod oko 4–14% pacijentkinja i zahtijevaju hiruršku intervenciju. Učestalost i intenzitet nuspojava nešto su viši ako radioterapija slijedi odmah nakon sprovedene hemioterapije.

Zračenje radi ublažavanja simptoma bolesti i poboljšavanja kvaliteta života (palijativno zračenje) dolazi u obzir nakon što je bolest izmakla kontroli uprkos svim primjenjivanim oblicima liječenja. Moguće je uspješno ublažiti bolove ili krvarenje uzrokovano tumorskom masom. Tehnika zračenja određuje se na temelju obima bolesti, stanja pacijentkinje i ranijeg liječenja. Polje zračenja ne treba obuhvatiti cijeli abdomen ili područje rizično za kasniji razvoj bolesti, nego samo dokazani tumor. Frakcioniranje se



sprovodi većom pojedinačnom dozom (8–10 Gy) jednom sedmično, 2–3 puta kod pacijentkinja lošijeg opšteg stanja i uznapređovalije bolesti, sve do različitih „sporijih” planova kod pacijentkinja sa dužim periodom očekivanogpreživljavanja.

#### **1.8.11. Imunoterapija karcinoma ovarijuma**

Sušтина imunoterapije karcinoma jajnika zasniva se na upotrebi modifikatora biološkog odgovora. U eksperimentalne svrhe korišćeni su citokini, alfainterferon, gama interferon, interleukin 2. Dosad nisu pokazali dovoljnu efikasnost da bi se primjenjivali kao primarna terapija u liječenju ovarijalnog karcinoma. Uvođenjem monoklonskih antitijela dobijena je veća specifičnost u imunoterapiji. Imunoterapija se koristi u kombinaciji sa hemioterapijom kod pacijentkinja koje su imale rezidualne tumore poslije operativnog liječenja. Pokušaj intraperitonealne imunoterapije je u fazi istraživanja. U te svrhe koristi se interferon, interleukin 2, tumor nekrotišući faktor (TNF), u kombinaciji sa citostaticima, najčešće sa cisplatinom. U budućnosti će se tek pokazati potencijali genske terapije karcinoma jajnika. In vivo je pokazano da ubačeni divlji tip P-53 u ovarijalni kancer inhibiše ćelijsku proliferaciju. (68)

#### **1.8.12. Hormonska terapija karcinoma jajnika**

Hormonska terapija, kao oblik sistemske terapije, primjenjuje se u liječenju tumora koji su zadržali određenu hormonsku zavisnost normalnih tkiva iz kojih su nastali. Osim kod karcinoma dojke i prostate, kad se najčešće primjenjuje, hormonska terapija našla je svoju primjenu i kod ginekoloških tumora, posebno u terapiji raka tijela materice, a manje kod karcinoma ovarijuma. (69) Većina hormonski zavisnih tumora pod uticajem je steroidnih hormona, koji na ciljna tkiva kod ginekoloških tumora djeluju preko estrogenih i progesteronskih receptora, smještenih u ćelijskom jedru. Mehanizam djelovanja estrogenih i progesteronskih receptora je sličan, a koncentracija steroidnih receptora u ćelijama može se odrediti semikvantitativnom miohemijskom metodom ili imunohistohemijski, koristeći se specifičnim monoklonskim antitijelima. Određivanje steroidnih receptora kod tumora koji potiču od hormonski zavisnih tkiva može imati prognostičku i prediktivnu vrijednost. Hormonskom terapijom nastoji se da se inhibira sintezahormona i/ili blokiraju hormonski receptori. Prema osnovnim principima mehanizma djelovanja, postoji nekoliko vrsta hormonoterapije, koje se primjenjuju

pojedinačno ili u kombinaciji. Ablativna hormonoterapija podrazumjeva uklanjanje organa koji luči hormone, npr. zračenje ili ovarijska oophorektomija kod liječenja karcinoma dojke. Inhibitorna hormonoterapija jeste primjena lijekova koji blokiraju sintezu hormona. Kompetitivna hormonoterapija je primjena lijekova koji se vežu za ciljane receptore i takokompetitivnom inhibicijom blokiraju vezivanje hormona. Aditivna hormonoterapija je primjena hormona sa suprotnim djelovanjem koji poništavaju djelovanje potičućih hormona, npr. primjena gestagena kod raka endometrija. Hormonoterapija kod ginekoloških tumora koristi se najprije kod raka endometrija, a manje kod karcinoma jajnika. Zbog relativno uspješne primjene hormonoterapije kod karcinoma dojke i endometrija, sprovedene su brojne studije o mogućnostima hormonske terapije kod karcinoma ovarija. Pokazano je da epitelni ovarijalni karcinomi sadrže receptore za steroidne hormone (estrogenske, progesteronske i androgene receptore), gonadotropinske receptore, kao i receptore za faktore rasta, određene citokine i onkogene (Maksvel i et al.). U poređenju sa hormonski pozitivnim karcinomima dojke i endometrija, u karcinomima ovarija nalaze se znatno manje koncentracije estrogenskih i progesteronskih receptora. Uprkos relativno uspješnoj terapiji početnih stadijuma karcinoma ovarija hirurškim zahvatom, kao i hemioterapijom koja uključuje taksane i platinu, prognoza za pacijentkinje sa uznapredovalom bolesti još uvijek je loša, posebno kod posthemioterapijske progresije bolesti i bolesti otporne na citostatike. Primjena hormonske terapije (najprije tamoksifena) kod epitelnog karcinoma ovarija danas je prihvaćena kao terapija „spasa” kod progresije bolesti nakon neuspjeha hemioterapije ili kod pacijentkinja kod kojih se hemioterapija ne može primjenjivati. Prema nekim autorima, tamoksifen se može primjenjivati i kao početna terapija kod pacijentkinja sa biohemijskom povratnom bolesti, u kompletnoj kliničkoj remisiji sa povišenjem tumorskog markera Ca-125. Iako je ovaj marker visoko prediktivan pokazatelj povratka bolesti (obično se od povišenja markera ustanovi za 4–6 mjeseci klinički ili radiografski povrat bolesti), nema jasnih dokazata u takvom slučaju treba odmah nastupiti sa „spasilačkom” hemioterapijom. Kliničke studije nisu pokazale značajniji uspjeh primjene hormonske terapije kod karcinoma ovarija, osim kao palijativna terapija nakon neuspjeha hemioterapije. Primjena metoda molekularne onkologije i genske terapije vjerovatno će dovesti do terapijskog napretka i u ovom području.

## 1.9. Prognoza i preživljavanje

Pravilno stadiranje u vrijeme otkrivanja bolesti i započinjanja liječenja jedan je od najvažnijih faktora koji određuju tok maligne bolesti u budućnosti. Neophodno je pridržavati se protokola u vezi sa stadiranjem bolesti. Prognoza je bolja ukoliko je tumor ograničen na jedan ovarijum, a sve lošija pojavom metastaza. Histološki tip je takođe važan prognostički parametar kod ovarijskog karcinoma. Najduži period preživljavanja imaju pacijentkinje sa mucinoznim karcinomom, kraći period preživljavanja imaju pacijentkinje sa endometrioidnim tumorom, znatno je kraći kod seroznog i svjetloćelijskog karcinoma, dok je najkraći kod žena sa nedefinisanim tumorom ovarijuma. (70) Gradus tumora je takođe važan prognostički faktor, tako da najbolju prognozu imaju dobro diferentovani tumori (G1), dok najlošiju prognozu imaju slabo diferentovani tumori (G3). Veoma važan prognostički faktor odnosi se na prečnik zaostale tumorske promjene poslije primarnog hirurškog zahvata (71). Ukoliko su rezidualne promjene do 1 cm prečniku, prognoza je najbolja, a smanjuje se proporcionalno povećanju prečnika rezidualnih tumorskih masa. Opšte stanje pacijentkinje se procjenjuje na osnovu medicinskih parametara i radnog kapaciteta. (72,73) Odgovorna terapija je individualna. Prisustvo ascitesa ili pozitivna peritonealna citologija jeste loš prognostički znak ukoliko se javi u prvom stadijumu karcinoma ovarijuma, dok za III i IV stadijum bolesti nema značaja. Karcinomi ovarijuma sa aneuploidnim ćelijama imaju lošiju prognozu u odnosu na tumore sa diploidnim ćelijama. Izuzetak su tetraploidni karcinomi koji imaju istu prognozu kao i diploidni. Cirkulišući kancer antigen ovarijuma –Ca-125 ima povišene vrijednosti kod preko 75% pacijentkinja sa epitelnim karcinomom ovarijuma. Kao prognostički faktor, vrijednosti ovog tumorskog markera su važne poslije hemioterapije. Loš prognostički znak je ukoliko se nivo Ca-125 ne normalizuje tri mjeseca po završenoj hemioterapiji. Epitelni karcinomi ovarijuma ne pokazuju korelaciju između histološkog gradusa tumora i prisustva hormonskih receptora. Prema najvećem broju autora, prisustvo hormonskih receptora u tumorskom tkivu vezano je za duže preživljavanje. Što je duži interval bolesti bez simptoma, prognoza je bolja, a najduži period preživljavanja imaju pacijentkinje kada se liječenje sprovodi u specijalizovanim ustanovama od strane tima stručnjaka. (74,75)

### **1.10. Recidivi**

Recidivi karcinoma ovarijuma su česti i javljaju se u 20–60% slučajeva, osim u najranijem stadijumu. (76) Kod mnogih pacijentkinja se javlja recidiv, iako su imale negativnu *second look* operaciju. Recidivi se češće javljaju kod žena sa višim stadijumom bolesti, kao i kod onih sa tumorima gradusa 3. Kod nekih pacijentkinja recidiv se javlja poslije više godina od primarnog liječenja malignog tumora ovarijuma. Smatra se da će njihov odgovor na ponovljenu terapiju biti dobar ukoliko je bio adekvatan i na primarnu terapiju i ukoliko je prošlo najmanje dvije godine od primarnog liječenja. Što je duži period bez bolesti, veće su šanse da sekundarna terapija pomogne. (77) Recidivi karcinoma ovarijuma javljaju se u oko 50% slučajeva uprkos negativnoj ponovnoj hirurškoj eksploraciji, pa su mnogi onkološki centri usvojili okvirni protokol liječenja da se nakon negativne *second look* operacije aplikuju još tri ciklusa hemioterapije, ukoliko nema znakova bolesti, ili šest ciklusa, ukoliko je potvrđeno prisustvo mikrometastaza. Ukoliko postoje makroskopski vidljive tumorske mase, potrebno ih je hirurški otkloniti ili redukovati do prečnika od 1cm, kako bi se omogućila efikasnija primjena hemioterapije i radioterapije. Kod pojave recidiva koristi se i intraperitonealni način liječenja, ali dosad velike studije nisu pokazale njihovu efikasnost. (78)

### **1.11. Praćenje**

Pacijentkinje liječene zbog karcinoma ovarijuma zahtijevaju pažljivo praćenje i otkrivanje eventualne progresije bolesti, kao i promjenu simptomatske terapije, ukoliko je potrebno. Nakon hirurškog zahvata potrebna je kontrola kroz mjesec dana, zatim na dva mjeseca u toku prve godine, potom na tri mjeseca tokom druge godine, a zatim na šest mjeseci. Svaka kontrola podrazumijeva klinički pregled i osnovne analize: RTG pluća, ultrazvuk abdomena i male karlice, tumorski marker, CT male karlice i abdomena svakih šest mjeseci, kao i ostale analize prema subjektivnom i objektivnom stanju pacijentkinje. Tokom liječenja i praćenja pacijentkinja neophodno je pružiti im sve potrebne informacije, ohrabriti ih i pružiti im maksimalnu psihološku podršku. (79, 80)

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

---

Osnovni cilj je ispitivanje faktora koji utiču na tok i ishod liječenja pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom malignog tumora jajnika.

Da bi se realizovao osnovni ukupni cilj, postavljeni su potciljevi disertacije:

1. ispitivanje faktora koji bi mogli uticati na preživljavanje pacijentkinja sa malignim ovarijalnim tumorom;
2. evaluacija preživljavanja pacijentkinja sa uznapredovalim malignim tumorom jajnika u odnosu na sprovedene dijagnostičke i terapijske procedure.

### **3. METOD ISTRAŽIVANJA**

---

### **3.1. Tip studije, mjesto i vrijeme istraživanja**

Istraživanje je sprovedeno kao kohortna studija na Klinici za ginekologiju i akušerstvo Kliničkog centra Banjaluka u periodu od 1. januara 2009. do 31. decembra 2015. godine. Studijom su obuhvaćene sve pacijentkinje kod kojih je preoperativno dijagnostikovana promjena na adneksama, a postoperativno patohistološki potvrđen maligni tumor jajnika u periodu istraživanja.

### **3.2. Epidemiološki i anamnestički podaci, laboratorijska ispitivanja**

Od svih pacijentkinja su u okviru preoperativne evaluacije adneksalnih masa uzeti osnovni epidemiološki podaci (starosna dob, zanimanje, obrazovanje, mjesto boravka, visina i težina, na osnovu kojih je izračunat BMI klasičnom formulom  $\text{kg/m}^2$ ), lična anamneza (hipertenzija, dijabetes melitus, endokrinološka, autoimuna i druga hronična oboljenja, kao i benigna i maligna oboljenja dojke), porodična, kao i ginekološka anamneza (menarha, broj porođaja, broj spontanijih i namjernih pobačaja, ukupan paritet, posljednja menstruacija i simptomi: bolovi, iregularno krvarenje, nadimanje i oticanje stomaka, druge tegobe). Analizirani su rutinski laboratorijski testovi: krvna slika, sedimentacija i nivo tumorskih markera (Ca-125, He-4, Ca-19.9, Ca-15.3 i CEA).

### **3.3. Preoperativne kliničke procedure i testovi**

Zatim su svim pacijentkinjama urađeni klinički i ultrasonografski pregledi male karlice, odnosno unutrašnjih ginekoloških organa. Ultrasonografski su izmjerene najveće dimenzije tumora, a zatim procijenjene tumorske karakteristike u vidu lokalizacije, solidno-cistične, tj. mješovite građe, multilokularnih komponenti, prisustvo inkrescencija i ekrescencija, prisustvo metastaza i slobodne tečnosti u Duglasovom prostoru. Takođe, kod svih pacijentkinja urađena je detaljna klinička obrada, koja podrazumijeva vaginalni i rektalni pregled, CT ili MRI male karlice i abdomena i eventualnu kolonoskopiju, cistoskopiju i intravensku pijelografiju.

Prema logaritamskoj jednačini odnosa vrijednosti tumorskih markera Ca-125 i He-4 dobijen je ROMA indeks (*Risk of Malignancy Algorithm*), a na osnovu vrijednosti Ca-125 i parametara ultrazvučnog nalaza – izračunat je RMI za svaku pacijentkinju. Za preračunavanje RMI (*Risk of Malignancy Index*) koristi se standardna formula:  $\text{RMI} =$



U x M x Ca-125. U formuli *M* predstavlja menopauzalni status i boduje se kao: 1 – premenopauzalna pacijentkinja, a 3 – postmenopauzalna pacijentkinja; *U* je skor ultrazvučnih parametara, gdje se prisustvo multilokularnosti, bilateralnosti, solidnih dijelova, ascitesa i metastaza boduje sa 1, a odsustvo sa 0.

### **3.4. Vrsta i radikalnost operativnog liječenja**

Sve pacijentkinje koje su bile uključene u studiju bile su podvrgnute operativnom liječenju. U toku laparotomije ili laparoskopije određivan je stadijum bolesti. Kod pacijentkinja kod kojih je operativni zahvat započeo laparoskopijom dalji tok operativnog zahvata je određen i usklađen u odnosu na stadijum bolesti. Kod pacijentkinja kod kojih je procijenjeno da je tumor resektabilan operacija je nastavljena konverzijom i laparotomijom. Radikalnost hirurškog zahvata je zavisila od stadijuma bolesti. Kod svih pacijentkinja je urađena maksimalna moguća citoredukcija. U skladu sa aktuelnim protokolima, kao adekvatan pristup smatrana je totalna histerektomija sa obostranom adneksetomijom, totalna omentektomija, selektivna limfadenektomija, apendektomija i multipla peritonealna biopsija. Kod pacijentkinja kod kojih je konstatovano postojanje abdominalnih metastaza operacija je proširena i na resekciju crijeva ili metastaza na jetri. Ipak, kod jednog broja pacijentkinja sa diseminovanim neoperabilnim tumorima bilo je moguće samo uzeti biopsije promjena radi stadiranja maligniteta. Tip operacije je za dalju analizu podataka klasifikovan kao histerektomija, biopsija ili drugo. Takođe, procjenjivano je da li je citoredukcija na operaciji bila adekvatna ili nepotpuna, a zatim je ova činjenica upoređena sa drugim ispitivanim podacima.

### **3.5. Postoperativna klinička i laboratorijska ispitivanja**

Postoperativno su analizirani svi histopatološki nalazi (HP) odstranjenih tumora kako bi se postavili definitivna dijagnoza i stadiranje bolesti po FIGO kriterijumima. Nakon toga, sve pacijentkinje su prikazane ginekološko-onkološkom konzilijumu, gdje je bolest definitivno stadirana, potvrđena histopatološka dijagnoza, utvrđeno postojanje i veličina eventualnog rezidualnog tumora, a na osnovu toga određena postoperativna hemioterapija.

Za sve pacijentkinje koje su upućene na hemioterapiju registrovan je tačan protokol, koji se primjenjivao. U skladu sa trenutnim preporukama, najčešći osnovni preparat je bila platina, koja se kombinovala sa ostalim hemioterapeuticima, u zavisnosti od histopatološkog nalaza tumora ovarijuma. Jedan broj pacijentkinja je primao i više vrsta hemioterapije. Pored toga, za svaku pacijentkinju je registrovan i broj primljenih ciklusa hemioterapije. Terapijski odgovor na primijenjene citostatike praćen je serumskim vrijednostima tumorskih markera. Komplet tumorskih markera (Ca-125, He-4, Ca-19.9, Ca-15.3 i CEA) određivao se prije hemioterapije i nakon njenog završetka, a zatim su ove dvije vrijednosti komparirane.

Pored prve operacije i adjuvantne hemioterapije, kod nekih pacijentkinja rađena je i reoperacija. Kod ovih pacijentkinja praćeno je vrijeme koje je prošlo od operacije do reoperacije i analiziran je tip, tj. vrsta urađene reoperacije u odnosu na to da li je postignuta ekscizija celog tumora (koji je preostao nakon prve operacije ili se javio kao nov) ili su rađene druge procedure, kao što su limfadenektomija, resekcija crijeva itd. Manji broj pacijentkinja upućen je na postoperativnu zračnu terapiju. Registrovan je i broj ciklusa zračne terapije koji je aplikovan.

### **3.6. Prikupljanje podataka, preživljavanje, praćenje**

Na kraju je za svaku pacijentkinju sa odmaklim stadijumima karcinoma jajnika ispitano njeno preživljavanje u mjesecima i u odnosu na uobičajene tačke presjeka u onkologiji, tj. od po 1, 3 i 5 godina. Podatke o preživljavanju smo dobili ili u ličnom kontaktu sa pacijentkinjama (intervjuom telefonskim putem) ili, u slučaju smrtnog ishoda, iz matičnih ureda, opština prebivališta pacijentkinja i Statističkog zavoda Republike Srpske. S obzirom na to da je studija dijelom prospektivna (od 2013. do 2015. godine), a dijelom retrospektivna (od 2009. do 2012. godine), sve pacijentkinje su praćene bar godinu dana, a neke do punih pet godina od operacije. Pored toga, evaluirani su i svi faktori analizirani preoperativno i postoperativno koji bi mogli uticati na stopu preživljavanja pacijentkinja sa odmaklim stadijumima karcinoma ovarijuma.

### 3.7. Statistička analiza

Za statističku obradu koristili smo metode deskriptivne statistike, kao što su broj i procenat, srednja vrijednost i standardna devijacija, za prikaz populacije i ispitivanih parametara, kao i učestalosti određenih parametara u ispitivanom uzorku.

Za utvrđivanje razlika značajnosti između različitih kategorija ispitivanih parametara korišćeni su Kolmogorov–Smirnov Z-test za procjenu normalnosti raspodele podataka, Fridmanova parametarska ANOVA, Kruskal–Valisova neparametarska ANOVA,  $\chi^2$  test, Fišerov T-test. Povezanosti između ispitivanih parametara ispitane su Pirsonovom parametarskom ili Spirmanovom neparametarskom korelacijom.

Studentov T-test (t) jeste statistički analitički parametarski metod. Baziran je na raspodjeli jednodimenzionalne slučajne promenljive. Njime se procjenjuje razlika vrijednosti dvije grupe (dva nezavisna uzorka; vezani uzorak) normalno raspoređenih parametarskih podataka. Pirsonov  $X^2$ -test ( $\chi^2$ ,  $X^2$ ) jeste statistički analitički neparametarski metod. Koristi se za procjenu značajnosti razlike apsolutnih (empirijskih) učestalosti (f) kategorija jednog obilježja, jednog uzorka (test slaganja), kao i dva nezavisna uzorka ili više njih (primjena na tablice kontingencije).

Jednofaktorska ANOVA je statistički analitički parametarski metod koji se koristi za ispitivanje dejstva jednog obilježja (faktor) na iste jedinice posmatranja (jedan uzorak) u tri vremenska perioda ili situacija, ili više njih (gradacije faktora). Parametarska ANOVA se upotrebljava za procjenu značajnosti razlike vrijednosti aritmetičkih sredina parova gradacija faktora. Jednofaktorska Kruskal–Valisova ANOVA ( $KW\chi^2$ ) jeste statistički analitički neparametarski metod koji se primjenjuje sa istim ciljem kao i jednofaktorska parametarska ANOVA u slučaju kada je ispitivani faktor – ili kada su ispitivanu parametri na koje on potencijalno utiče – neparametarska obilježja. Procjena efekata faktora bazira se na rangovima rezultujućeg neparametarskog obilježja svih nezavisnih uzoraka zajedno.

Pirsonova korelacija ( $r_{xy}$ ) jeste statistički analitički parametarski metod. Koristi se za procjenu značajnosti jačine i smjera ( $-1 \leq r_{xy} \leq +1$ ) povezanosti dva obilježja, tj. ispitivane karakteristike. Spirmanova korelacija rangova ( $\rho_{xy}$ ) jeste statistički analitički neparametarski metod. Koristi se za procjenu značajnosti jačine i smjera povezanosti

dva parametra registrovana na istoj jedinici posmatranja u slučaju kada su ta obilježja neparameterska, već rangovi, tj. kategorije.

Da bi se dobili modeli predikcije ishoda, tj. preživljavanja pacijentkinja po 1, 3, i 5 godina na osnovu preoperativno i postoperativno prikupljenih podataka, sproveden je Enter metod binarne logističke regresije. Ovo je metod multivarijantne statističke analize, koji pripada podgrupi metoda zavisnosti. Koristi se za ispitivanje, odnosno ocjenjivanje i apriorno predviđanje zavisnosti (prediktivni metod) jednog obilježja (zavisna promjenljiva; rezultujuća varijabla) od skupa obilježja (nezavisne promenljive; prediktori; eksplanatorne varijable). Binarnom logističkom regresijom ispituje se, odnosno ocjenjuje se koliko dobro skup prediktora ukazuje na relativni doprinos procenjenom ishodu svakog kvantitativnog nezavisnog obilježja (prediktora), ili ga objašnjava, pojedinačno u slučaju kada je ishod dihotomna varijabla (sa dvije kategorije, kao što su *da* ili *ne*, *živ* ili *mrtav*, u našem slučaju).

Za određivanje ukupnog preživljavanja pacijentkinja urađena je Kaplan–Majerova analiza preživljavanja. Da bi se odredio uticaj preoperativno i postoperativno prikupljenih podataka kao kofaktora koji mogu uticati na preživljavanje pacijentkinja, primijenjena je Koksova regresiona analiza preživljavanja. Analiza preživljavanja predstavlja skup statističkih procedura za analizu podataka, za koje je rezultujuća promjenljiva od interesa vrijeme dok ne nastupi smrt. Vremenski period koji pacijent provede u posmatranju, mjeren od momenta početka posmatranja, naziva se *pacijentovo vrijeme*. Sa druge strane, period od momenta posmatranja do momenta kada je uslijedila smrt vodi se kao vrijeme preživljavanja. Ukoliko je posmatrani pacijent i dalje živ na kraju procesa posmatranja, tj. nakon završetka studije, ili ako je pacijent izgubljen za praćenje – njegovo vrijeme preživljavanja se smatra cenzurisanim vremenom, pa su ovi slučajevi posebno prikazani na grafiku. Preživljavanje se izražava kao funkcija distribucije događaja u odnosu na vrijeme praćenja. Teoretski gledano, funkcija preživljavanja je opadajuća glatka kriva koja polazi iz momenta početka praćenja, gdje je očekivana vrijednost preživljavanja maksimalna, i opada ka nuli, kada vrijeme praćenja teži ka beskonačnosti. U praksi, grafici funkcije preživljavanja su stepenaste funkcije, prije nego glatke krive, gdje svaki pad u funkciji predstavlja negativan ishod.

Za obradu podataka korišćen je softverski program SPSS 20, a grafičko i tabelarno prikazivanje urađeno u *Microsoft Officeu*.

## **4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA**

---

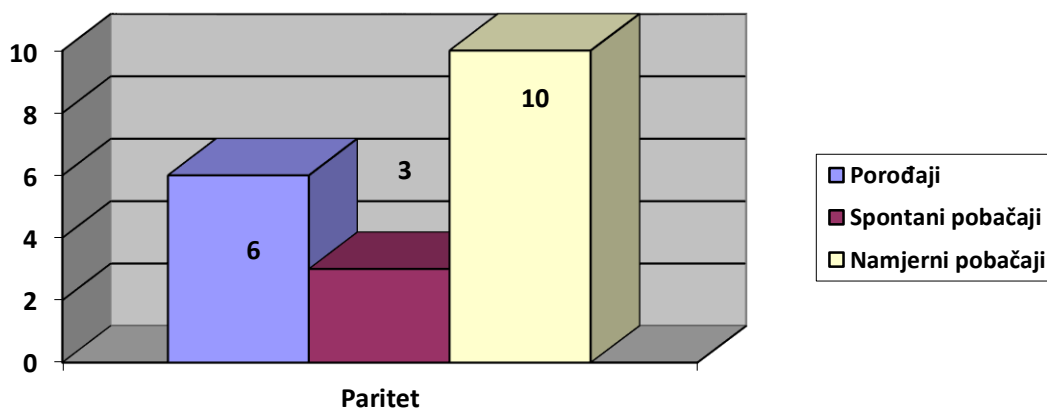
#### 4.1. Deskriptivni parametri ispitivanih pacijentkinja

Studija je obuhvatala 163 pacijentkinje sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika. Životno doba pacijentkinja bilo je od 29 do 86 godina. Izračunati prosječni BMI analiziranih bolesnica bio je u opsegu normalne uhranjenosti. U tabeli 1 su prikazani deskriptivni parametri ispitivanih pacijentkinja.

Tabela 1. Godine života, BMI i podaci o ciklusu i paritetu pacijentkinja

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Godine života	29,00	86,00	59,0245	11,81020
BMI	19,10	35,40	26,4025	2,88968
Menarha	11,00	18,00	13,5644	1,45736
Porodaji	0,00	6,00	2,0061	1,15201
Spontani pobačaji	0,00	3,00	0,3436	0,61243
Namjerni pobačaji	0,00	10,00	0,8160	1,49170
Paritet	0,00	14,00	3,1656	2,24781

Grafik 1. Maksimalni broj porođaja i pobačaja koje su imale ispitivane pacijentkinje



Kod većine pacijentkinja porodična i lična anamneza bile su negativne, tj. nije bilo ni hroničnih, ni nasljednih, niti drugih ginekoloških oboljenja, kao ni oboljenja dojke, kako u porodici tako i kod ispitivanih pacijentkinja (tabela 2).

Tabela 2. Učestalosti i značajnost razlika u oboljenjima pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Porodična anamneza	negativna	149	91,4	111,810	0,001
	pozitivna	14	8,6		
Lična anamneza	bez hroničnih oboljenja	87	53,4	173,405	0,001
	HTA	28	17,2		
	DM	5	3,1		
	endokrinološka	6	3,7		
	druga oboljenja	14	8,6		
	više oboljenja	23	14,1		
Oboljenja dojke	bez oboljenja	152	93,3	263,350	0,001
	benigna	5	3,1		
	maligna	6	3,7		
Druga ginekološka oboljenja	bez oboljenja	146	89,6	232,209	0,001
	benigna	11	6,7		
	maligna	6	3,7		



Analizirajući menopauzalni status, konstatujemo da je značajno više pacijentkinja bilo starije od 65 godina i u menopauzi. Pored ovoga, nije bilo značajnih razlika u učestalosti pojave simptoma koje su pacijentkinje imale prije operativnog liječenja (tabela 3).

Tabela 3. Menopauzalni status i simptomi pacijentkinja

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Menopauzalni status	pre	33	20,2	57,724	0,001
	poslije	130	79,8		
Kategorije godišta	mlađe od 65 godina	112	68,7	22,828	0,001
	65 godina i starije	51	31,3		
BMI kategorije	$\leq 25$	49	30,1	25,920	0,001
	$> 25$	114	69,9		
Simptomi	bez simptoma	28	17,2	12,681	0,081
	bolovi	36	22,1		
	krvarenje	4	2,5		
	nadimanje i opstipacija	12	7,4		
	urinarni problemi	2	1,2		
	drugi simptomi	17	10,4		
	više gore navedenih simptoma	64	39,3		

#### 4.2. Ultrazvučna sonografija i serumski markeri

Na preoperativnom ultrazvučnom pregledu prosječan dijametar najveće tumorske promjene na ovarijumima iznosio je 12,34 cm. U tabeli 4 su prikazane preoperativne vrijednosti tumorskih markera, ultrazvučnog promjera tumorske mase, kao i izračunatih ROMA i RMI vrijednosti. U tabeli 5 su prikazani deskriptivni ultrazvučni nalazi tumora ovarijuma, kao i značajnost razlike u učestalostima ispitivanih karakteristika.

Tabela 4. Preoperativni serumski nivoi tumorskih markera i UZ promjer tumora jajnika

Parametri	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
UZ promjer tumora	1,00	30,00	12,3374	1,70467
Ca-125	10,00	7326,00	612,8748	916,99378
Ca-199	0,00	126,00	13,7664	18,93732
CEA	0,00	87,02	4,9652	12,74929
Ca-153	0,95	842,40	20,1294	68,38868
He-4	11,20	1500,00	274,6743	415,25682
ROMA	0,55	99,90	68,4070	25,63000
RMI	0,00	65934,00	4840,5178	8166,62981

Tabela 5. Ultrasonografski parametri i RMI kategorije

Parametri		Broj	Procenat	$\chi^2$	p
Multilokularan	ne	73	44,8	1,773	0,183
	da	90	55,2		
Solidan	ne	39	23,9	44,325	0,001
	da	124	76,1		
Bilateralan	ne	70	42,9	3,245	0,072
	da	93	57,1		
Ascites	ne	39	23,9	44,325	0,001
	da	124	76,1		
Mješovita konzistencija	ne	59	36,2	12,423	0,001
	da	104	63,8		
Septiran	ne	104	63,8	12,423	0,001
	da	59	36,2		
Metastaze	ne	143	87,7	92,816	0,001
	da	20	12,3		
RMI kategorija	< 25 nizak rizik	5	3,1	195,325	0,001
	srednji rizik	20	12,3		
	> 250 visok rizik	138	84,7		

### 4.3. Preživljavanje

Većina pacijentkinja je kao prvu operaciju imala histerektomiju sa obostranom adneksektomijom, selektivnom lifadenektomijom i omentektomijom. Ipak, manji broj pacijentkinja imao je samo biopsiju tumora radi histološke verifikacije, stadiranja i dodatnih analiza. Reoperacija radi dodatne citoredukcije tumorskog tkiva urađena je kod oko 23% pacijentkinja (tabela 6). Period do reoperacije je prosječno iznosio 15 mjeseci (tabela 8).

Radioterapiju su primile samo dvije pacijentkinje, dok je većina pacijentkinja dobijala hemioterapiju (tabela 6). Pacijentkinje su, u prosjeku, primale po 7,5 ciklusa hemioterapije. Nakon primjene hemioterapije došlo je poboljšanja nalaza tumorskih markera kod većine pacijentkinja, kao što se i očekivalo. Vrijednosti tumorskih markera prije i poslije hemioterapije prikazane su u tabeli 7.

Sve ispitivane pacijentkinje su bile u FIGO stadijumu III ili IV (grafik 2). Postoperativnom analizom odstranjenih tumora ovarijuma registrovano je devet različitih histopatoloških tipova, od kojih je najzastupljeniji bio serozni adenokarcinom (tabela 9).

U prosjeku, do smrtnog ishoda kod ispitivanih pacijentkinja dolazilo je za oko 29 mjeseci nakon operativnog liječenja. Na kraju prve postoperativne godine bilo je više pacijentkinja koje su preživjele od broja onih koje su preminule. S druge strane, na kraju treće i pete godine znatno više pacijentkinja je preminulo zbog posljedica karcinoma jajnika (tabela 9).

Grafik 2. Broj pacijentkinja u odnosu na FIGO stadijum

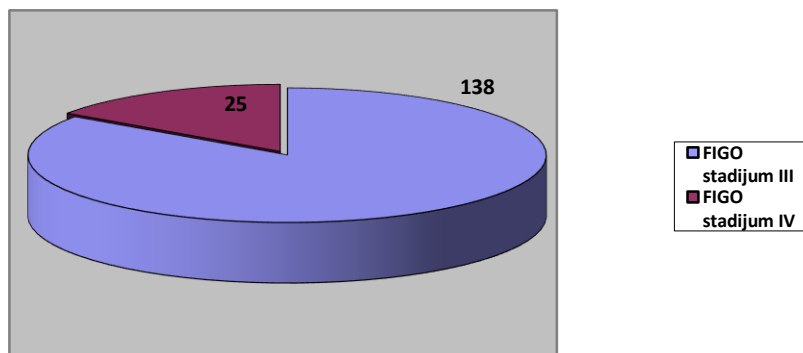


Tabela 6. Vrsta terapije koju su pacijentkinje imale

Parametri	Broj	Procenat	$\chi^2$	p	
Tip operacije	histerektomija	101	62,0	60,270	0,001
	drugo	29	17,8		
	samo stejdžing	33	20,2		
Citoredukcija na operaciji	adekvatna	101	62,0	9,331	0,002
	loša	62	38,0		
Reoperacija	nije urađena	126	77,3	48,595	0,001
	urađena	37	22,7		
Tip reoperacije	histerektomija	17	10,4	0,243	0,622
	drugo	20	12,3		
Radioterapija	nije primala	161	98,8	155,098	0,001
	primala	2	1,2		
Hemioterapija	nije primala	30	18,4	65,086	0,001
	primala	133	81,6		
Tip hemioterapije	Taxol / Carboplatina	60	36,8	30,955	0,001
	Carboplatina / Endoxan	12	7,4		
	Cisplatina / Endoxan	11	6,7		
	Paklitaxel / Carboplatina	15	9,2		
	drugi protokol ili više linija	36	22,1		

Tabela 7. Vrijednosti tumorskih markera prije i poslije hemioterapije

Parametri		Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Prije hemioterapije	Ca-125	6,90	9360,00	494,9794	978,73089
	Ca-19.9	0,00	86,30	11,2234	12,64266
	CEA	0,00	66,70	3,8049	7,91829
	Ca-15.3	0,00	166,70	12,6164	16,78167
	He-4	11,20	1500,00	203,8313	263,52725
Poslije hemioterapije	Ca-125	0,00	1896,00	134,5815	253,48809
	Ca-19.9	0,00	2816,80	30,1639	241,72903
	CEA	0,00	12,27	2,3657	1,85923
	Ca-15.3	0,00	57,71	9,8390	8,39146
	He-4	0,00	357,10	86,0702	78,90158

Tabela 8. Broj primijenjenih ciklusa radioterapije i hemioterapije, kao i vrijeme do reoperacije ili do smrtnog ishoda

Parametri	Broj pacijentkinja	Minimum	Maksimum	Aritmetička sredina	Standardna devijacija
Broj mjeseci do reoperacije	37	1,00	84,00	15,4324	18,65258
Broj ciklusa radioterapije	163	0,00	4,00	0,0245	0,31330
Broj ciklusa hemioterapije	134	2,00	12,00	7,5000	3,36669
Preživljavanje u mjesecima	163	0,00	91,00	29,4049	23,05004

Tabela 9. Učestalosti dijagnoza i stadijuma tumora, kao i preživljavanje pacijentkinja

Parametri	Broj	Procenat	$\chi^2$	p	
HP DG	AdenoCa serosus	123	75,5	687,472	0,001
	AdenoCa mucinosus	12	7,4		
	Ca endometrioides	4	2,5		
	Clear cell	3	1,8		
	Granulosateka cell Tu	6	3,7		
	Krukenberg Tu	6	3,7		
	Mixed Mullerian Tu	2	1,2		
	Borderline	2	1,2		
	Drugi tipovi	5	3,1		

HP DG kategorije	Serozni		123	75,5	132,528	0,001
	Muciozni		12	7,4		
	Svi ostali tipovi		28	17,2		
FIGO stadijum	3a		64	39,3	95,006	0,001
	3b		13	8,0		
	3c		61	37,4		
	4a		20	12,3		
	4b		5	3,1		
Živa poslije 1 god.	Broj praćenih pacijentkinja: 163	ne	41	25,2	40,252	0,001
		da	122	74,8		
Živa poslije 3 god.	Broj praćenih pacijentkinja: 124	ne	74	45,4	4,645	0,031
		da	50	30,7		
Živa poslije 5 god.	Broj praćenih pacijentkinja: 74	ne	53	32,5	13,838	0,001
		da	21	12,9		

Godine života pacijentkinja su bile negativno povezane sa ukupnim preživljavanjem, mjenim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 3 godine. BMI pacijentkinja je negativno korelirao sa ukupnim preživljavanjem, mjenim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 3 godine i 5 godina. Pored toga, ukupno preživljavanje, mjenim u mjesecima, bilo je u negativnoj korelaciji sa postojanjem drugih ginekoloških oboljenja, kao i sa menopausalnim statusom pacijentkinja. Nije bilo drugih značajnih korelacija preživljavanja pacijentkinja i njihovih anamnestičkih podataka (tabela 10).



### 4.3.1. Preoperativni parametri i preživljavanje

Tabela 10. Korelacije anamnestičkih podataka i preživljavanja pacijentkinja

Parametri		Preživljavanje u mjesecima	Preživljavanje 1 godinu	Preživljavanje 3 godine	Preživljavanje 5 godina
Godine života	ρ	-0,194	-0,123	-0,188	-0,136
	p	<b>0,013</b>	0,118	<b>0,037</b>	0,250
Kategorije godišta	ρ	-0,229	-0,188	-0,213	-0,196
	p	<b>0,003</b>	<b>0,016</b>	<b>0,018</b>	0,094
Porodična anamneza	ρ	-0,005	-0,024	-0,013	0,142
	p	0,946	0,760	0,886	0,226
Lična anamneza	ρ	-0,080	-0,061	0,031	-0,049
	p	0,312	0,442	0,732	0,678
Bolesti dojke	ρ	0,031	-0,076	0,150	0,063
	p	0,696	0,333	0,095	0,594
Ginekološka oboljenja	ρ	-0,204	-0,153	-0,125	-0,041
	p	<b>0,009</b>	0,051	0,165	0,730
BMI	ρ	-0,191	-0,077	-0,240	-0,253
	p	<b>0,015</b>	0,332	<b>0,007</b>	<b>0,029</b>
BMI kategorije	ρ	-0,210	-0,103	-0,226	-0,312
	p	<b>0,007</b>	0,193	<b>0,012</b>	<b>0,007</b>
Menarha	ρ	-0,152	-0,048	-0,053	-0,052

	p	0,053	0,540	0,556	0,660
Menopauzalni status žena	ρ	-0,170	-0,081	-0,171	-0,069
	p	<b>0,030</b>	0,304	0,058	0,558
Porodaji	ρ	-0,033	-0,010	-0,018	-0,170
	p	0,672	0,899	0,840	0,147
Ukupni paritet	ρ	-0,057	0,006	-0,042	-0,154
	p	0,468	0,937	0,647	0,190

Preoperativno određen UZ promjer tumefakta negativno je korelirao samo sa petogodišnjim preživljavanjem pacijentkinja. Bilateralnost tumefakta je bila negativno povezana sa ukupnim preživljavanjem, mjerenim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 1 godine i 5 godina. Prisustvo ascitesa uočeno na preoperativnom UZ pregledu bilo je u negativnoj korelaciji sa ukupnim preživljavanjem, mjerenim u mjesecima, kao i sa jednogodišnjim preživljavanjem. Simptomi pacijentkinja nisu bili povezani sa preživljavanjem. Takođe, nijedan drugi UZ parametar nije značajno korelirao sa preživljavanjem pacijentkinja (tabela 11).

S druge strane, svi tumorski markeri, čije su vrijednosti u serumu određene preoperativno, bili su povezani sa preživljavanjem pacijentkinja (tabela 12).

Tabela 11. Korelacije UZ parametara tumora jajnika i preživljavanja pacijentkinja

Parametri		Preživljavanje u mjesecima	Preživljavanje 1 godinu	Preživljavanje 3 godine	Preživljavanje 5 godina	Simptomi	UZ promjer
Simptomi	p	-0,092	-0,036	-0,027	-0,071	/	-0,007
	p	0,245	0,644	0,764	0,547	/	0,931
UZ promjer	p	-0,028	-0,001	-0,027	-0,235	-0,007	/
	p	0,722	0,990	0,762	<b>0,043</b>	0,931	/
Multilokularni tumefakt	p	0,086	0,075	0,066	0,182	-0,063	0,134
	p	0,277	0,341	0,469	0,121	0,425	0,087
Solidni tumefakt	p	-0,093	-0,060	-0,048	-0,079	0,101	-0,088
	p	0,239	0,447	0,600	0,506	0,199	0,262
Bilateralni tumefakt	p	-0,216	-0,189	-0,121	-0,255	0,053	-0,081
	p	<b>0,006</b>	<b>0,016</b>	0,182	<b>0,028</b>	0,501	0,303
Ascites	p	-0,271	-0,226	-0,116	-0,202	0,113	-0,159
	p	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	0,198	0,084	0,152	<b>0,042</b>
Mješovita konzistencija	p	-0,057	-0,025	-0,028	0,196	0,017	0,171
	p	0,473	0,754	0,757	0,094	0,827	<b>0,029</b>
Septiran tumefakt	p	-0,058	-0,064	0,045	0,095	-0,071	0,163
	p	0,466	0,420	0,619	0,419	0,368	<b>0,038</b>
Metastaze	p	-0,129	-0,085	-0,141	-0,050	0,117	0,184
	p	0,100	0,281	0,119	0,672	0,138	<b>0,019</b>

Tabela 12. Korelacije preoperativnih nalaza tumorskih markera i preživljavanja pacijentkinja

Parametri		Preživljavanje u mjesecima	Preživljavanje 1 godinu	Preživljavanje 3 godine	Preživljavanje 5 godina	ROMA	RMI
Ca-125 preoperativni	$\rho$	-0,335	-0,187	-0,363	-0,317	0,861	0,941
	p	<b>0,001</b>	<b>0,017</b>	<b>0,001</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Ca-19.9 preoperativni	$\rho$	-0,236	-0,112	-0,343	-0,246	0,555	0,537
	p	<b>0,002</b>	<b>0,156</b>	<b>0,001</b>	<b>0,034</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
CEA preoperativni	$\rho$	-0,230	-0,115	-0,254	-0,200	0,307	0,386
	p	<b>0,003</b>	<b>0,142</b>	<b>0,004</b>	<b>0,088</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Ca-15.3 preoperativni	$\rho$	-0,389	-0,283	-0,289	-0,285	0,713	0,749
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
He-4 preoperativni	$\rho$	-0,322	-0,183	-0,328	-0,279	0,754	0,800
	p	<b>0,001</b>	<b>0,019</b>	<b>0,001</b>	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
ROMA preoperativni	$\rho$	-0,323	-0,211	-0,300	-0,278	/	0,809
	p	<b>0,001</b>	<b>0,007</b>	<b>0,001</b>	<b>0,016</b>	/	<b>0,001</b>
RMI preoperativni	$\rho$	-0,384	-0,225	-0,400	-0,357	0,809	/
	p	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>	<b>0,001</b>	/
RMI kategorije	$\rho$	-0,304	-0,208	-0,257	-0,253	0,457	0,626
	p	<b>0,001</b>	<b>0,008</b>	<b>0,004</b>	<b>0,029</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Histopatološka dijagnoza nije bila povezana sa preživljavanjem, dok je FIGO stadijum korelirao negativno sa preživljavanjem pacijentkinja, kako ukupno tako i po godinama. Tip operacije je, takođe, negativno korelirao sa ukupnim preživljavanjem, mjerenim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 1 godine i 5 godina. Ukupno preživljavanje u mjesecima je bilo pozitivno povezano sa mjesecima do reoperacije. Primjena hemioterapije je pozitivno korelirala sa ukupnim preživljavanjem, mjerenim u mjesecima, kao i sa jednogodišnjim preživljavanjem. FIGO stadijum je bio pozitivno povezan i sa tipom operacije i brojem primijenjenih hemioterapijskih ciklusa. Histopatološka dijagnoza je pozitivno korelirala sa tipom operacije, a negativno sa postojanjem reoperacije, kao i primjenom hemioterapije, što ukazuje na to da su maligniteti iz grupe adenokarcinoma najčešće imali adekvatnu citoredukciju i najređe primali adjuvantnu terapiju (tabela 13).

Ukupno preživljavanje u mjesecima je bilo značajno povezano sa nalazom svih tumorskih markera prije i poslije hemioterapije, osim CEA poslije hemioterapije (tabela 14).

### 4.3.2. Terapijski pristup i preživljavanje

Tabela 13. Korelacija terapijskog pristupa, HP i stadijuma tumora sa preživljavanjem pacijentkinja

Parametri		Preživljavanje u mjesecima	Preživljavanje 1 godinu	Preživljavanje 3 godine	Preživljavanje 5 godina	HPDG	FIGO st.
HPDG	p	0,076	-0,048	-0,086	-0,178	/	0,010
	p	0,335	0,543	0,344	0,129	/	0,903
HP DG kategorije	p	0,074	-0,052	-0,079	-0,159	0,996	0,001
	p	0,350	0,510	0,386	0,176	<b>0,001</b>	0,987
FIGO stadijum	p	-0,509	-0,295	-0,561	-0,510	0,010	/
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,903	/
Tip operacije	p	-0,311	-0,139	-0,296	-0,263	-0,214	0,372
	p	<b>0,001</b>	0,076	<b>0,001</b>	<b>0,023</b>	<b>0,006</b>	<b>0,001</b>
Citoredukcija na operaciji	p	-0,301	-0,128	-0,276	-0,259	-0,196	0,366
	p	<b>0,001</b>	0,103	<b>0,002</b>	<b>0,026</b>	<b>0,012</b>	<b>0,001</b>
Reoperacija	p	0,004	0,078	-0,028	-0,094	-0,156	0,129
	p	0,962	0,323	0,756	0,427	<b>0,046</b>	0,101
Tip reoperacije	p	0,145	-0,030	0,306	0,354	0,155	0,079
	p	0,392	0,860	0,147	0,196	0,358	0,642
Mjeseci reoperacije	p	0,490	0,245	0,118	0,135	0,229	0,159
	p	<b>0,002</b>	0,143	0,581	0,631	0,172	0,347

RT terapija	p	0,019	0,065	-0,105	-0,074	0,068	-0,028
	p	0,810	0,413	0,245	0,533	0,387	0,726
Broj ciklusa RT	p	0,050	0,046	-0,074	0,064	-0,044	-0,020
	p	0,525	0,564	0,413	0,571	0,575	0,805
Hemioterapija	p	0,273	0,272	0,137	0,114	-0,257	-0,003
	p	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,129	0,332	<b>0,001</b>	0,971
Broj ciklusa hemioterapije	p	-0,011	0,066	-0,120	0,069	-0,136	0,258
	p	0,900	0,449	0,221	0,594	0,118	<b>0,003</b>
Tip hemioterapije	p	0,036	0,062	0,065	0,094	0,078	-0,014
	p	0,682	0,477	0,507	0,468	0,370	0,875

Postojale su značajne međusobne korelacije tumorskih markera prije i poslije hemioterapije (tabela 15).

U tabelama 16 i 17 prikazane su značajnosti razlika ispitivanih parametara u odnosu na preživljavanje pacijentkinja jednu godinu, tri godine ili pet godina. Veći procenat trogodišnjeg preživljavanja imale su mlađe pacijentkinje od starijih žena. Takođe, veći procenat preživljavanja na 3 godine i 5 godina imale su pacijentkinje manjeg BMI od gojaznijih pacijentkinja, dok nije bilo značajnih razlika u jednogodišnjem preživljavanju u vezi sa BMI pacijentkinja. Ako je preoperativno promjer tumora bio manji, procentualno je bilo veće petogodišnje preživljavanje.

### 4.3.3. Postoperativni parametri i preživljavanje

Tabela 14. Korelacije postoperativnih nalaza tumorskih markera i preživljavanja pacijentkinja

Parametri		Preživljavanje u mjesecima	Preživljavanje 1 godinu	Preživljavanje 3 godine	Preživljavanje 5 godina
Ca-125 prije hemioterapije	$\rho$	-0,347	-0,161	-0,366	-0,380
	p	<b>0,001</b>	0,064	<b>0,001</b>	<b>0,002</b>
Ca-19.9 prije hemioterapije	$\rho$	-0,208	-0,079	-0,304	-0,241
	p	<b>0,016</b>	0,363	<b>0,002</b>	0,060
CEA prije hemioterapije	$\rho$	-0,275	-0,119	-0,271	-0,266
	p	<b>0,001</b>	<b>0,171</b>	<b>0,005</b>	<b>0,037</b>
Ca-15.3 prije hemioterapije	$\rho$	-0,336	-0,245	-0,226	-0,260
	p	<b>0,001</b>	<b>0,004</b>	<b>0,021</b>	<b>0,041</b>
He-4 prije hemioterapije	$\rho$	-0,369	-0,194	-0,364	-0,312
	p	<b>0,001</b>	<b>0,024</b>	<b>0,001</b>	<b>0,014</b>
Ca-125 poslije hemioterapije	$\rho$	-0,284	-0,207	-0,355	-0,238
	p	<b>0,001</b>	<b>0,016</b>	<b>0,001</b>	0,063
Ca-19.9 poslije hemioterapije	$\rho$	-0,178	-0,067	-0,244	-0,128
	p	<b>0,039</b>	0,442	<b>0,012</b>	0,316
CEA poslije hemioterapije	$\rho$	-0,051	-0,044	-0,044	0,026
	p	0,558	0,612	0,655	0,839



Ca-15.3 poslije hemioterapije	$\rho$	-0,253	-0,174	-0,139	-0,227
	p	<b>0,003</b>	<b>0,045</b>	0,156	0,076
He-4 poslije hemioterapije	$\rho$	-0,329	-0,186	-0,315	-0,183
	p	<b>0,001</b>	<b>0,031</b>	<b>0,001</b>	0,155

Tabela 15. Korelacije tumorskih markera prije i poslije hemioterapije

Parametri		Ca-125 poslije HT	Ca-199 poslije HT	CEA poslije HT	Ca-153 poslije HT	He-4 poslije HT
Ca-125 prije HT	r	0,353	0,004	0,141	0,402	0,675
	p	<b>0,001</b>	0,960	0,105	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
Ca-199 prije HT	r	0,129	0,008	0,118	0,161	0,372
	p	0,137	0,931	0,174	0,063	<b>0,001</b>
CEA prije HT	r	0,033	-0,001	0,199	0,093	0,204
	p	0,702	0,987	<b>0,021</b>	0,286	<b>0,018</b>
Ca-153 prije HT	r	0,379	0,154	0,107	0,715	0,535
	p	<b>0,001</b>	0,076	0,220	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>
He-4 prije HT	r	0,405	0,044	0,222	0,485	0,875
	p	<b>0,001</b>	0,611	<b>0,010</b>	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>

Tabela 16. Značajnost razlike ispitivanih preoperativnih parametara u odnosu na preživljavanje pacijentkinja

Parametri	Ukupni mjeseci preživljavanja		Preživljavanje 1 god.		Preživljavanje 3 god.		Preživljavanje 5 god.	
	F	p	KW $\chi^2$	p	KW $\chi^2$	p	KW $\chi^2$	p
Godište	1,211	0,194	2,450	0,118	4,334	<b>0,037</b>	1,341	0,247
Kategorije godina	0,742	0,902	5,738	<b>0,017</b>	5,564	<b>0,018</b>	2,808	0,094
Porodična anamneza	1,343	0,092	0,094	0,759	0,021	0,886	1,482	0,224
Lična anamneza	0,901	0,673	0,596	0,440	0,119	0,730	0,176	0,675
Bolesti dojke	1,291	0,125	0,945	0,331	2,784	0,095	0,289	0,591
Ginekološke bolesti	1,407	0,063	3,794	0,051	1,936	0,164	0,122	0,727
BMI	1,074	0,370	0,948	0,330	7,089	<b>0,008</b>	4,687	<b>0,030</b>
BMI kategorije	1,277	0,136	1,703	0,192	6,283	<b>0,012</b>	7,123	<b>0,008</b>
Menarha	1,420	0,058	0,379	0,538	0,350	0,554	0,197	0,657
Menopauza	1,960	<b>0,001</b>	1,062	0,303	3,590	0,058	0,349	0,554
Porodaji	1,265	0,145	0,016	0,898	0,041	0,839	2,116	0,146
Spontani pobačaj	0,735	0,909	1,025	0,311	0,397	0,529	0,619	0,432
Abortusi	3,470	<b>0,001</b>	0,390	0,532	0,005	0,942	0,124	0,725
Paritet	2,235	<b>0,001</b>	0,006	0,937	0,213	0,645	1,732	0,188
Simptomi	1,128	0,292	0,215	0,643	0,091	0,763	0,370	0,543
UZ promjer tumora	1,273	0,139	0,001	0,990	0,093	0,761	4,046	<b>0,044</b>

Multilokularno	0,776	0,864	0,911	0,340	0,529	0,467	2,420	0,120
Solidno	1,102	0,329	0,583	0,445	0,278	0,598	0,451	0,502
Bilateralno	0,813	0,815	5,771	<b>0,016</b>	1,789	0,181	4,759	<b>0,029</b>
Ascites	1,584	<b>0,020</b>	8,251	<b>0,004</b>	1,665	0,197	2,980	0,084
Mješovita konzistencija	1,201	0,204	0,099	0,753	0,097	0,755	2,808	0,094
Septiran	0,956	0,574	0,654	0,419	0,250	0,617	0,664	0,415
Metastaze	0,632	0,976	1,167	0,280	2,439	0,118	0,183	0,669
Ca-125 preop.	0,550	0,995	5,678	<b>0,017</b>	16,195	<b>0,001</b>	7,344	<b>0,007</b>
Ca-19.9 preop.	0,716	0,926	2,019	0,155	14,460	<b>0,001</b>	4,429	<b>0,035</b>
CEA preop.	0,640	0,973	2,157	0,142	7,952	<b>0,005</b>	2,920	0,087
Ca-15.3 preop.	1,267	0,144	12,953	<b>0,001</b>	10,298	<b>0,001</b>	5,924	<b>0,015</b>
He-4 preop.	0,562	0,993	5,446	<b>0,020</b>	13,248	<b>0,001</b>	5,693	<b>0,017</b>
ROMA preop.	1,513	<b>0,032</b>	7,181	<b>0,007</b>	11,068	<b>0,001</b>	5,643	<b>0,018</b>
RMI preop.	0,508	0,998	8,207	<b>0,004</b>	19,662	<b>0,001</b>	9,312	<b>0,002</b>
RMI kategorije	1,940	<b>0,001</b>	7,025	<b>0,008</b>	8,154	<b>0,004</b>	4,688	<b>0,030</b>

Postojale su značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju u vezi sa postojanjem ascitesa i bilateralnom pojavom tumorskih adneksalnih masa. Pored toga, ako promjene nisu bile bilateralne, i petogodišnje preživljavanje pacijentkinja bilo je u većem stepenu. Značajne razlike u preživljavanju uočene su za sve preoperativno određivane nivoe tumorskih markera, kao i kategorije RMI. Takođe, postojale su značajne razlike u preživljavanju pacijentkinja u odnosu na nivoe tumorskih markera prije i poslije hemioterapije. FIGO stadijum IV pokazao je značajno manji procenat preživljavanja u

odnosu na FIGO stadijum III. Kada je bilo moguće uraditi opsežniju citoreduktivnu operaciju, bio je veći procenat preživljavanja od 3 godine i 5 godina. Stepenn jednogodišnjeg preživljavanja bio je veći kod pacijentkinja koje su primale hemioterapiju.

Tabela 17. Značajnost razlike ispitivanih postoperativnih parametara u odnosu na preživljavanje pacijentkinja

Parametri	Ukupni mjeseci preživljavanja		Preživljavanje 1 god.		Preživljavanje 3 god.		Preživljavanje 5 god.	
	F	p	KW $\chi^2$	p	KW $\chi^2$	p	KW $\chi^2$	p
HP DG	1,170	0,239	0,373	0,541	0,903	0,342	2,317	0,128
HP DG kat.	0,844	0,768	1,889	0,389	0,761	0,683	2,118	0,347
FIGO stadijum	1,642	<b>0,013</b>	14,102	<b>0,001</b>	38,705	<b>0,001</b>	18,996	<b>0,001</b>
Tip operacije	1,207	0,198	3,144	0,076	10,792	<b>0,001</b>	5,061	<b>0,024</b>
Citoredukcija	1,275	0,137	2,666	0,102	9,346	<b>0,002</b>	4,916	<b>0,027</b>
Reoperacija	1,004	0,488	0,982	0,322	0,098	0,755	0,641	0,423
Tip reoperacije	1,147	0,410	0,032	0,857	2,147	0,143	1,750	0,186
Mjesec do reoperacije	1,228	0,359	2,168	0,141	0,323	0,570	0,256	0,613
Radioterapija	0,420	0,983	0,676	0,411	1,362	0,243	0,396	0,529
Broj ciklusa RT	0,696	0,942	0,336	0,562	0,676	0,411	0,003	0,987
Hemioterapija	1,356	0,086	11,983	<b>0,001</b>	2,308	0,129	0,954	0,329
Br. ciklusa HT	0,789	0,828	0,578	0,447	1,509	0,219	0,291	0,589
Tip HT	1,177	0,252	0,511	0,475	0,445	0,505	0,537	0,464
Ca-125 prije HT	0,347	0,949	3,437	0,064	13,960	<b>0,001</b>	8,821	<b>0,003</b>
Ca-19.9 prije HT	0,593	0,981	0,836	0,361	9,621	<b>0,002</b>	3,528	0,060
CEA prije HT	0,545	0,992	1,885	0,170	7,611	<b>0,006</b>	4,314	<b>0,038</b>

Ca-15.3 prije HT	0,971	0,544	7,994	<b>0,005</b>	5,299	<b>0,021</b>	4,125	<b>0,042</b>
He-4 prije HT	0,551	0,971	5,027	<b>0,025</b>	13,791	<b>0,001</b>	5,932	<b>0,015</b>
Ca-125 poslije HT	0,522	0,995	5,694	<b>0,017</b>	13,111	<b>0,001</b>	3,446	0,063
Ca-19.9 poslije HT	0,289	0,991	0,597	0,440	6,247	<b>0,012</b>	1,022	0,312
CEA poslije HT	1,264	0,170	0,259	0,611	0,203	0,653	0,043	0,837
Ca-15.3 poslije HT	1,083	0,371	4,012	<b>0,045</b>	2,020	0,155	3,138	0,077
He-4 poslije HT	0,572	0,987	4,607	<b>0,032</b>	10,295	<b>0,001</b>	2,038	0,153

Značajne razlike u nivoima tumorskih markera registrovane su za Ca-125 i Ca-15.3 prije i poslije hemioterapije, Ca-19.9 i CEA prije operacije i prije hemioterapije, kao i za sve periode praćenja za tumorski marker He-4 (tabela 18). Sve vrijednosti su bile u značajnom padu nakon hemioterapije, što ukazuje na njenu adekvatnu primjenu i pozitivni učinak.

#### 4.3.4. Prediktori preživljavanja

Tabela 18. Značajnosti razlika u nivoima tumorskih markera

Parametri	t	p
Ca-125 prije operacije – Ca-125 prije HT	1,818	0,071
Ca-125 prije HT – Ca-125 poslije HT	4,533	<b>0,001</b>
Ca-19.9 prije operacije – Ca-19.9 prije HT	2,783	<b>0,006</b>
Ca-19.9 prije HT – Ca-19.9 poslije HT	0,914	0,363
CEA prije operacije – CEA prije HT	2,149	<b>0,033</b>
CEA prije HT – Ca-19.9 poslije HT	-1,268	0,207
Ca-15.3 prije operacije – Ca-15.3 prije HT	1,367	0,174
Ca-15.3 prije HT – Ca-15.3 poslije HT	2,619	<b>0,010</b>
He-4 prije operacije – He-4 prije HT	3,523	<b>0,001</b>
He-4 prije HT – He-4 poslije HT	6,878	<b>0,001</b>

Kada je ispitan uticaj svih anamnestičkih parametara pacijentkinja na njihovo preživljavanje, nije dobijen značajan model ni za petogodišnje ( $\chi^2 = 9,430$ ;  $p = 0,399$ ), ni za trogodišnje ( $\chi^2 = 15,587$ ;  $p = 0,112$ ), pa čak ni za jednogodišnje preživljavanje ( $\chi^2 = 12,151$ ;  $p = 0,275$ ).

Značajan model predikcije nije dobijen ni za preoperativno određivane ultrazvučne parametre tumora za preživljavanje pet godina ( $\chi^2 = 12,431$ ;  $p = 0,190$ ) i tri godine ( $\chi^2 = 7,154$ ;  $p = 0,520$ ). S druge strane, rezultati ove studije ukazuju da se ovi parametri mogu koristiti za predikciju jednogodišnjeg preživljavanja kao značajan model, prikazan sljedećom jednačinom ( $B = 1,090$ ; Wald = 36,489;  $\text{Exp}(B) = 2,976$ ;  $R^2$  Nagelkerke = 0,142; total classification % = 74,2;  $\chi^2 = 16,519$ ;  $p = 0,036$ ):

PREŽIVLJAVANJE 3 GODINE = 2,791 – 1,486 x ASCITES – 0,840 x BILATERALNOST.

Značajne jednačine predikcije preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma dobijene su kada su testirani zajednički uticaji tumorskih markera, ultrazvučnih parametara i njihovih međusobnih odnosa kroz indekse i/ili algoritme za petogodišnje (B = 0,926; Wald = 12,890; Exp(B) = 0,396; R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0,268; total classification % = 74,3;  $\chi^2$  = 15,720; p = 0,043), trogodišnje (B = 0,392; Wald = 4,586; Exp(B) = 0,676; R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0,306; total classification % = 71;  $\chi^2$  = 31,884; p = 0,001), kao i jednogodišnje preživljavanje (B = 1,090; Wald = 36,489; Exp(B) = 2,976; R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0,178; total classification % = 75,5;  $\chi^2$  = 20,919; p = 0,007).

PREŽIVLJAVANJE 5 GODINA = 3,322 – 0,866 x RMI;

PREŽIVLJAVANJE 3 GODINE = 1,413 – 0,240 x RMI;

PREŽIVLJAVANJE 1 GODINU = 7,146 – 1,563 x RMI – 0,024 x ROMA

– 0,003 x PREOPERATIVNI CA-125.

Dobijena je i jedna značajna jednačina predikcije petogodišnjeg preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom ovarijuma kada je analiziran zajednički uticaj tipa operacije i reoperacije, hemioterapije i radioterapije, histopatološke dijagnoze tumora, kao i FIGO stadijuma (B = 1,386; Wald = 4,612; Exp(B) = 0,250; R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0,989; total classification % = 63,7;  $\chi^2$  = 15,012; p = 0,036). Ovi parametri nisu dali značajan model za trogodišnje ( $\chi^2$  = 12,909; p = 0,115), kao ni za jednogodišnje ( $\chi^2$  = 2,742; p = 0,950) preživljavanje pacijentkinja.

PREŽIVLJAVANJE 5 GODINA = 11,473 – 6,696 x FIGO STADIJUM.

Dobijena je značajna jednačina predikcije trogodišnjeg preživljavanja kada je analiziran ukupni uticaj nivoa tumorskih markera prije i poslije hemioterapije (B = 0,288; Wald = 2,128; Exp(B) = 0,750; R<sup>2</sup> Nagelkerke = 0,322; total classification % = 71,4;  $\chi^2$  = 12,431; p = 0,190). Ovi parametri nisu dali značajan model za petogodišnje ( $\chi^2$  = 10,658; p = 0,103), kao ni za jednogodišnje ( $\chi^2$  = 16,660; p = 0,082) preživljavanje pacijentkinja.



PREŽIVLJAVANJE 3 GODINE = 0,570 – 0,023 x HE-4 POSLIJE HEMIOTERAPIJE.

Na osnovu dobijenih modela predikcije preživljavanja može se reći da su najbitniji parametri koji utiču na jednogodišnje preživljavanje preoperativni nivoi CA-125, ROMA i RMI. Manji je stepen trogodišnjeg preživljavanja pacijentkinja sa ascitesom, bilateralnim promjenama i visokim rizikom prema preoperativno određenom RMI. Pored toga, za pacijentkinje koje su primale hemioterapiju preživljavanje nakon tri godine je procentualno veće ako je postignuto da He-4 poslije hemioterapije bude maksimalno sniženih vrijednosti. Što se tiče petogodišnjeg preživljavanja, najbitniji prediktori su preoperativno određen RMI i FIGO stadijum karcinoma ovarijuma.

#### 4.3.5. Funkcije preživljavanja

Kada je ispitano ukupno petogodišnje preživljavanje pacijentkinja, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 19, a prikazana na grafiku 3. Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u mjesecima, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 20, a prikazana na grafiku 4. Registrovan je konstantan pad u preživljavanju pacijentkinja, koji se naročito povećava nakon druge postoperativne godine, a kada su analizirani pojedinačni mjeseci, zaključujemo da značajnije opada stepen preživljavanja poslije 30 mjeseci.

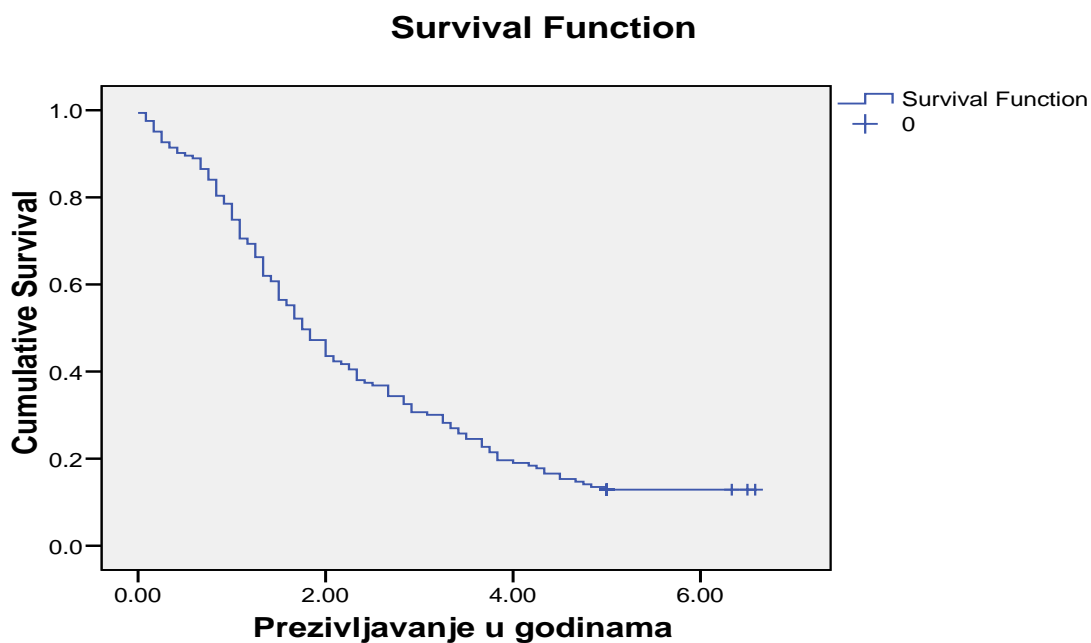
Tabela 19. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom jajnika

Mean				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
2,482	0,153	2,181	2,782	1,750	0,140	1,476	2,024

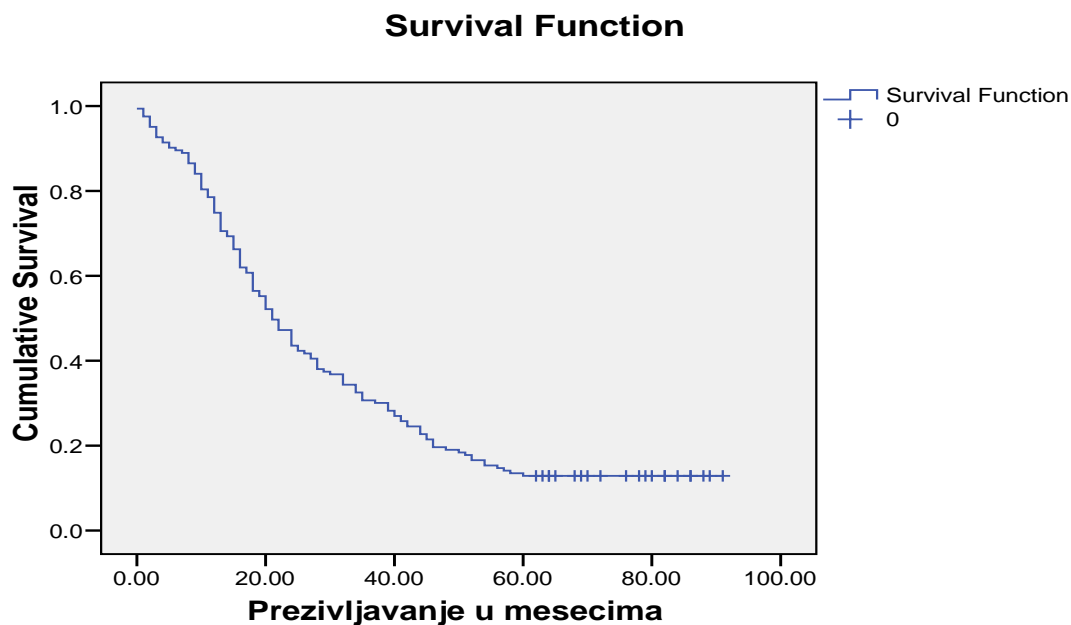
Tabela 20. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika

Mean				Median			
Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
		Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
31,325	2,103	27,203	35,447	21,000	1,680	17,707	24,293

Grafik 3. Petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom jajnika



Grafik 4. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika



Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije godina života pacijentkinja, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 21, a prikazana na grafiku 5, dok se u tabeli 22 i na grafiku 6 prikazuje funkcija u odnosu na mjesece preživljavanja. Pacijentkinje starije od 65 godina imale su kraći period ukupnog preživljavanja, koje je u prosjeku bilo kraće od dvije postoperativne godine.

Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije BMI pacijentkinja, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 23, a prikazana na grafiku 7, dok se u tabeli 24 i na grafiku 8 prikazuje funkcija u odnosu na mjesece preživljavanja. Pacijentkinje koje su normalne uhranjenosti imaju skoro dva puta duži period preživljavanja u mjesecima nakon operativnog liječenja odmaklih stadijuma karcinoma jajnika. S druge strane, vidi se da u prvim mjesecima nema značajnih razlika, da bi se preživljavanje gojaznijih žena znatno smanjilo sa protokom vremena.

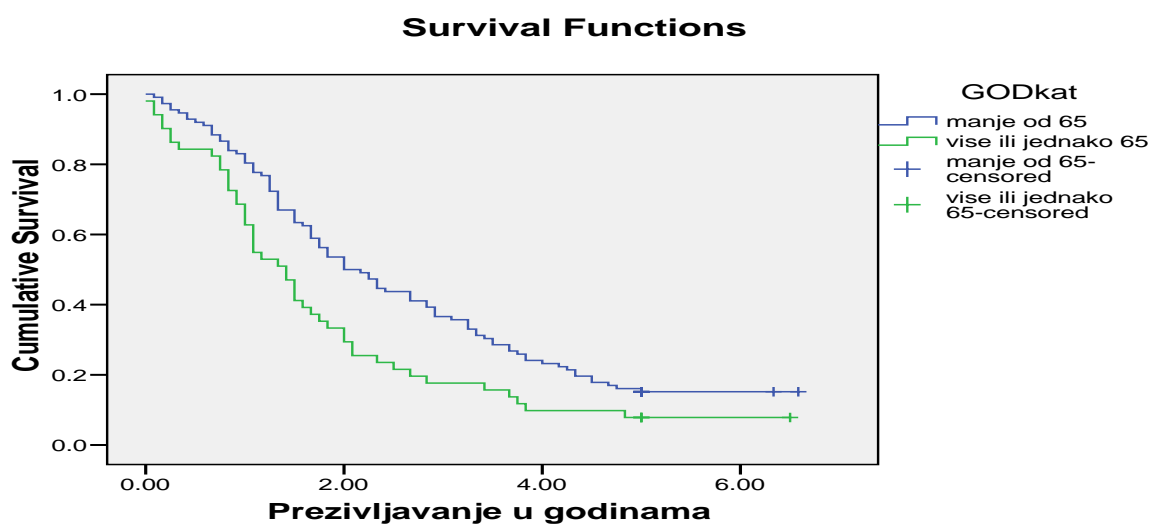
Tabela 21. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije godina života

Kategorije godina života	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 65	2,753	0,189	2,383	3,123	2,000	0,237	1,535	2,465
≥ 65	1,879	0,239	1,411	2,348	1,417	0,162	1,099	1,734

Tabela 22. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na kategorije godina života

Kategorije godina života	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
< 65	34,857	2,607	29,747	39,967	24,000	2,849	18,415	29,585
≥ 65	23,176	3,112	17,077	29,275	17,000	1,944	13,189	20,811

Grafik 5. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije godina života



Grafik 6. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na kategorije godina života

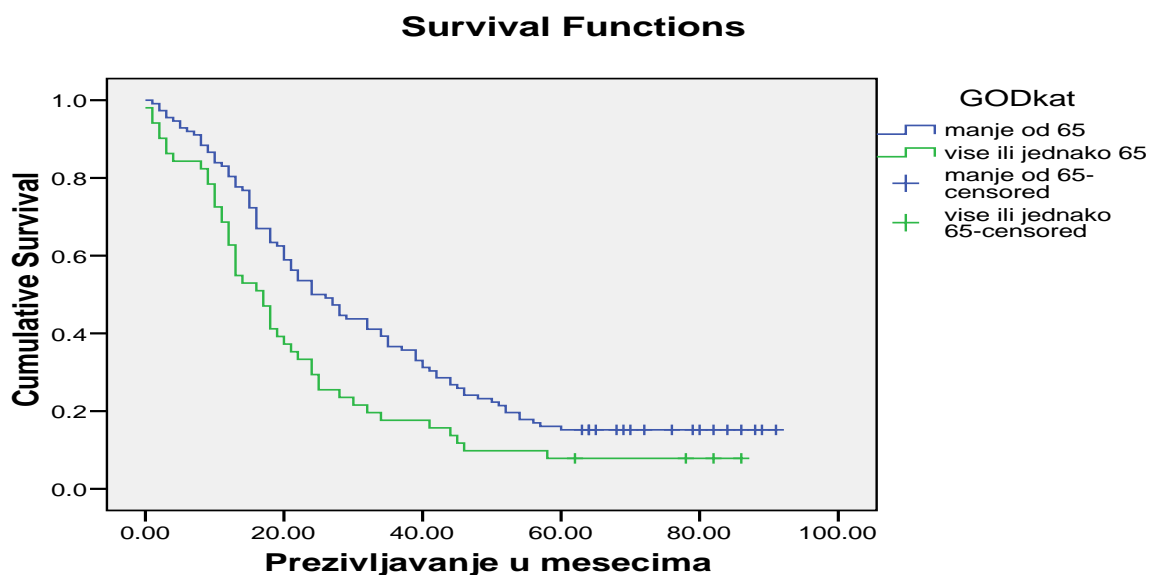


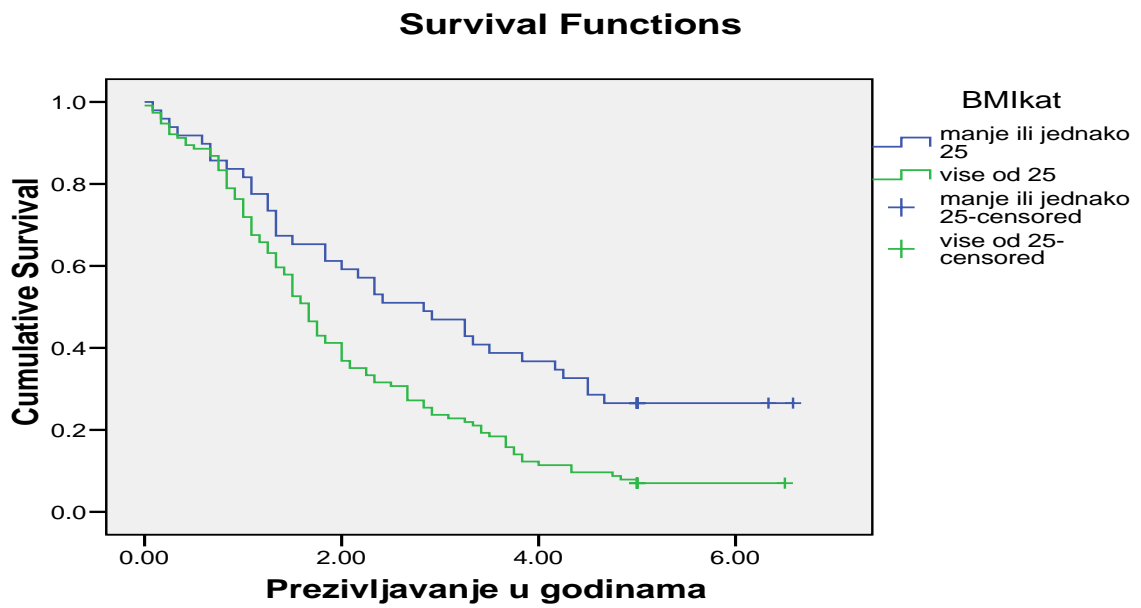
Tabela 23. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije BMI

Kategorije godina života	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
≤ 25	3,270	0,330	2,624	3,917	2,833	0,542	1,772	3,895
> 25	2,137	0,156	1,832	2,442	1,667	0,104	1,462	1,871

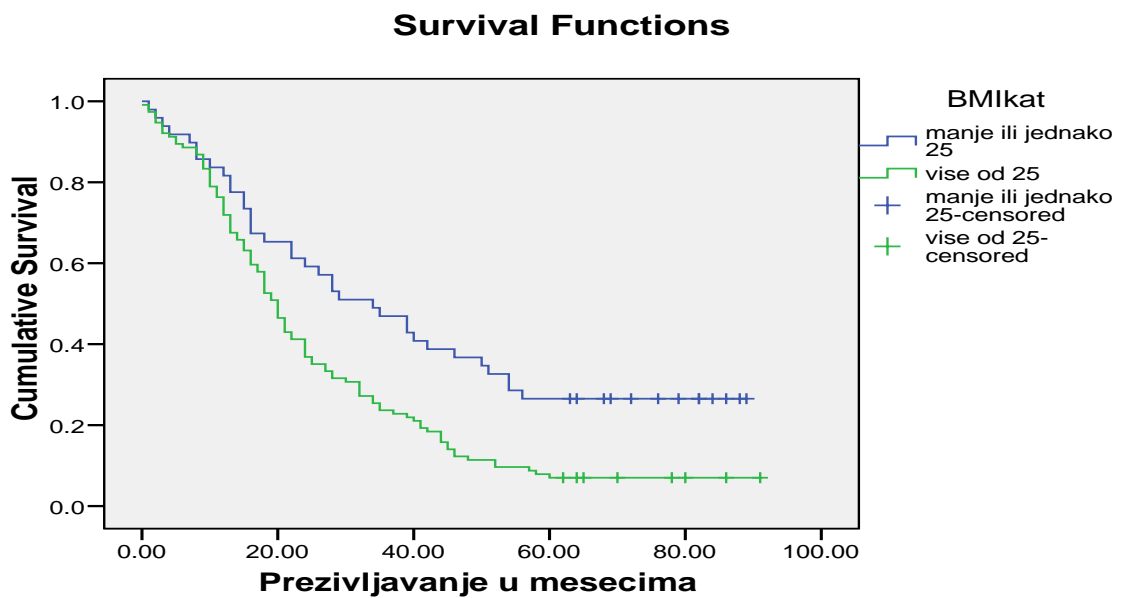
Tabela 24. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije BMI

Kategorije godina života	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
≤ 25	41,898	4,512	33,054	50,742	34,000	6,499	21,263	46,737
> 25	26,553	2,104	22,430	30,676	20,000	1,253	17,544	22,456

Grafik 7. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije BMI



Grafik 8. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na kategorije BMI



Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na preoperativne kategorije RMI, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 25, a prikazana na grafiku 9, dok se u tabeli 26 i na grafiku 10 prikazuje funkcija u odnosu na mjesec preživljavanja. Kao što bi se i očekivalo, postoji značajno veći pad stepena preživljavanja pacijentkinja kojima je RMI prije operacije bio procijenjen kao visok u odnosu na one sa srednjim rizikom, skoro dva puta manje mjeseci. Step preživljavanja sa srednjim rizikom prema RMI relativno je zadovoljavajući, do 20 mjeseci, a zatim opada do 55 mjeseci, kada se do isteka petogodišnjeg preživljavanja održava na konstantno niskom nivou.

Tabela 25. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na preoperativne kategorije RMI

RMI kategorije rizika	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Nizak	4,150	0,870	2,445	5,855	2,917	0,091	2,738	3,096
Srednji	3,696	0,427	2,858	4,534	3,833	0,652	2,555	5,112
Visok	2,072	0,128	1,821	2,322	1,583	0,115	1,358	1,809



Grafik 9. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na preoperativne kategorije RMI

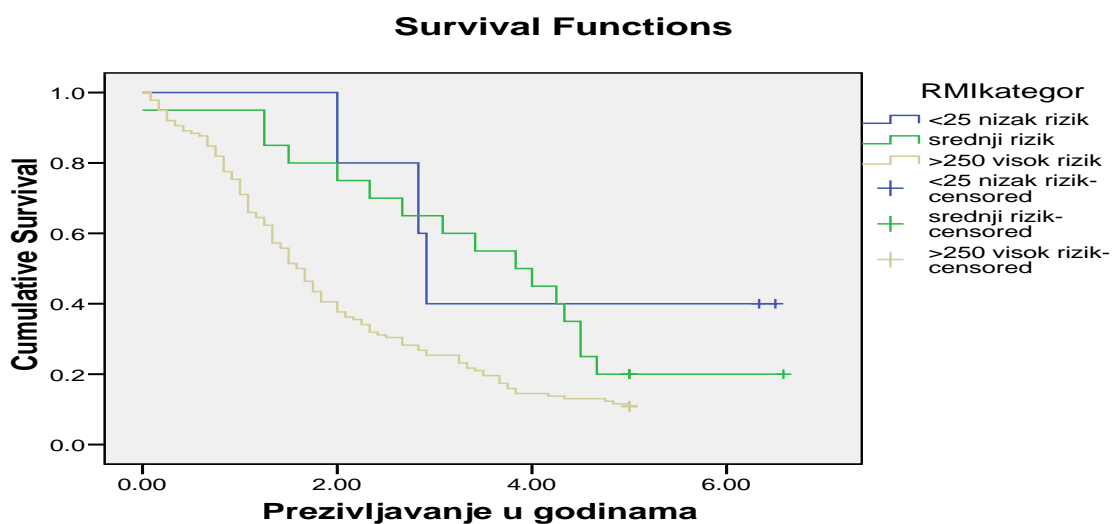
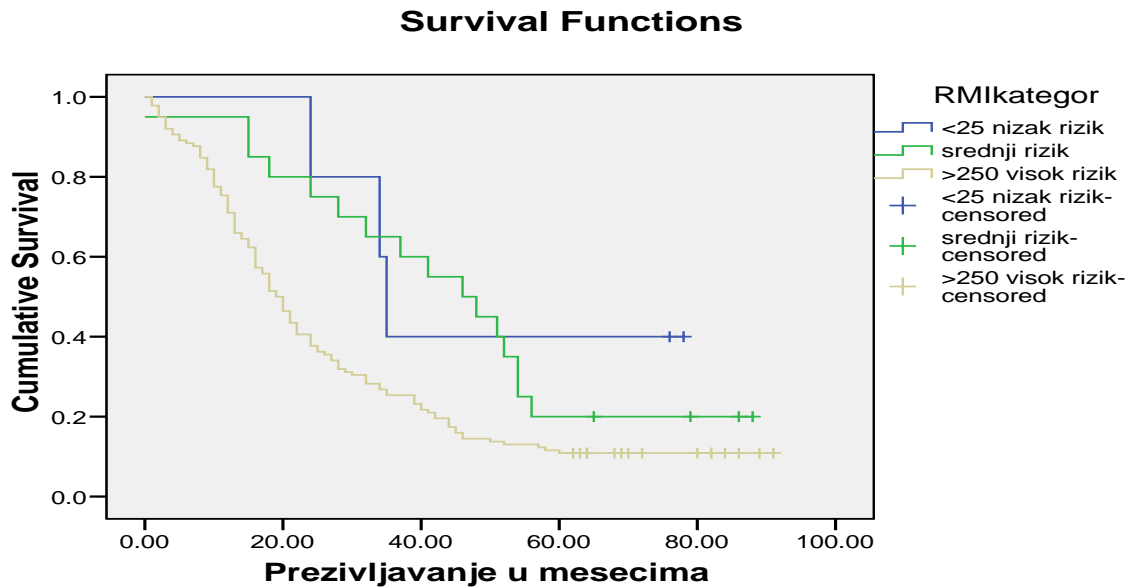


Tabela 26. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na preoperativne kategorije RMI

RMI kategorije rizika	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			Nizak	49,800			10,440	29,338
Srednji	46,150	5,762	34,856	57,444	46,000	7,826	30,661	61,339
Visok	28,232	2,173	23,973	32,491	19,000	1,382	16,291	21,709

Grafik 10. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na preoperativne kategorije RMI



Evaluirano je i petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na preoperativno uočene ultrazvučne karakteristike adneksalnih masa. Kao što je identifikovano korelacijom i regresionim jednačinama, bilateralnost promjena i prisustvo ascitesa znatno su skraćivali postoperativno preživljavanje pacijentkinja (tabele 27 i 28; grafici 11 i 12).

Tabela 27. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na bilateralnost promjena

Bilateralne promjene na UZ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
	ne	2,927	0,244	2,448	3,407	2,333	0,348	1,650
da	2,010	0,157	1,701	2,318	1,500	0,143	1,219	1,781

Grafik 11. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na bilateralnost promjena

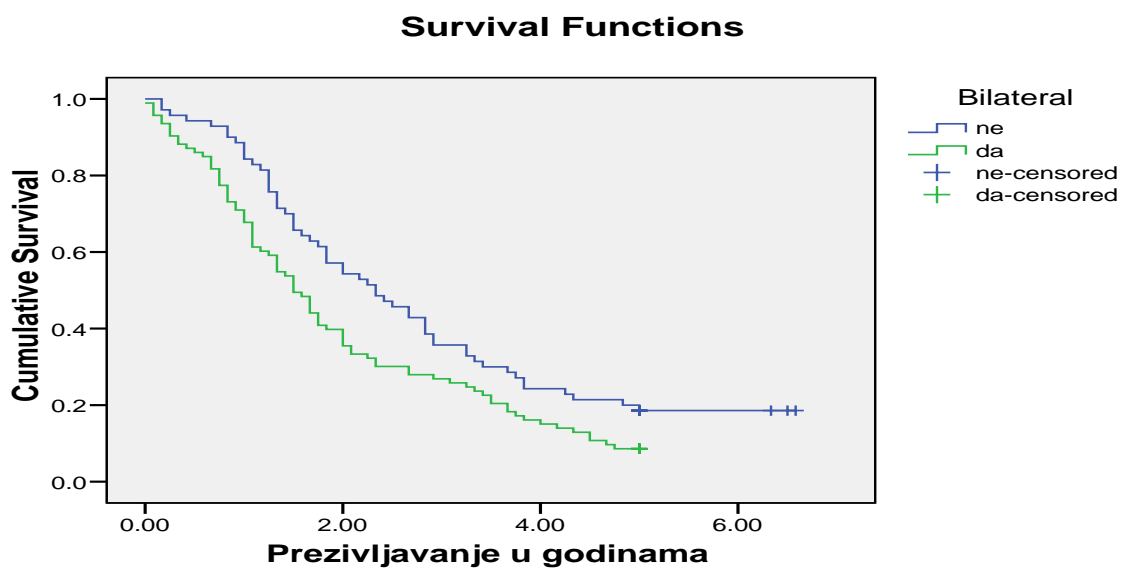
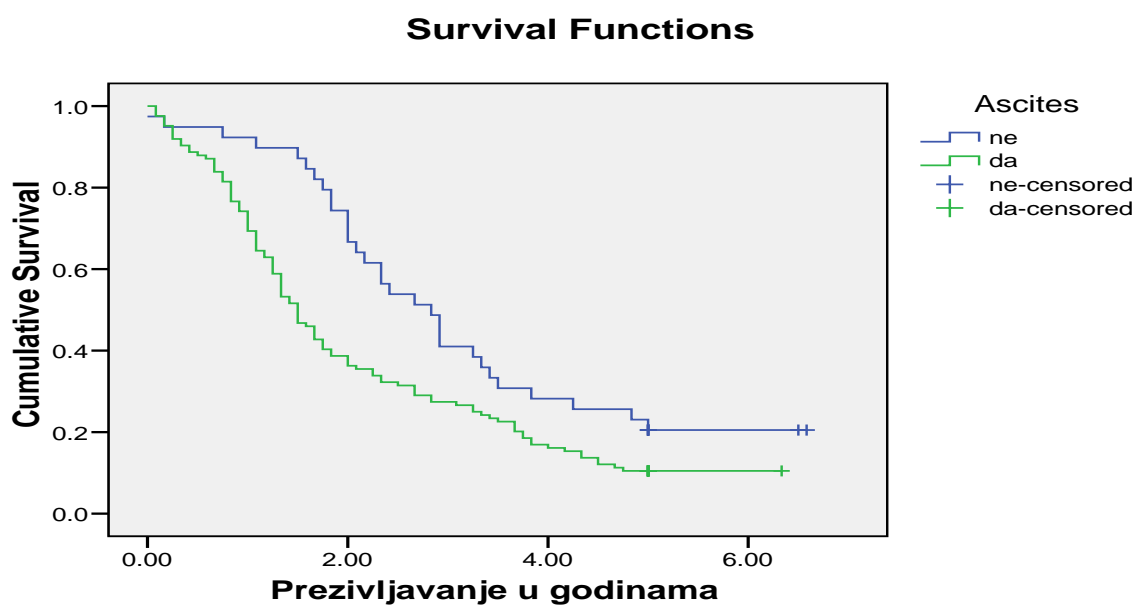


Tabela 28. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na postojanje ascitesa

Ascites na UZ	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
			ne	3,278			0,316	2,658
da	2,205	0,164	1,884	2,526	1,500	0,116	1,273	1,727

Grafik 12. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na postojanje ascitesa



Nisu postojale značajne razlike u godinama postoperativnog preživljavanja pacijentkinja u odnosu na druge preoperativno analizirane ultrasonografske karakteristike karcinoma ovarijuma (tabela 29).

Tabela 29. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na preoperativne UZ parametre

UZ parametri		Mean				Median			
		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Multilokularnost	ne	2,215	0,197	1,828	2,601	1,750	0,208	1,343	2,157
	da	2,694	0,224	2,255	3,132	1,750	0,198	1,363	2,137
Solidni dijelovi	ne	2,761	0,307	2,159	3,362	2,667	0,520	1,647	3,686
	da	2,190	0,141	1,914	2,465	1,667	0,122	1,427	1,906
Mješovita konzistencija	ne	2,355	0,193	1,977	2,732	2,250	0,183	1,892	2,608
	da	2,493	0,205	2,091	2,894	1,583	0,098	1,391	1,775
Septe	ne	2,501	0,186	2,136	2,866	2,000	0,198	1,612	2,388
	da	2,429	0,263	1,913	2,946	1,500	0,091	1,321	1,679

Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na histopatološku dijagnozu maligniteta ovarijuma, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 30, a prikazana na grafiku 13, dok se u tabeli 31 i na grafiku 14 prikazuje funkcija u odnosu na mjesec preživljavanja. Pacijentkinje su imale najbolji stepen preživljavanja ako je na histopatološkoj analizi dijagnostikovao mucinozni i serozni adenokarcinom, a zatim borderline tumor, dok stepen preživljavanja kod Krukenbergovog tumora skoro uopšte nije prelazio godinu dana.

Tabela 30. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na histopatološku dijagnozu

Histopatološka dijagnoza	Mean		Median	
	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
Adenocarcinoma serosus	2,527	0,175	1,833	0,144
Adenocarcinoma mucinosus	2,618	0,621	1,083	1,083
Ca endometrioides	2,021	0,911	0,667	0,792
Clear cell	2,778	1,237	3,667	2,722
Granulosateka cell tumor	2,597	0,553	1,833	0,510
Krukenbergov tumor	0,903	0,237	1,083	0,332
Mixed Mullerian tumor	2,833	1,000	1,833	0,000
Drugi tipovi maligniteta	1,733	0,797	1,333	0,913
Borderline tumor	2,958	1,708	1,250	0,000

Grafik 13. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na histopatološku dijagnozu

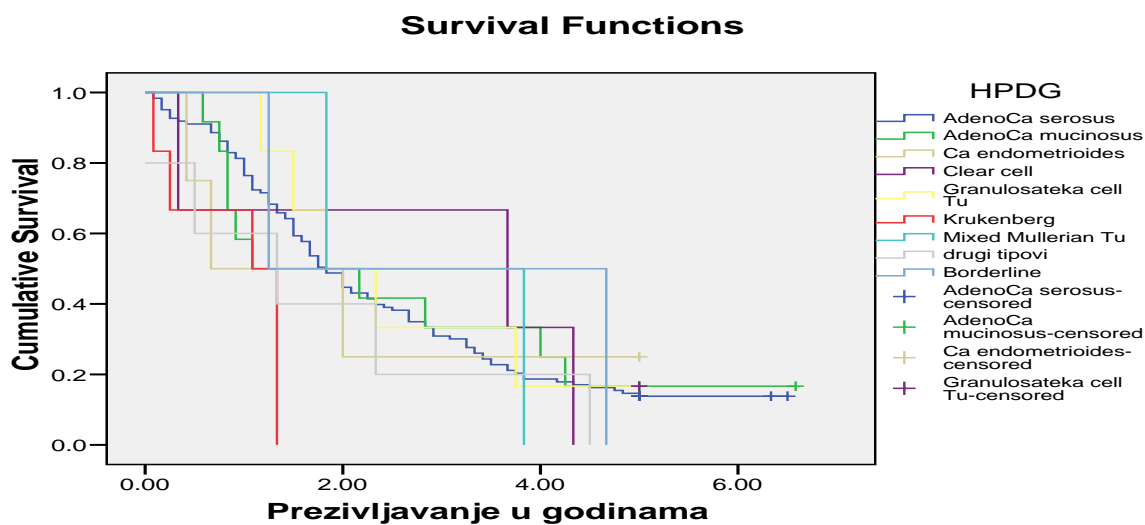
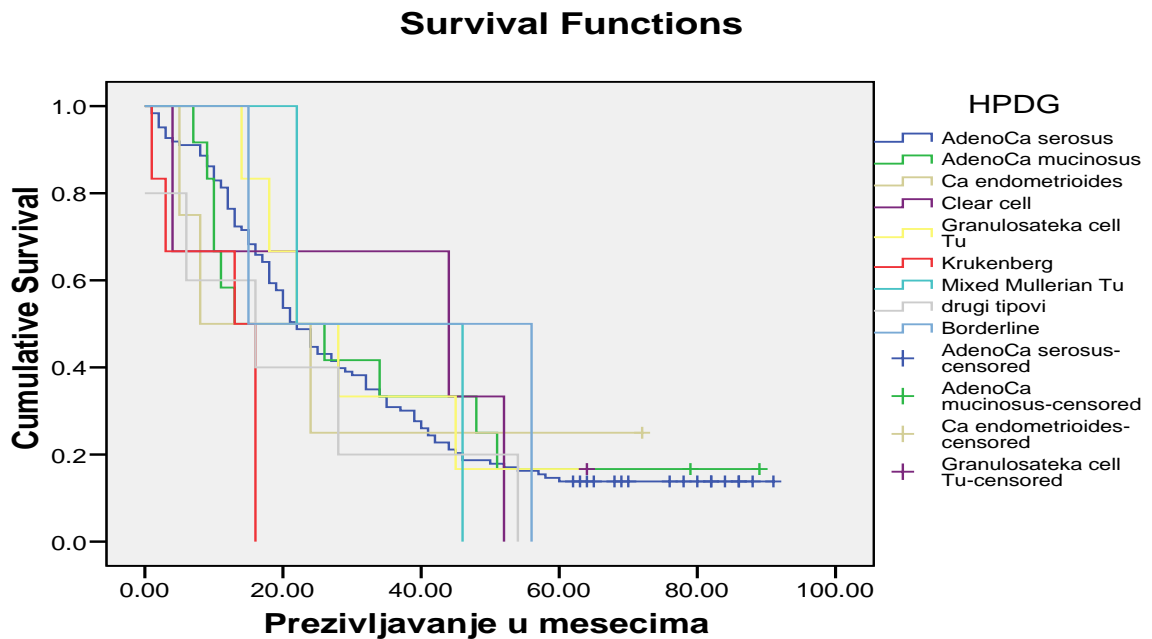


Tabela 31. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na histopatološku dijagnozu

Histopatološka dijagnoza	Mean		Median	
	Estimate	Std. Error	Estimate	Std. Error
Adenocarcinoma serosus	32,122	2,440	22,000	1,732
Adenocarcinoma mucinosus	33,083	8,360	13,000	12,990
Ca endometrioides	27,250	13,413	8,000	9,500
Clear cell	33,333	14,847	44,000	32,660
Granulosateka cell tumor	31,833	7,127	22,000	6,124
Krukenbergov tumor	10,833	2,845	13,000	3,980
Mixed Mullerian tumor	34,000	12,000	22,000	0,000
Drugi tipovi maligniteta	20,800	9,562	16,000	10,954
Borderline tumor	35,500	20,500	15,000	0,000

Grafik 14. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na histopatološku dijagnozu



Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na FIGO stadijum, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 32, a prikazana na grafiku 15, dok je preživljavanje u mjesecima prikazano u tabeli 33 i na grafiku 16. Sa grafika se uočava da period preživljavanja sa IV stadijumom ne prelazi 40 mjeseci, u najboljem slučaju, dok je u prosjeku taj period manji od godinu dana. Nema značajnih razlika u dužini postoperativnog preživljavanja pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom FIGO stadijuma IIIB i IIIC.



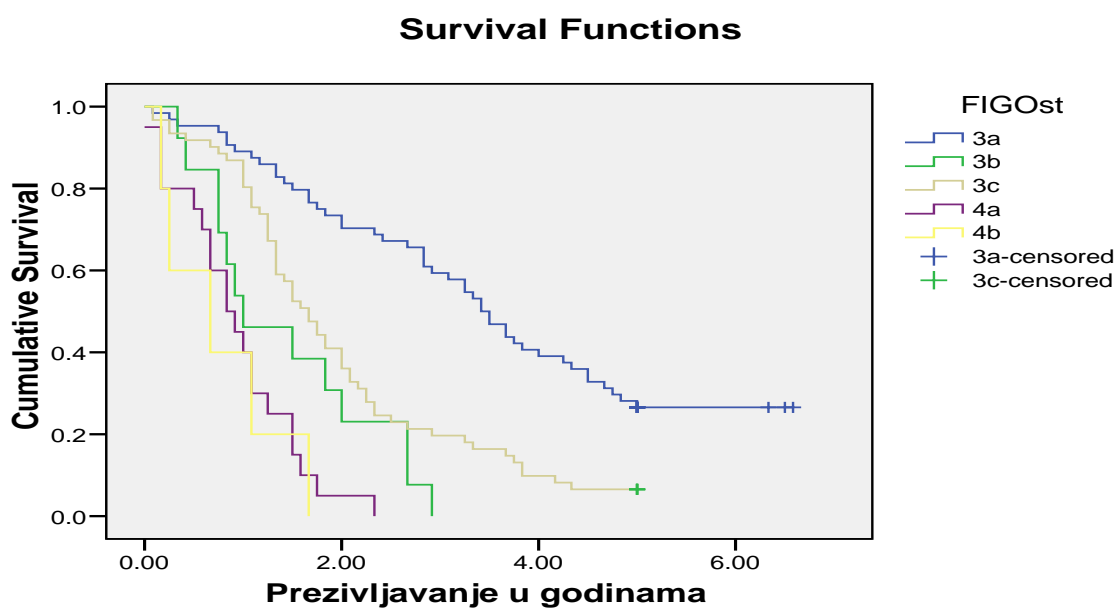
Tabela 32. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na FIGO stadijum

FIGO stadijum	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
IIIA	3,687	0,262	3,173	4,202	3,417	0,259	2,909	3,925
IIIB	1,429	0,250	0,940	1,919	1,000	0,399	0,217	1,783
IIIC	1,986	0,162	1,668	2,304	1,667	0,163	1,348	1,985
IVA	0,929	0,135	0,664	1,194	0,833	0,186	0,468	1,199
IVB	0,767	0,278	0,222	1,312	0,667	0,456	0,000	1,561

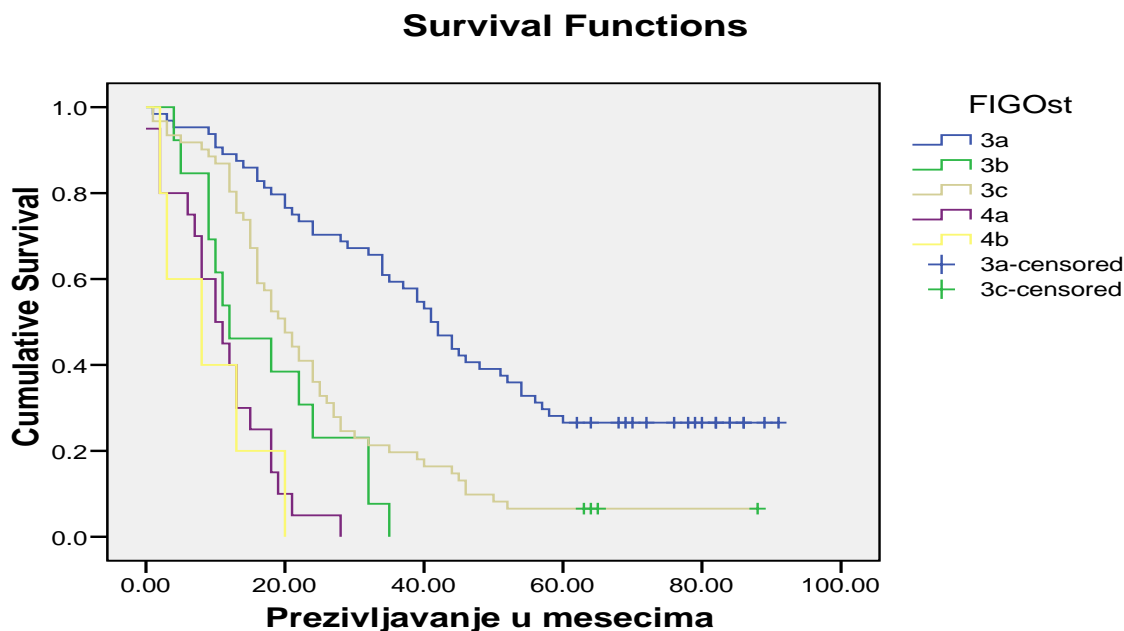
Tabela 33. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na FIGO stadijum

FIGO stadijum	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
IIIA	47,438	3,717	40,152	54,723	41,000	3,111	34,902	47,098
IIIB	17,154	2,995	11,283	23,025	12,000	4,793	2,605	21,395
IIIC	25,672	2,599	20,577	30,767	20,000	1,950	16,178	23,822
IVA	11,150	1,623	7,970	14,330	10,000	2,236	5,617	14,383
IVB	9,200	3,338	2,658	15,742	8,000	5,477	0,000	18,735

Grafik 15. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na FIGO stadijum



Grafik 16. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na FIGO stadijum



Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na tip operacije, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 34, a prikazana na grafiku 17. Kada je analizirano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u mjesecima u odnosu na adekvatnost citoredukcije tokom operacije, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 35, a prikazana na grafiku 18. Sa grafika se jasno potvrđuje da je preživljavanje pacijentkinja najbolje kada je moguće uraditi trenutno prihvaćeni adekvatni operativni tretman, koji podrazumijeva totalnu histerektomiju sa obostranom adneksetomijom, totalnu omentektomiju, selektivnu limfadenektomiju, apendektomiju i peritonealnu biopsiju. Nema značajnih razlika u preživljavanju potpuno neoperabilnih tumora gdje je rađeno samo stadiranje i kada su rađeni prošireni hirurški zahvati na crijevima i drugim abdominalnim organima. Kada je operativna citoredukcija neadekvatna, period preživljavanja pacijentkinja je kraći za više od godinu dana prema dobroj citoredukciji.

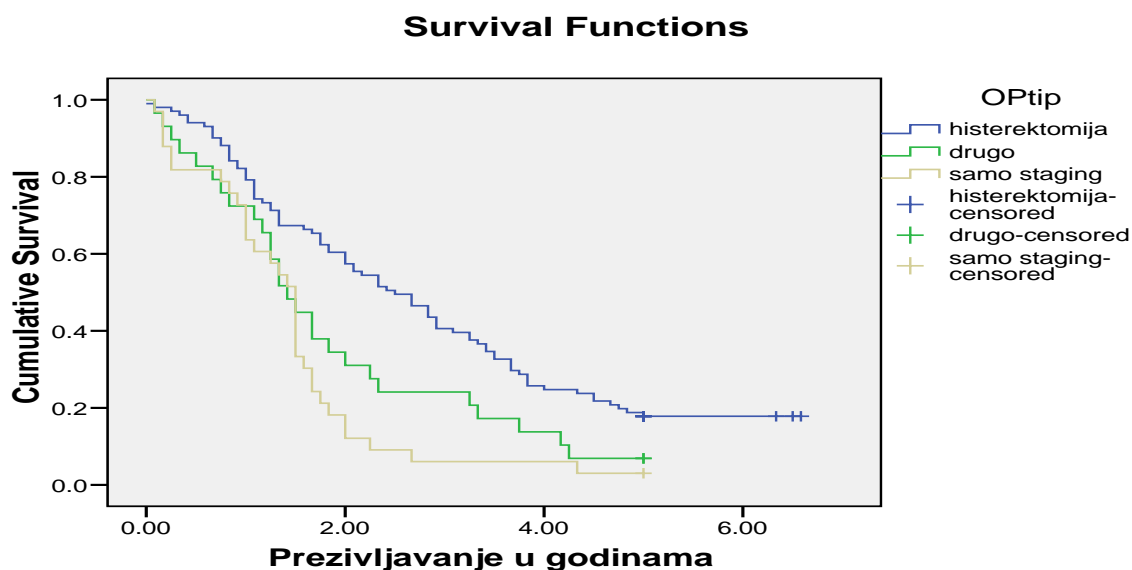
Tabela 34. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na tip operacije karcinoma jajnika

Tip operacije	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Histerektomija	2,950	0,206	2,547	3,353	2,500	0,314	1,884	3,116
Samo stejdžing	1,876	0,263	1,361	2,392	1,417	0,168	1,087	1,746
Drugi zahvati	1,437	0,181	1,082	1,791	1,500	0,085	1,334	1,666

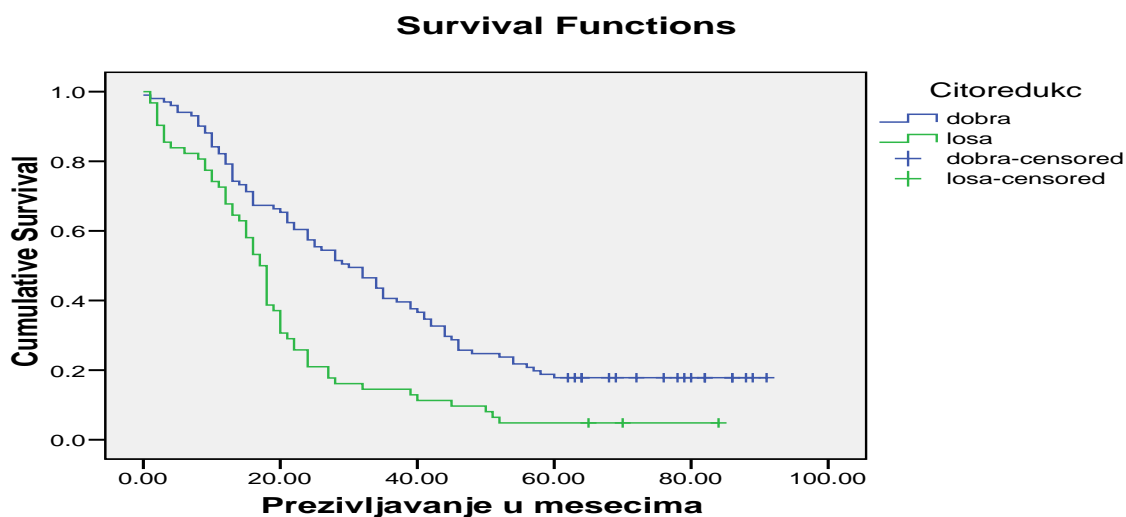
Tabela 35. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na operativnu citoredukciju

Citoredukcija	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Adekvatna	37,535	2,854	31,940	43,129	30,000	3,769	22,614	37,386
Neadekvatna	20,871	2,358	16,249	25,493	17,000	0,984	15,071	18,929

Grafik 17. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na tip operacije karcinoma jajnika



Grafik 18. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na operativnu citoredukciju



Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u mjesecima u odnosu na činjenicu da li su postoperativno primale hemioterapiju, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 36, a prikazana na grafiku 19. Kada smo analizirali preživljavanje u mjesecima u odnosu na tip primljene hemioterapije, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 37, a prikazana na grafiku 20. Sa grafika se vidi da je stepen preživljavanja veći

kada se postoperativno primjeni i hemioterapija, a razlika je naročito izražena u prve četiri postoperativne godine. Kombinacija hemioterapeutika Cisplatina / Endoxana imala je najbolje rezultate, Paklitaxel / Carboplatina najlošije rezultate, dok za ostale protokole nema značajnih razlika u stepenu preživljavanja pacijentkinja.

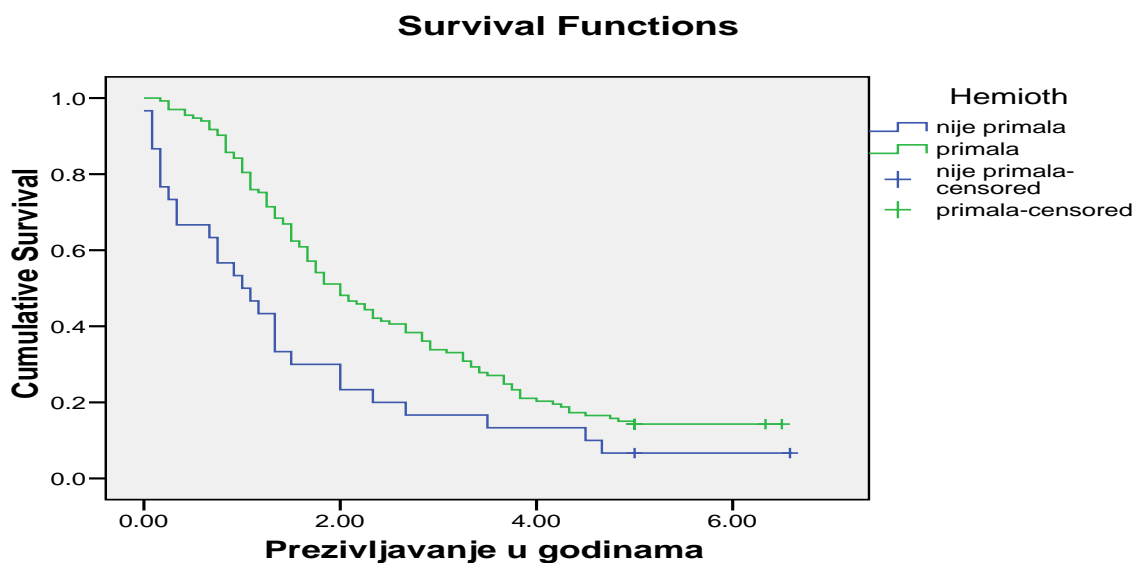
Tabela 36. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na primjenu hemioterapije

Hemioterapija	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Primana	1,611	0,329	0,966	2,256	1,000	0,285	0,441	1,559
Nije primana	2,666	0,166	2,341	2,992	2,000	0,198	1,612	2,388

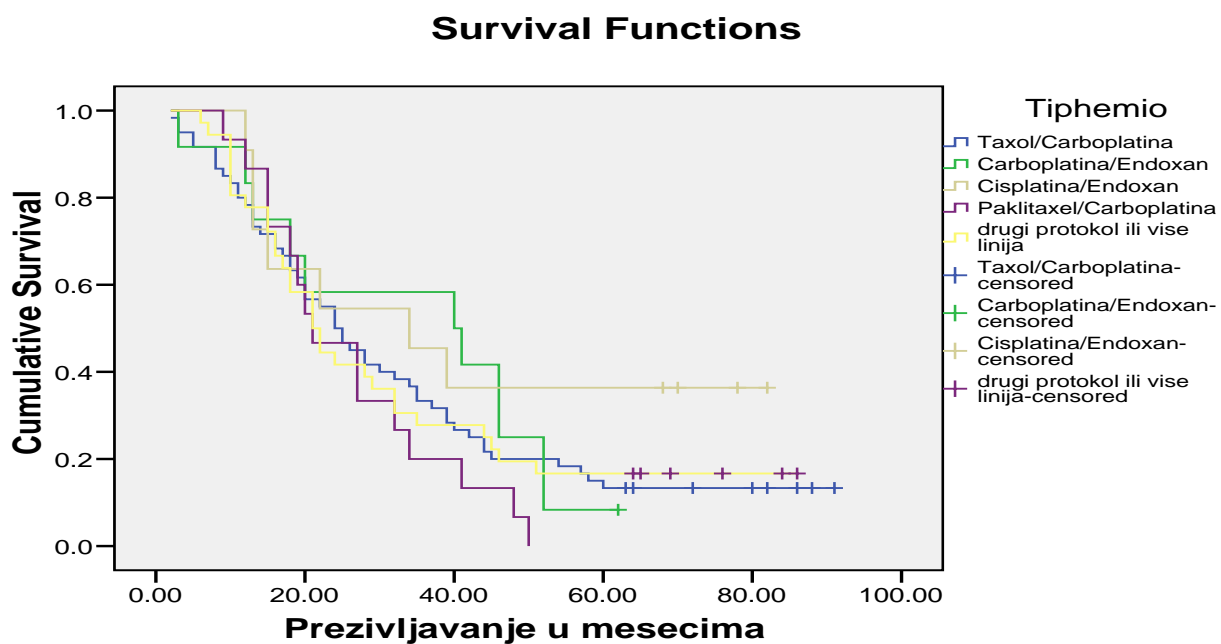
Tabela 37. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na tip hemioterapije

Tip hemioterapije	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
Taxol / Carboplatina	33,183	3,446	26,428	39,938	24,000	2,582	18,939	29,061
Carboplatina / Endoxan	33,750	5,363	23,238	44,262	40,000	18,187	4,354	75,646
Cisplatina / Endoxan	43,273	9,166	25,307	61,238	34,000	13,212	8,105	59,895
Paklitaxel / Carboplatina	25,867	3,301	19,397	32,336	21,000	3,864	13,426	28,574
Drugi protokol ili više linija	32,750	4,378	24,170	41,330	21,000	2,400	16,296	25,704

Grafik 19. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na primjenu hemioterapije



Grafik 20. Petogodišnje preživljavanje u mjesecima u odnosu na tip hemioterapije





Zatim je metodom *Coxovom Enter* ispitan zajednički uticaj svih parametara – kofaktora koji su se pokazali kao značajni za ukupno petogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa odmaklim stadijumom karcinoma jajnika. Dobijen je značajan model, na osnovu koga se konstatuje da je najbitniji prediktor preživljavanja, pored FIGO stadijuma, BMI kategorije (normalna uhranjenost – BMI  $\leq$  25, u odnosu na gojaznost – BMI  $>$  25), i postoperativna primjena hemioterapije (tabele 38 i 39; grafik 21).

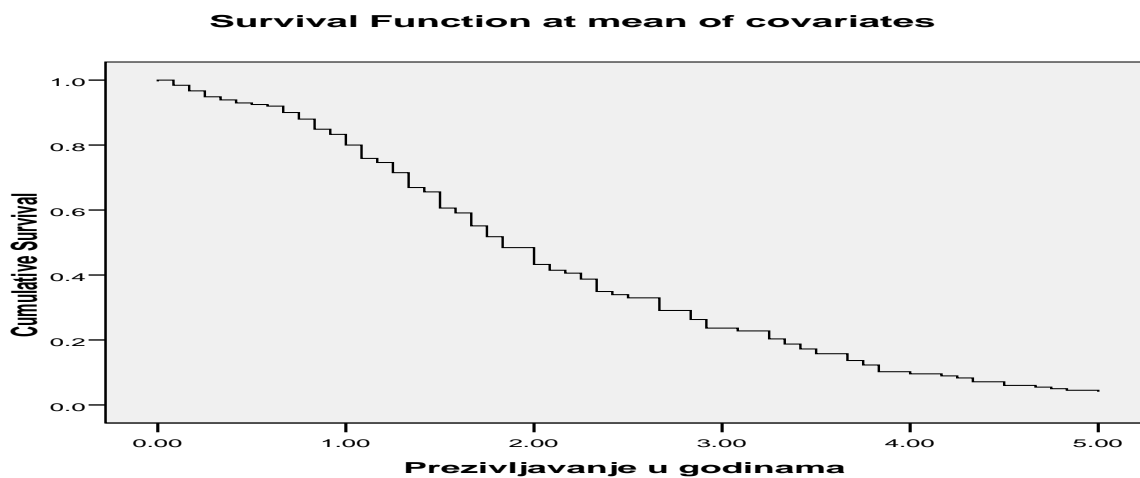
Tabela 38. Parametri dobijenog značajnog modela petogodišnjeg preživljavanja

-2 Log Likelihood	Overall (score)			Change From Previous Step			Change From Previous Block		
	$\chi^2$	df	p	$\chi^2$	df	p	$\chi^2$	df	p
1170,549	86,586	13	0,001	84,881	13	0,001	84,881	13	0,001

Tabela 39. Prediktori petogodišnjeg preživljavanja žena sa karcinomom jajnika FIGO III/IV stadijuma

Parametri	B	SE	Wald	p	Exp(B)
Kategorije godina života	0,300	0,209	2,065	0,151	1,350
Kategorije BMI	0,496	0,225	4,863	<b>0,027</b>	1,642
ROMA preoperativno	0,005	0,004	1,772	0,183	1,005
RMI kategorije	0,340	0,260	1,712	0,191	1,405
HP DG	0,223	0,124	3,232	0,072	1,249
FIGO stadijum	0,468	0,091	26,537	<b>0,000</b>	1,596
Citoredukcija	0,314	0,213	2,177	0,140	1,369
Reoperacija	-0,051	0,218	0,054	0,816	0,951
Hemioterapija	-0,949	0,243	15,303	<b>0,000</b>	0,387

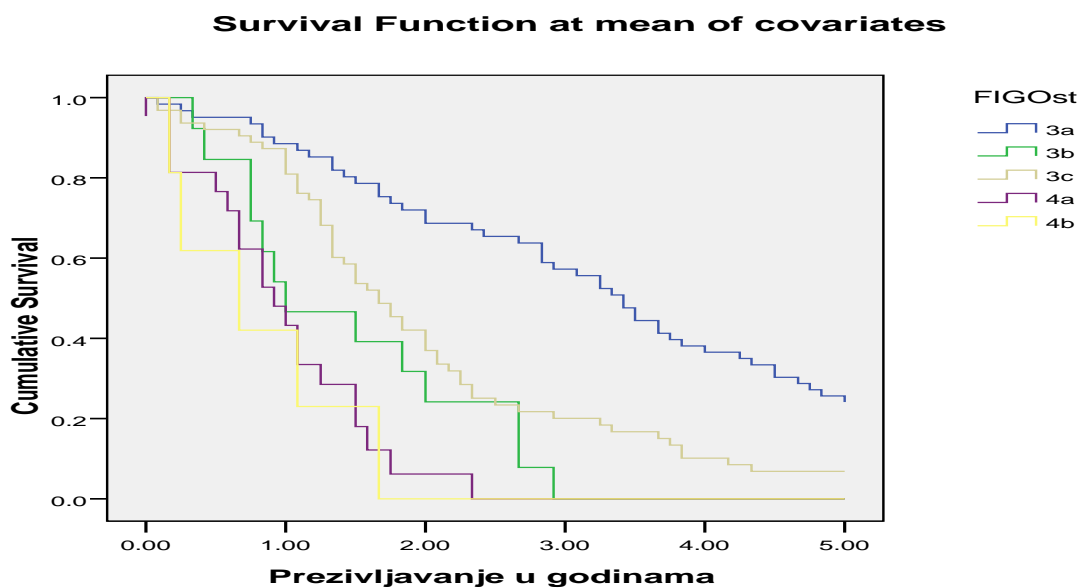
Grafik 21. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na ispitane kovarijate



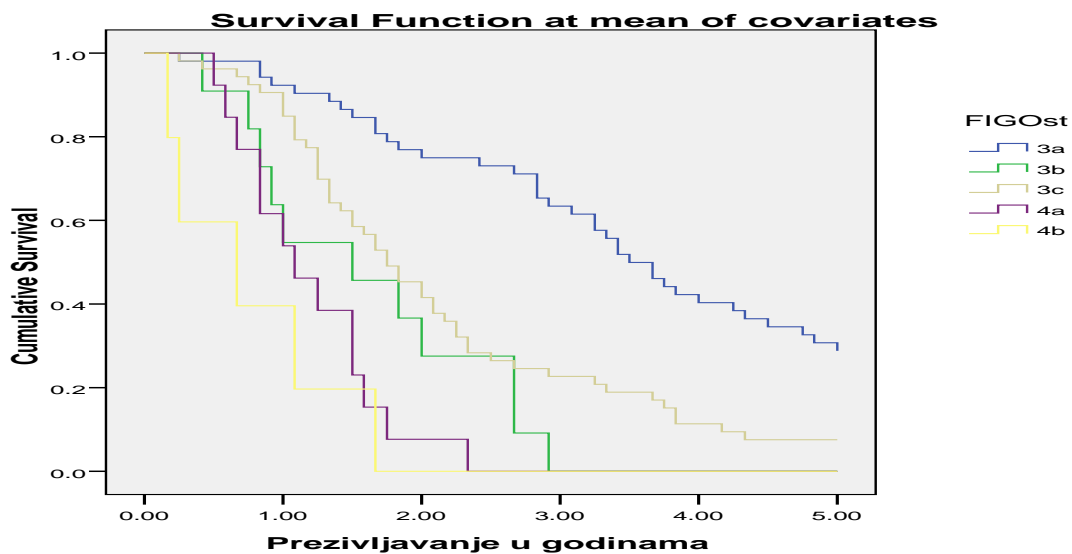
Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na tip operacije sa pretpostavljenim konfauding faktorom FIGO stadijuma, dobijen je značajan model ( $B = 0,430$ ; Wald = 12,407;  $\text{Exp}(B) = 1,538$ ;  $\chi^2 = 12,995$ ;  $p = 0,001$ ), prikazan na grafiku 22.

Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na tip hemioterapije sa pretpostavljenim konfauding faktorom FIGO stadijuma, dobijen je značajan model ( $B = 0,430$ ; Wald = 12,407;  $\text{Exp}(B) = 1,538$ ;  $\chi^2 = 12,457$ ;  $p = 0,001$ ), prikazan na grafiku 23.

Grafik 22. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na tip operacije i FIGO stadijum



Grafik 23. Petogodišnje preživljavanje u odnosu na tip hemioterapije i FIGO stadijum

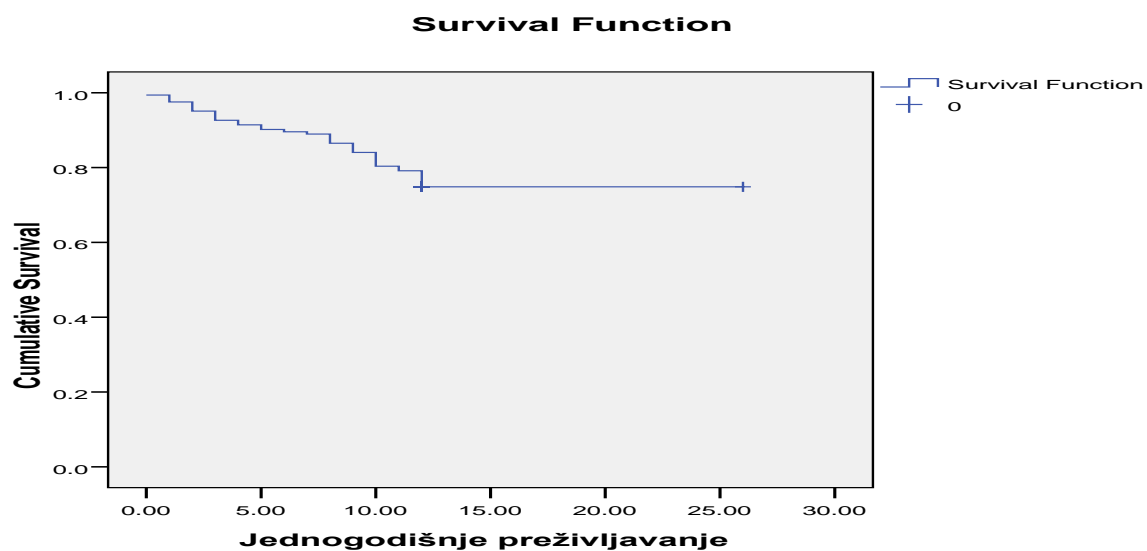


Kada je ispitano samo jednogodišnje preživljavanje pacijentkinja u mjesecima, dobijena je funkcija koja je opisana u tabeli 40, a prikazana na grafiku 24. Na kraju, analizirano je takođe i trogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa odmaklim stadijumima karcinoma jajnika i dobijena je funkcija opisana u tabeli 40, a prikazana na grafiku 25.

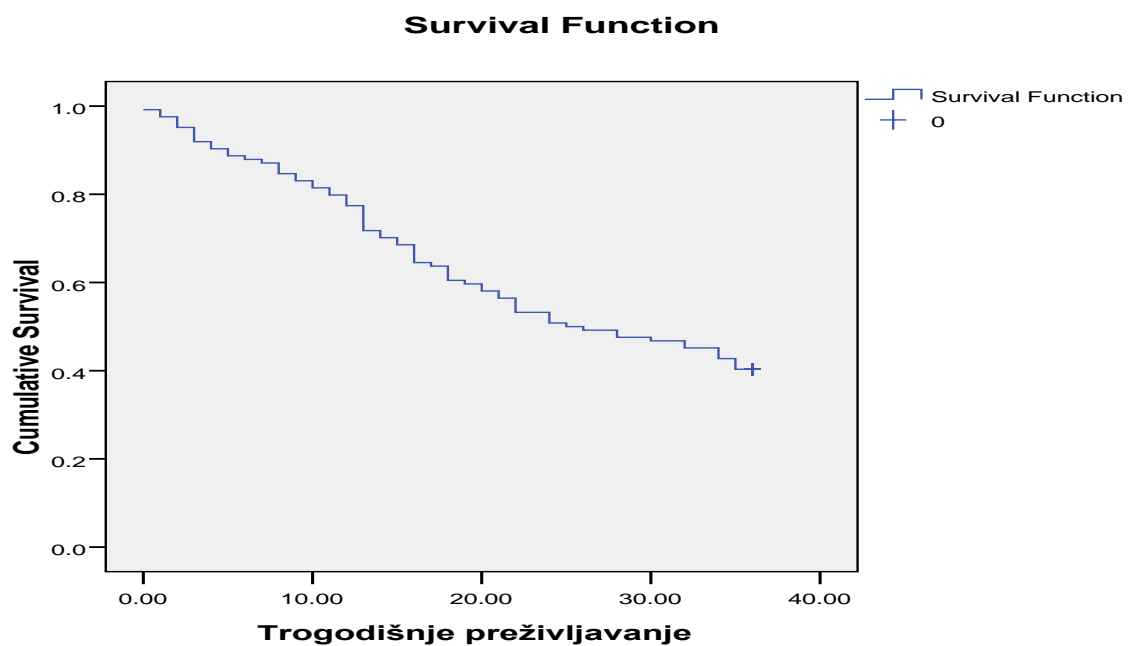
Tabela 40. Jednogodišnje i trogodišnje preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom jajnika

Period preživljavanja	Mean				Median			
	Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval		Estimate	Std. Error	95% Confidence Interval	
			Lower Bound	Upper Bound			Lower Bound	Upper Bound
1 god.	12,227	0,663	9,928	12,526	10,000	0,570	9,400	12,000
3 god.	23,855	1,119	21,662	26,047	25,000	4,258	16,655	33,345

Grafik 24. Jednogišnje preživljavanje u mjesecima pacijentkinja sa karcinomom jajnika



Grafik 25. Trogodišnje preživljavanje u mjesecima pacijentkinja sa karcinomom jajnika



## **5. DISKUSIJA**

---

Karcinom jajnika čini 23% svih maligniteta ženskog genitalnog trakta, a uzrokuje smrtnost više nego bilo koji drugi malignitet ženskog genitalnog trakta. Podaci u literaturi pokazuju da se stopa preživljavanja kod seroznog karcinoma jajnika postepeno smanjuje sa 50% nakon 5 godina praćenja na manje od 40% nakon 10 godina praćenja. (81) Zbog relativno niske učestalosti, a visokog procenta smrtnosti – karcinom jajnika ima posebno mjesto u ginekološkoj onkologiji. Do danas nije otkrivena dijagnostička metoda za rano otkrivanje početnog karcinoma jajnika, za razliku od malignih tumora vrata i tijela materice, niti se on može otkriti u znatnom broju slučajeva u ranom stadijumu, kad je i preživljavanje značajno veće, nego se najčešće otkrije u kasnijim stadijumima bolesti (III i IV). Zbog toga su sva nastojanja ginekologa i onkologa usmjerena na istraživanja metoda ranog otkrivanja karcinoma jajnika i novih terapijskih metoda, a takođe i prognostičkih faktora, uz pomoć kojih možemo sprovesti optimalan način liječenja.

Cilj ove disertacije bio je ispitivanje faktora koji utiču na tok i ishod liječenja pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom malignog tumora jajnika i evaluacija preživljavanja pacijentkinja sa uznapredovalim malignim tumorom jajnika u odnosu na sprovedene dijagnostičke i terapijske procedure. Istraživanje je sprovedeno u svrhu naučnog doprinosa definisanju strategija namijenjenih poboljšanju preoperativne dijagnostike radi što ranijeg definisanja prirode adneksalnih masa, kao i optimalnih terapijskih pristupa, koji bi povećali preživljavanje naših pacijentkinja. Pored toga, preživljavanje pacijentkinja sa malignim ovarijalnim tumorom dosad nije sistematski istraživano u našoj sredini. Ovo je prva studija koja ispituje preživljavanje i uticaj kliničkih i anamnestičkih parametara na preživljavanje pacijentkinja sa uznapredovalim stadijumom karcinoma jajnika u Bosni i Hercegovini.

Do danas je objavljeno više studija u kojima je istraživan uticaj kliničkih i patoloških faktora na preživljavanje pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom. (81) U jednoj velikoj populacijskoj retrospektivnoj studiji relativna stopa preživljavanja kod karcinoma jajnika bila je nakon dvije godine 75,8% i nakon pet godina 63,1%. (82) Nedavno objavljena multicentrična studija, u kojoj je bilo 81% primarno operisanih, optimalnu citoredukciju imalo je od 37% do 49% pacijentkinja, a relativna stopa trogodišnjeg preživljavanja kretala se između 44% i 65%. (83) Takođe, nedavno

objavljeno istraživanje u kojem je analizirano preživljavanje pacijentkinja sa naprednim karcinom jajnika liječenih samo hemioterapijom na bazi platine, medijan preživljavanja u ovoj studiji bio je 18 mjeseci (95%, 10–20 mjeseci). (84) Slično je istraživanje iz 2014. godine, u kojem je trogodišnje preživljavanje za III i IV stadijum karcinoma jajnika bilo 41,7%, a petogodišnje preživljavanje 30,08%. (85) U nekim sudijama se stepen preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika značajno smanjuje nakon dvije godine od postavljanja dijagnoze, što može ukazivati na veći rizik od recidiva i progresije bolesti nakon tog perioda. (86, 87)

Tokom ovog istraživanja analizirane su 163 pacijentkinje oboljele od uznapredovalog karcinoma jajnika. Kriterijume koji su zadati prije početka studije ispunile su sve pacijentkinje. Praćeni su svi značajni epidemiološki, dijagnostički, kliničko-patološki i terapijski parametri bitni za karcinom jajnika. Odabrani su samo III i IV stadijumi karcinoma, zbog toga što je stepen preživljavanja znatno manji u odnosu na rane stadijume i zbog toga što je najveći broj novootkrivenih pacijentkinja upravo u tom stadijumu bolesti. Pretpostavljalo se da će različiti klinički parametri i komorbiditetna stanja uticati na tok i ishod liječenja pacijentkinja sa malignim tumorom jajnika. Takođe, vrsta i obimnost operacije, kao i sâm pristup liječenju (klasična otvorena hirurška intervencija ili laparoskopski pristup) pacijentkinjâ sa malignim ovarijalnim tumorima, utiču na tok i ishod liječenja. Prikupljeni podaci obrađeni su statističkim metodama koje su navedene u poglavlju „Materijal i metode”. Iz rezultata je vidljivo da je najzastupljeniji bio serozni adenokarcinom jajnika i da je, u prosjeku, do smrtnog ishoda dolazilo za 29 mjeseci nakon operativnog liječenja, a FIGO IV stadijum je imao značajno manji stepen preživljavanja u odnosu na FIGO III stadijum.

Rezultati nekih multicentričnih studija potvrđuju da dob, histološki tip tumora i FIGO stadijum mogu uticati na vrijeme preživljavanja pacijentkinja sa invazivnim epitelnim karcinomom jajnika. (88–92). Takođe, starost pacijentkinja u vrijeme dijagnoze, BMI, kao i pušenje, u značajnoj su korelaciji sa preživljavanjem pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom. (85, 93)



Karcinom jajnika predstavlja heterogenu grupu tumora, sa različitim patogenezom, kliničkim tokom, prognozom, histologijom i molekularnim karakteristikama. (94) Histološki tip tumora pokazao se u brojnim studijama kao značajan prognostički faktor za preživljavanje ovih pacijentkinja. (86, 95) Podaci u literaturi govore da pacijentkinje sa mucinoznim i endometridnim karcinomom jajnika, sa dobro diferentovanim G1 tumorom češće prežive nego pacijentkinje sa seroznim karcinomom. S druge strane, pacijentkinje s nediferentovanim tumorima i karcinosarkomima u manjem stepenu preživljavaju od onih sa seroznim karcinomom jajnika. (82, 86) Ipak, u poređenju sa ostalim histološkim tipovima, uznapredovali oblici seroznog karcinoma jajnika imaju relativno bolju prognozu. (95) S druge strane, neki autori su pokazali da histološki tip nije značajan prognostički faktor. (85, 89, 96)

Naši rezultati su u korespondenciji sa rezultatima tih autora, jer nismo našli vezu između histopatološke dijagnoze i preživljavanja naših pacijentkinja. Najveći stepen preživljavanja imale su pacijentkinje kojima je na histopatološkoj analizi dijagnostikovao mucinozni i serozni adenokarcinom, a zatim borderline tumor, dok period preživljavanja kod Krukenbergovog tumora skoro uopšte nije prelazio godinu dana.

Velike populacijske studije utvrdile su dob kao značajan prognostički faktor kod karcinoma jajnika. (86, 89, 97) Nedavna istraživanja pokazala su da se rizik od smrti kreće od 1,85 %, za pacijentkinje mlađe od 40 godina, do 7,50 %, za pacijentkinje starije od 70 godina. (86) Brojni podaci potvrđuju da pacijentkinje mlađe od 50 godina imaju bolju prognozu od pacijentkinja u dobi 50–69 godina, a koje pak imaju bolju prognozu od pacijentkinja koje imaju preko 60 godina. (82) Razlozi mogu biti: lošiji performans status, niži FIGO stadijum i niži stepen diferencijacije tumora, bolji odgovor i bolja tolerancija na hemioterapiju kod mlađih pacijentkinja. (90) Osim toga, starije pacijentkinje sa karcinomom jajnika rjeđe dobijaju standardni tretman, često se manje radikalno liječe i češće su tretirane konzervativno. (98) Ipak, u nekim studijama uloga dobi u preživljavanju pacijentkinja sa karcinomom jajnika potvrđena je samo za serozni patohistološki tip, dok za neserozne malignitete nije bila značajan faktor. (99)

U našem istraživanju dokazali smo da životna dob može uticati na skraćivanje vremena preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Veći stepen trogodišnjeg preživljavanja imale su mlađe pacijentkinje od stepena preživljavanja starijih pacijentkinja. Ukupan period preživljavanja pacijentkinja starijih od 65 godina bio je znatno manji, u prosjeku manje od dvije postoperativne godine.

Pored dobi, važan prognostički faktor je i prisustvo komorbiditeta. U nekoliko studija prosječna životna dob pacijentkinja u vrijeme dijagnoze bila je 63 godine uz prisustvo komorbiditeta. (100, 101) Simptomi i znakovi mogu otežati dijagnostički postupak i dovesti do zakasnelog tretmana, a prisutnost komorbiditeta može povećati rizik od komplikacija u liječenju. Dakle, te pacijentkinje lošije podnose antitumorski tretman od pacijentkinja bez komorbiditeta i zbog toga često primaju tretman u smanjenom obliku. Neke studije su pokazale lošiji stepen jednogodišnjeg i petogodišnjeg preživljavanja kod pacijentkinja sa visokim komorbiditetima. (100, 101) Rezultati nekih multicentričnih studija govore je da je komorbiditet nezavisan prognostički faktor i ima negativan uticaj na preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom jajnika, ali da ima manji uticaj u odnosu na ostale prognostičke faktore. Za pacijentkinje koje su dobile optimalan tretman komorbiditet je slab prognostički faktor, dok je za pacijentkinje starije od 70 godina sa komorbiditetima značajan prognostički faktor. (102, 103) U našem uzorku, iako je većina pacijentkinja bila u postmenopauzi, komorbiditeti nisu bili česti i nisu imali uticaja na preživljavanje.

Veza između BMI i preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika još uvijek nije dovoljno razjašnjena. (88) Uprkos značajnim istraživanjima uticaja gojaznosti, ukupni dokazi sugerišu samo na slabu povezanost između gojaznosti i rizika od karcinoma jajnika. Neke studije pokazuju da prekomjerna tjelesna težina ne utiče na preživljavanje pacijentkinja kad je urađena adekvatna citoredukcija uz adjuvantnu hemioterapiju. Rezultati drugih studija pokazuju da je gojaznost povezana sa kraćim vremenom pojave recidiva, a i sa ukupnim preživljavanjem pacijentkinja sa karcinomom jajnika. (94, 104) U nekim studijama  $BMI \geq 40$  povećava perioperativni i postoperativni mortalitet do 90 dana od operacije, ali ne utiče na dugoročni onkološki ishod kod pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom. (105, 106) Uloga gojaznosti, koja je promenljivi faktor rizika, može biti multifaktorijalna. Gojazne pacijentkinje obično imaju veću otpornost na

insulin, veću bioraspoloživost polnih hormona i hronične inflamacije, koje mogu ubrzati metastaziranje tumora. (94, 104) Nadalje, rezultati nekih studija upućuju na to da gojaznost ima značajnog uticaja na preživljavanje kod tumora jajnika nekih patohistoloških tipova. (92, 104) To je u korespondenciji sa rezultatima našeg istraživanja, gdje je BMI negativno korelirao sa ukupnim periodom preživljavanja, kao i periodom preživljavanja od 3 godine. Pacijentkinje manjeg BMI imale su veći stepen preživljavanja, od 3 i 5 godina, od gojaznijih pacijentkinja, dok nije bilo značajnijih razlika u jednogodišnjem preživljavanju u vezi sa BMI pacijentkinja. Pacijentkinje koje su normalne uhranjenosti skoro dva puta duže preživljavaju u mjesecima nakon operativnog liječenja odmaklih stadijuma karcinoma jajnika. S druge strane, vidi se da u prvim mjesecima nema značajnih razlika, da bi se preživljavanje gojaznijih žena znatno smanjilo sa protokom vremena.

Ginekološko-onkološka grupa (GOG) dokazala je da su FIGO stadijum, dob, zrelost tumora, kao i veličina i broj rezidualnih lezija nakon primarne citoredukcije, značajni prognostički faktori kod uznapredovalih karcinoma jajnika. FIGO stadijum tumora se u velikom broju studija apostrofira kao značajan faktor u preživljavanju pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Brojne multicentrične studije povezuju FIGO stadijum tumora sa lošijom prognozom kod pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom. (85, 105, 107) U nekim studijama koje su ispitivale prognostičke faktore kod uznapredovalih (III i IV) FIGO stadijuma nije potvrđena prognostička vrijednost ovog parametra. (96) Rezultati jedne velike multicentrične studije, koja je analizirala 21.240 pacijentkinja sa karcinomom jajnika, govore da su FIGO stadijum tumora, dob pri dijagnozi, prisutnost ascitesa i rasa bili prognostički značajan faktor i da su značajno uticali na preživljavanje pacijentkinja. (108) Rezultati naše studije su u korespondenciji sa ovom studijom, jer je FIGO stadijum negativno korelirao sa preživljavanjem pacijentkinja, kako ukupno tako i po godinama. Takođe, FIGO stadijum je bio pozitivno povezan sa tipom operacije i brojem primljenih hemioterapijskih ciklusa. Kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na FIGO stadijum, uočava se da period preživljavanja sa IV stadijumom ne prelazi 40 mjeseci, u najboljem slučaju, dok je, u prosjeku, ispod godinu dana. Nema značajnih razlika u dužini postoperativnog preživljavanja pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom FIGO IIIB i IIIC stadijuma.

U literaturi postoje granični rezultati u pogledu mogućeg uticaja partiteta na prognozu kod karcinoma jajnika. Prema dostupnim podacima, u jednoj univarijantnoj analizi pronađeno je da su gravidnost i partitet bili značajni prediktori preživljavanja pacijentkinja sa karcinomom jajnika. Ipak, ovo nije potvrđeno u drugim multivarijantnim studijama. (96) U našem istraživanju nismo našli povezanost između partiteta, gravidnosti i postoperativnog vremena preživljavanja. Takođe, u našem istraživanju kod većine pacijentkinja porodična i lična anamneza bile su negativne, tj. nije bilo ni hroničnih, ni nasljednih, niti drugih ginekoloških oboljenja, kao ni oboljenja dojke, kako u porodici tako i kod ispitivanih pacijentkinja. Analizirajući menopauzalni status, konstatovano je da je značajno više pacijentkinja bilo starije od 65 godina i u menopauzi. Pored ovoga, nije bilo značajnih razlika u učestalosti pojave simptoma koje su pacijentkinje imale prije operativnog liječenja. Takođe, ukupno preživljavanje mjereno u mjesecima bilo je u negativnoj korelaciji sa postojanjem drugih ginekoloških oboljenja, kao i sa menopauzalnim statusom pacijentkinja. Nije bilo drugih značajnih korelacija preživljavanja pacijentkinja i njihovih anamnestičkih podataka.

Preoperativna procjena adneksalnih masa uvijek predstavlja veliki izazov. (109) Uspjeh primjene sve novijih terapijskih procedura u tretmanu pacijentkinja sa ovarijalnim tumorima zavisi od toga koliko je postavljena dijagnoza korektna. (110, 111) U nekim studijama pokazano je da nalaz ekscencija i ascitesa značajno korelira sa histološkim nalazima, i to u mjeri u kojoj sa velikom sigurnošću ukazuje na malignu prirodu tumora. (112) Prisustvo ascitesa i bilateralnost promena u brojnim studijama u negativnoj je korelaciji sa preživljavanjem. (113) U našoj analizi postojale su značajne razlike u jednogodišnjem preživljavanju u vezi sa postojanjem ascitesa i bilateralnom pojavom tumorskih adneksalnih masa. Evaluirano je i petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na preoperativno uočene ultrazvučne karakteristike adneksalnih masa. Kao što je identifikovano korelacijom i regresionim jednačinama, bilateralnost promjena i prisustvo ascitesa znatno su skraćivali postoperativno preživljavanje naših pacijentkinja. Nije bilo značajnih razlika u godinama postoperativnog preživljavanja pacijentkinja u odnosu na druge preoperativno analizirane ultrasonografske karakteristike karcinoma ovarijuma.

Brojne studije govore da je RMI indeks pouzdan, jednostavan i relativno jeftin alat za razlikovanje dobroćudnih od zloćudnih adneksalnih masa u premenopauzi i postmenopauzi. (114, 115) U našoj studiji uočene su značajne razlike u preživljavanju za sve preoperativno određivane nivoe tumorskih markera, kao i kategorije RMI, a na osnovu dobijenih modela predikcije preživljavanja – može se reći da je vrijednost RMI indeksa značajno uticala na jednogodišnje i petogodišnje preživljavanje naših pacijentkinja, kada je ispitano petogodišnje preživljavanje pacijentkinja u odnosu na preoperativne kategorije RMI i u odnosu na mjesece preživljavanja. Kao što bi se i očekivalo, postoji značajno veći pad u preživljavanju pacijentkinja kojima je RMI prije operacije bio procijenjen kao visok u odnosu na one sa srednjim rizikom – skoro dva puta manje mjeseci. Preživljavanje sa srednjim rizikom prema RMI relativno je zadovoljavajuće do 20 mjeseci, a zatim opada do 55 mjeseci, kada se do isteka petogodišnjeg preživljavanja održava na konstantno niskom nivou.

Većina pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika, i pored sveobuhvatnog liječenja, dobiće recidiv bolesti. (116) Srumske tumorske markeri, naročito Ca-125 i He-4, pokazali su se u brojnim studijama kao koristan alat za razlikovanje benignih od malignih pelvičnih tumora, kako u premenopauzi tako i u postmenopauzi. (117, 118) Takođe, u brojnim studijama potvrđena je i njihova uloga u kliničkom praćenju razvoja karcinoma jajnika, djelovanju hemioterapije i utvrđivanju kompletne remisije, čime bi se izbjegle nepotrebne hirurške intervencije prilikom dokazivanja recidiva. Dok je povišen nivo Ca-125 očigledan pokazatelj perzistirajuće bolesti, mnoge studije su pokazale da čak i kad je Ca-125 normalan, kod velikog broja pacijentkinja se otkrije recidiv. Ca-125 marker je nedovoljan iz više razloga, a jedan od njih je i činjenica da nije uvijek povišen kod mucinoznih tumora. (119) He-4 je relativno nov tumorski marker, čija biološka uloga još nije identifikovana. (120) Nedavne studije su identifikovale He-4 kao komplementaran marker za karcinom jajnika, koji može biti povišen i u nekim slučajevima gdje Ca-125 nije. (121, 122) Međutim, njegova uloga u ranom otkrivanju recidiva još nije razjašnjena. U jednoj velikoj multivarijantnoj analizi praćene su vrijednosti serumskih tumorskih markera kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika i njihova vrijednost u predikciji recidiva. Zaključak te studije bio je da je marker

He-4 osjetljiv biljeg i značajan prognostički faktor u procjeni rizika od recidiva u prvih 6 mjeseci praćenja. (121) Zaključak slične multicentrične studije, kojoj je bio cilj istražiti ulogu serumskih markera Ca-125 i He-4 u predviđanju recidiva epitelnog karcinoma jajnika nakon prve linije hemioterapije, bio je da He-4 u kombinaciji sa Ca-125 (ROMA indeks) daje bolje rezultate od tih markera pojedinačno. (122) Interesantan je i zaključak jedne studije da je preoperativni nivo tumorskog markera Ca-125 prognostički faktor u preživljavanju pacijentkinja sa III i IV FIGO stadijumom, gdje se vrijednosti više od 500 U/ml smatraju povoljnijim prognostičkim faktorom. (123)

U našem istraživanju svi tumorski markeri, čije su vrijednosti u serumu određene preoperativno, bili su povezani sa preživljavanjem pacijentkinja. Ukupno preživljavanje u mjesecima bilo je značajno povezano sa nalazom svih tumorskih markera prije i poslije hemioterapije, osim CEA poslije hemioterapije. Takođe, postojale su značajne razlike u preživljavanju pacijentkinja u odnosu na nivoe tumorskih markera prije i poslije hemioterapije. Značajne razlike u nivoima tumorskih markera registrovane su za Ca-125 i Ca-15.3 prije i poslije hemioterapije, Ca-19.9 i CEA prije operacije i prije hemioterapije, kao i za sve periode praćenja za tumorski marker He-4. Sve vrijednosti su bile u značajnom padu nakon hemioterapije, što ukazuje na njenu adekvatnu primjenu i pozitivni učinak. Pored toga, kod pacijentkinja koje su primale hemioterapiju stepen preživljavanja nakon tri godine viši je ako je postignuto da He-4 poslije hemioterapije bude maksimalno sniženih vrijednosti.

Standardni tretman kod pacijentkinja sa naprednim karcinomom jajnika je ispravno hirurško stadiranje, optimalna citoredukcija i adjuvantna hemioterapija na bazi platine i taksana. Standardno hirurško stadiranje podrazumijeva peritonealni ispirak ili ascites, totalnu histerektomiju sa obostranom adneksetomijom, omentektomiju, selektivnu pelvičnu i paraaortnu limfadenektomiju, multiple biopsije peritoneuma abdomena, male karlice i svih sumnjivih mjesta. Značaj maksimalne citoredukcije kod karcinoma jajnika prvi je naglasio Tom Grifits (*Tom Griffiths*) 1975. godine. Citoredukcija može podrazumijevati različite proširene zahvate, kao što su crijevne resekcije, pogotovo resekcije rektosigmoidnog kolona, peritonktomija, resekcija peritoneuma kupole dijafragme, splenektomija, resekcija jetre i druge hirurške procedure, zavisno od opšteg stanja pacijentkinje, komorbiditeta, kao i od stručnosti i obučenosti medicinskog kadra i

nivoa ustanove. Najbolje rezultate i najduži period preživljavanja daje kompletna citoredukcija, bez makroskopski vidljivog rezidualnog tumora. (124, 125). Postoje tri vrste operativnog liječenja ovarijalnih karcinoma: primarna citoredukcija, kad se u prvom aktu uklanja veća masa tumora; intervalna citoredukcija, kad pacijenti prije operacije dobiju neoadjuvantnu hemioterapiju; sekundarna citoredukcija, koja podrazumijeva operaciju recidiva. Jedna velika randomizirana studija pokazala je da se R0 resekcijom (bez makroskopski vidljive bolesti) postiže najduži period preživljavanja, 64 mjeseca, nasuprot periodu od 29 mjeseci postignutih optimalnom citoredukcijom (rezidualni tumor manji od 1 cm). (126, 127) Postoje razni kriterijumi za prognoziranje citoredukcije: visina tumorskih markera, preoperativne imidžing tehnike, laparoskopija. (128) Takođe, značajan faktor u postizanju R0 resekcije jeste i hirurška stručnost. (129) Velika metaanaliza iz 2002. godine pokazala je povezanost između citoredukcije i ukupnog preživljavanja pacijentkinja, a veličina rezidualnog tumora identifikovana je kao samostalan prediktor ukupnog preživljavanja, gdje je petogodišnje preživljavanje pacijentkinja bez rezidualnog tumora bilo 60%, u odnosu na pacijentkinje sa rezidualnim tumorom 0,1–1 cm – 35% i 1–2 cm – manje od 20%. (130) Rezultati jedne velike metaanalize koja je uključivala 11 retrospektivnih studija takođe apostrofiraju prognostičku važnost maksimalne citoredukcije i R0 resekcije kod pacijentkinja sa naprednim ovarijalnim karcinomom (FIGO stadijum III i IV). (131) Slične rezultate imala je i studija u kojoj je analiziran uticaj rezidualnog tumora kod pacijentkinja sa FIGO IV stadijumom, gdje je zaključeno da su u ovom stadijumu kompletna resekcija, ali i biologija tumora, važni prognostički faktori u preživljavanju ovih pacijentkinja. (132)

Rezultati naše studije su u korespondenciji sa većinom ovih studija. Većina pacijentkinja u našem istraživanju kao prvu operaciju imala je histerektomiju sa obostranom adnektomijom, selektivnom lifadenektomijom i omentektomijom. Ipak, manji broj pacijentkinja imao je samo biopsiju tumora radi histološke verifikacije, stadiranja i dodatnih analiza. Reoperacija radi dodatne citoredukcije tumorskog tkiva urađena je kod oko 23% pacijentkinja. Period do reoperacije je prosječno iznosio oko 15 mjeseci. Tip operacije je takođe negativno korelirao sa ukupnim preživljavanjem, mjeranim u mjesecima, kao i preživljavanjem od 1 godine i 5 godina.

Pacijentkinje sa histopatološkom dijagnozom adenokarcinoma najčešće su imali adekvatnu citoredukciju . Kada je bilo moguće uraditi opsežniju citoreduktivnu operaciju, bio je veći stepen preživljavanja, od 3 godine i 5 godina. Naši rezultati potvrđuju da je stepen preživljavanja pacijentkinja najveći kada je moguće uraditi trenutno prihvaćeni adekvatni operativni tretman, koji podrazumijeva totalnu histerektomiju sa obostranom adneksetomijom, totalnu omentektomiju, selektivnu limfadenektomiju, apendektomiju i peritonealnu biopsiju. Takođe, prema našim rezultatima, nema značajnih razlika u stepenu preživljavanja potpuno neoperabilnih tumora, gdje je rađeno samo stadiranje i kada su rađeni prošireni hirurški zahvati na crijevima i drugim abdominalnim organima. Kod neadekvatne operativne citoredukcije period preživljavanja pacijentkinja kraći je za više od godinu dana, nasuprot periodu nakon dobre citoredukcije.



## **6. ZAKLJUČCI**

---

1. Studija je obuhvatila 163 pacijentkinje sa odmaklim stadijumima (FIGO III i IV) malignog tumora ovarijuma. Pacijentkinje su u proseku imale 59 godina i bile su normalne uhranjenosti.
2. Na preoperativnom ultrazvučnom pregledu prosečan dijametar najveće tumorske promjene na ovarijumima iznosio je 12,34 cm, a u 85% slučajeva adneksalna masa je preoperativno precijenjena kao visokorizična prema vrednostima RMI i ROMA.
3. Skoro dve trećine pacijentkinja operisane su uz adekvatnu citoredukciju po savremenim preporukama (laparotomija, histerektomija sa obostranom adneksektomijom, selektivnom lifadenektomijom i omentektomijom). Ipak, jedna petina pacijentkinja je imala samo biopsiju tumora radi histološke verifikacije, stadiranja i dodatnih analiza.
4. Postoperativnom analizom odstranjenih tumora ovarijuma registrovano je devet različitih histopatoloških tipova, od kojih je najzastupljeniji bio serozni adenokarcinom.
5. Većina pacijentkinja (više od 80%) postoperativno je primala adjuvantnu hemioterapiju.
6. U proseku, do smrtnog ishoda kod ispitivanih pacijentkinja dolazilo je za oko 29 meseci nakon operativnog liječenja. Na kraju prve postoperativne godine preživelo je 75% pacijentkinja. S druge strane, na kraju treće i pete godine preminulo je 45% i 32%, respektivno, zbog posledica odmaklog stadijuma karcinoma jajnika. Funkcijom stepena preživljavanja registrovan je konstantan pad u stepenu preživljavanju pacijentkinja, koji se naročito povećava nakon druge postoperativne godine, a kada su analizirani pojedinačni meseci, značajno lošiji stepen preživljavanja nastupa posle 30 meseci.
7. Preživljavanje pacijentkinja sa karcinomom jajnika bilo je kraće kod starijih, menopauzalnih i gojaznijih pacijentkinja, koje su imale i druga ginekološka oboljenja.
8. Period preživljavanja pacijentkinja je takođe bio kraći kada je preoperativno na UZ dijagnostikovao veći prečnik tumefakta, bilateralne promjene i prisustvo ascitesa.

9. Preživljavanje pacijentkinja je negativno koreliralo sa serumskim nivoima svih tumorskih markera određenih preoperativno, kao i poslije operacije i poslije adjuvantne terapije.
10. Najkraći period postoperativnog preživljavanja povezan je sa histopatološkom dijagnozom Krukenbergovog i mešovitog Milerijanovog tumora.
11. Preživljavanje pacijentkinja je pozitivno povezano sa adekvatnom citoredukcijom na operaciji, nižim FIGO stadijumom tumora i postoperativnom primjenom hemioterapije. Period preživljavanja sa IV stadijumom ne prelazi 40 mjeseci, u najboljem slučaju, dok je u proseku ispod godinu dana. Kada je neadekvatna operativna citoredukcija, preživljavanje pacijentkinja je kraće za više od godinu dana u odnosu na pacijentkinje sa realizovanom maksimalnom citoredukcijom.
12. Na osnovu dobijenih modela predikcije preživljavanja, može se reći da su najbitniji parametri koji utiču na jednogodišnje preživljavanje preoperativni nivoi Ca-125, ROMA i RMI. Trogodišnje preživljavanje zavisi od preoperativnog prisustva ascitesa, bilateralnosti promjena, vrijednosti RMI, kao i stepena sniženja nivoa HE-4 nakon hemioterapije. U vezi s ukupnim petogodišnjim preživljavanjem, najbitniji prediktori dužeg preživljavanja su niži FIGO stadijum tumora, adekvatan BMI (u referentnom opsegu za normalnu uhranjenost) i postoperativna primjena hemioterapije.

Ova studija je u potpunosti ispunila cilj istraživanja i ukazala na prediktore većeg stepena preživljavanja pacijentkinja sa odmaklim stadijumima karcinoma jajnika. Takođe, rezultatima ove studije potvrđena je pretpostavljena hipoteza da različiti klinički parametri utiču na tok i ishod liječenja pacijentkinja sa malignim tumorom jajnika. Pored toga, potvrđena je i hipoteza da vrsta i obimnost operacije kod pacijentkinja sa malignim ovarijalnim tumorima utiču na tok i ishod liječenja, odnosno na njihovo preživljavanje.

## **7. LITERATURA**

---

1. Krmpotić-Nemanić J. Anatomija čovjeka, 4. izdanje. Zagreb: Jugoslovenska medicinska naklada, 1990; 945–949.
2. Larsen WJ. Human Embryology, 3rd ed. New York: Churchill, Livingstone, 2001.
3. Witschi E. Embriology of the ovary. In Grady HG, Smidt DE, eds. The ovary. Baltimore: Williams & Wilkins, 1962; 1–10.
4. Nikolić R. I. i sar. Embriologija čoveka, 4. izdanje. Beograd: Data status, 2010.
5. Præstegaard C1, Kjaer SK2, Nielsen TS1, et al. The association between socioeconomic status and tumour stage at diagnosis of ovarian cancer: A pooled analysis of 18 case-control studies. *Cancer Epidemiol*, 2016 Feb 3; 41: 71–79. doi: 10.1016/j.canep.2016.01.012.
6. Pecorelli S1, Favalli G, Zigliani L, Odicino F. Cancer in women. *Int J Gynaecol Obstet*. 2003 Sep; 82(3): 369–379.
7. Heintz APM. Gynaecological oncology, *Curr Opin Obstet Gynecol*. 1997 Feb 1; 9(1): 1–2.
8. Ahmed-Lecheheb D1, Joly F2. 3 Ovarian cancer survivors' quality of life: a systematic review. *J Cancer Surviv*. 2016 Feb 17.
9. Nasioudis D1, Sisti G2, Kanninen TT1, Holcomb K1, et al. Epidemiology and outcomes of squamous ovarian carcinoma; a population-based study. *Gynecol Oncol*. 2016 Feb 8. pii: S0090-8258(16)30030-0.
10. Grann AF1, Thomsen RW, Jacobsen JB, Nørgaard M, Blaakær J, Søgaard M. Comorbidity and survival of Danish ovarian cancer patients from 2000–2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol*. 2013 Nov 1; 5 (Suppl 1): 57–63.
11. Schneider AP 2nd. Risk factor for ovarian cancer. *N Engl J Med*. 1987 Aug 20; 317(8): 508–509.

12. Daly MB1, Pilarski R1, Axilbund JE1, et al. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Breast and Ovarian, Version 2.2015. *J Natl Compr Canc Netw*. 2016 Feb; 14(2): 153–162.
13. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assesment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998; 25: 255–264.
14. Cramer DW1, Vitonis AF, Terry KL, Welch WR, Titus LJ. The association between talc use and ovarian cancer: a retrospective case-control study in two US states. *Epidemiology*. 2015 Dec 17.
15. Gronwald J1, Glass K2, Rosen B3, et al. Treatment of infertility does not increase the risk of ovarian cancer among women with a BRCA1 or BRCA2 mutation. *Fertil Steril*. 2016 Mar; 105(3): 781–785.
16. Wojcik P1, Jasiowka M2, Strycharz E1, et al. Recurrent mutations of BRCA1, BRCA2 and PALB2 in the population of breast and ovarian cancerpatients in Southern Poland. *Hered Cancer Clin Pract*. 2016 Feb 3; 14: 5.
17. Mostowska A1, Sajdak S2, Pawlik P2, Lianeri M1, Jagodzinski PP1. Polymorphic variants in the vitamin D pathway genes and the risk of ovarian cancer among non-carriers of BRCA1/BRCA2 mutations. *Oncol Lett*. 2016 Feb; 11(2): 1181–1188.
18. Wang J1, Yang DL2, Chen ZZ2, Gou BF3. Associations of body mass index with cancer incidence among populations, genders, and menopausal status: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Epidemiol*. 2016 Mar 3; 42: 1–8.
19. Lee WL1, Chang WH, Wang KC, et al. The Risk of Epithelial Ovarian Cancer of Women With Endometriosis May be Varied Greatly if Diagnostic Criteria Are Different: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Sep; 94(39): e1633.
20. Song ZS1, Wu Y2, Zhao HG2, et al. Association between the rs11614913 variant of miRNA-196a-2 and the risk of epithelial ovarian cancer. *Oncol Lett*. 2016 Jan; 11(1): 194–200. Epub 2015 Nov 6.

21. Jim HS, Lin HY, Tyrer JP, et al. Common Genetic Variation in Circadian Rhythm Genes and Risk of Epithelial Ovarian Cancer (EOC). *J Genet Genome Res.* 2015; 2(2). pii: 017. Epub 2015 Sep 15.
22. Trabert B1, Brinton LA2, Anderson GL3, et al. Circulating estrogens and postmenopausal ovarian cancer risk in the Women's Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Feb 5. pii: cebp.1272.2015.
23. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, et al. Intense ovulation and ovarian cancer. *Lancet* 1979; 2: 170–173.
24. Erondy CO1, Alberg AJ2, Bandera EV3, et al. The Association Between Body Mass Index and Presenting Symptoms in African American Women with Ovarian Cancer. *J Womens Health (Larchmt).* 2016 Feb 17.
25. Schorge JO1. What Is New in Prevention of Ovarian Cancer? Best Articles From the Past Year. *Obstet Gynecol.* 2016 Mar 5.
26. Manchanda R1, Chandrasekaran D, Saridogan E, et al. Should Opportunistic Bilateral Salpingectomy (OBS) for Prevention of Ovarian Cancer Be Incorporated Into Routine Care or Offered in the Context of a Clinical Trial, *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jan; 26(1): 31–33.
27. Robboy SJ, Anderson MC, Russel P. Pathology of female reproductive tract. London: Churchill Livingstone, 2002.
28. Serof SF, Scully RE, Sobin LH. International classification of tumors, vol 9: Histological typing of ovarian tumors. Geneva: World Health Organisation, 1973.
29. Creasman WT. Announcement, FIGO stages: 1988 revisions. *Gynecology Oncology,* 1989; 35: 125–130.

30. Saida T1, Tanaka YO2, Matsumoto K3, et al. Revised FIGO staging system for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: important implications for radiologists. *Jpn J Radiol.* 2016 Feb; 34(2): 117–124. doi: 10.1007/s11604-015-0513-3. Epub 2015 Dec 22.
31. Meinhold-Heerlein I1, Fotopoulou C2, Harter P3, et al. Statement by the Kommission Ovar of the AGO: The New FIGO and WHO Classifications of Ovarian, Fallopian Tube and Primary Peritoneal Cancer. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2015 Oct; 75(10): 1021–1027.
32. Prat J, Belhadj H, Berek J, et al ; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Abridged republication of FIGO’s staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2015; 36(4): 367–369.
33. Prat J; FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum: Abridged Republication of Guidelines From the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). *Obstet Gynecol.* 2015 Jul; 126(1): 171–174.
34. Prat J1. Ovarian, fallopian tube and peritoneal cancer staging: Rationale and explanation of new FIGO staging 2013. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015 Aug; 29(6): 858–69.
35. Prat J1. FIGO Committee on Gynecologic Oncology, FIGO’s staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: abridged republication. *J Gynecol Oncol.* 2015 Apr; 26(2): 87–89.
36. Kurman RJ1, Shih IeM2. The Dualistic Model of Ovarian Carcinogenesis: Revisited, Revised, and Expanded. *Am J Pathol.* 2016 Apr; 186(4): 733–747.
37. Trabert B, Brinton LA , Anderson GL, et al. Circulating Estrogens and Postmenopausal Ovarian Cancer Risk in the Women’s Health Initiative Observational Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2016 Feb 5.
38. Kyriakidis I1, Papaioannidou P2. Estrogen receptor beta and ovarian cancer: a key to pathogenesis and response to therapy. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Feb 10.



39. Aleksandra Kujawa K1, Lisowska KM1. Ovarian cancer – from biology to clinic. *Postepy Hig Med Dosw.* 2015 Dec 2; 69: 1275–1290.
40. Desai A1, Xu J2, Aysola K3, et al. Molecular Mechanism Linking BRCA1 Dysfunction to High Grade Serous Epithelial Ovarian Cancers with Peritoneal Permeability and Ascites. *J Gynecol Res.* 2015; 1(1). pii: 103.
41. Kasagi Y, Harada Y, Morodomi Y. Peritoneal Dissemination Requires an Sp1-Dependent CXCR4/CXCL12 Signaling Axis and Extracellular Matrix-Directed Spheroid Formation. *Cancer Res.* 2016 Jan 15; 76(2): 347–357.
42. Zhou J, Sun JY, Wu SG. Risk factors for lymph node metastasis in ovarian cancer: Implications for systematic lymphadenectomy. *Surg.* 2016 Mar 19. pii: S1743-9191(16)00257-0.
43. Yachi T, Nishikawa S, Tokura T. A Case of Pseudo-Meigs Syndrome Associated with Metachronous Ovarian Metastasis from Ascending Colon Cancer. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2015 Oct; 42(10): 1328–1330. Japanese.
44. Bretschneider CE, Doll KM, Bensen JT. Prevalence of pelvic floor disorders in women with suspected gynecological malignancy: a survey-based study. *Int Urogynecol J.* 2016 Feb 12.
45. Fux-Otta C, Szafryk de Mereshian P, López de Corominas M. Hyperandrogenism produced by ovarian tumors in women at different life stages. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2014; 71(2): 122–126.
46. Birkett R, Parry-Smith W, Todd R. Raised Ca125 and ascites: Is this ovarian cancer till proven otherwise? *J Obstet Gynaecol.* 2016 Feb 15: 1–2.
47. Plesinac-Karapandzic V, Masulovic D, Markovic B. Percutaneous nephrostomy in the management of advanced and terminal-stage gynecologic malignancies: outcome and complications. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2010; 31(6): 645–650.
48. Meissnitzer M, Meissnitzer T, Forstner R. Gynecological tumors of the true pelvis: Radiological diagnosis for pelvic tumors made simple. *Radiologe.* 2015 Dec; 55(12): 1117–1130; quiz 1131. German.

49. Dilley J, Manchanda R, Johnson M. Importance of serial CA125 measurements over an absolute cut-off value for the detection of asymptomatic ovarian cancer in high-risk patients. *Int J Gynaecol Obstet*. 2015 Dec 28. pii: S0020-7292(15)00741-9.
50. Nowak M, Janas Ł, Stachowiak G. Current clinical application of serum biomarkers to detect ovarian cancer. 2015 Dec; 14(4): 254–259.
51. Fawzy A, Mohamed MR, Ali MA. Tissue CA125 and HE4 Gene Expression Levels Offer Superior Accuracy in Discriminating Benign from Malignant Pelvic Masses. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016; 17(1): 323–333.
52. Zhang Q, Wang CR, Yu JP. The Establishment of an HE4-CLIA Method and the Combined Analysis of HE4 and CA125 in Ovarian Cancer. *J Clin Lab Anal*. 2016 Mar 17.
53. Dikmen ZG, Colak A, Dogan P. Diagnostic performances of CA125, HE4, and ROMA index in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2015; 36(4): 457–462.
54. Richards A, Herbst U, Manalang J. HE4, CA125, the Risk of Malignancy Algorithm and the Risk of Malignancy Index and complex pelvic masses – a prospective comparison in the pre-operative evaluation of pelvic masses in an Australian population. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2015 Oct; 55(5): 493–497.
55. Derlatka P, Sienko J, Grabowska-Derlatka L. Results of optimal debulking surgery with bowel resection in patients with advanced ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2016 Feb 29; 14(1): 58.
56. Greggi S, Falcone F, Carputo R. Primary surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: An outcome analysis within the MITO (Multicentre Italian Trials in Ovarian Cancer and Gynecologic Malignancies) Group. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar; 140(3): 425–429. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.025. Epub 2016 Jan 26.

57. Kato K, Katsuda T, Takeshima N. Cytorreduction of diaphragmatic metastasis from ovarian cancer with involvement of the liver using a ventral liver mobilization technique. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar; 140(3): 577–579. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.01.017. Epub 2016 Jan 19.
58. Gallotta V, Ghezzi F, Vizza E. Laparoscopic Management of Ovarian Cancer Patients With Localized Carcinomatosis and Lymph Node Metastases: Results of a Retrospective Multi-institutional Series. *J Minim Invasive Gynecol*. 2016 Feb 10. pii: S1553-4650(16)00080-7.
59. Melis MH, Elagwany AM. Adjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery versus upfront surgery followed by chemotherapy in advanced epithelial ovarian carcinoma. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2016 Mar 17. pii: S1658-3876(16)30004-8.
60. Ghezzi F, Cromi A, Fanfani F. Laparoscopic fertility-sparing surgery for early ovarian epithelial cancer: a multi-institutional experience. *Gynecol Oncol*. 2016 Mar 24. pii: S0090-8258(16)30086-5.
61. Unni SK, Schauerhamer MB, Dekka R. BRCA testing, treatment patterns and survival in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer – an observational cohort study. *J Ovarian Res*. 2016 Mar 22; 9(1): 18.
62. Signorelli M, Fruscio R, Ceppi L. The role of pelvic and aortic lymphadenectomy at second look surgery in apparent early stage ovarian cancer after inadequate surgical staging followed by adjuvant chemotherapy. *Gynecol Oncol*. 2014 Feb; 132(2): 312–315. Epub 2014 Jan 11.
63. Chen RF, Li J, Zhu TT. Fertility-sparing surgery for young patients with borderline ovarian tumors (BOTs): single institution experience. *J Ovarian Res*. 2016 Mar 18; 9(1): 16. doi: 10.1186/s13048-016-0226-y.
64. Murakami R, Matsumura N, Brown JB. Prediction of taxane and platinum sensitivity in ovarian cancer based on gene expression profiles. *Gynecol Oncol*. 2016 Apr; 141(1): 49–56. doi: 10.1016/j.ygyno.2016.02.027.

65. Gabra H. Introduction to managing patients with recurrent ovarian cancer. *EJC Suppl.* 2014 Dec; 12(2): 2–6. Epub 2015 Jan 13.
66. Polom K, Roviello G, Generali D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of ovarian cancer. *Int J Hyperthermia.* 2016 Mar 17: 1–13.
67. Robella M, Vaira M, Marsanic P. Treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Minerva Chir.* 2014 Feb; 69(1): 27–35.
68. Albuquerque K, Patel M, Liotta M. Long-term Benefit of Tumor Volume-Directed Involved Field Radiation Therapy in the Management of Recurrent Ovarian Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Jan 29.
69. Green DS, Nunes AT, Annunziata CM. Monocyte and interferon based therapy for the treatment of ovarian cancer. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2016 Mar 15. pii: S1359-6101(16)30030-2.
70. Kilickap S, Tural D. Does Adjuvant Hormone Therapy Improve Survival in Epithelial Ovarian Cancer? *J Clin Oncol.* 2016 Mar 21. pii: JCO653683.
71. Zlatkov V. Histological subtypes of ovarian carcinoma and their importance for clinical prognosis. *Akush Ginekol (Sofia).* 2015; 54(2): 19–23.
72. Pereira A1, Pérez-Medina T2, Magrina JF3, et al. The impact of debulking surgery in patients with node-positive epithelial ovarian cancer: Analysis of prognostic factors related to overall survival and progression-free survival after an extended long-term follow-up period. *Surg Oncol.* 2016 Mar; 25(1): 49–59.
73. Sabatier R1, Calderon B Jr, Lambaudie E, et al. Prognostic factors for ovarian epithelial cancer in the elderly: a case-control study. *Int J Gynecol Cancer.* 2015 Jun; 25(5): 815–22.
74. Aust S1, Knogler T2, Pils D1, Obermayr E1, et al. Skeletal Muscle Depletion and Markers for Cancer Cachexia Are Strong Prognostic Factors in Epithelial Ovarian Cancer. *PLoS One.* 2015 Oct 12; 10(10): e0140403.

- 75.** Witkowski L1, Goudie C2, Ramos P3, et al. The influence of clinical and genetic factors on patient outcome in small cell carcinoma of the ovary, hypercalcemic type. *Gynecol Oncol.* 2016 Mar 11. pii: S0090-8258(16)30071-3.
- 76.** Szatkowski W1, Blecharz P1, Mituś JW2, et al. Prognostic factors in Polish patients with BRCA1-dependent ovarian cancer. *Hered Cancer Clin Pract.* 2016 Jan 23; 14: 4. eCollection 2016.
- 77.** Eng KH1, Hanlon BM2, Bradley WH3, Szender JB4. Prognostic factors modifying the treatment-free interval in recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015 Nov; 139(2): 228–235. Epub 2015 Sep 14.
- 78.** Vidal F1, 2, 3, Guerby P3, Luyckx M4, et al. Are Early Relapses in Advanced-Stage Ovarian Cancer Doomed to a Poor Prognosis? *PLoS One.* 2016 Jan 28; 11(1): e0147787. eCollection 2016.
- 79.** Petrillo M1, De Iaco P2, Cianci S1, et al. Long-Term Survival for Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer Patients Treated with Secondary Cytoreductive Surgery Plus Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2015 Dec 29.
- 80.** Popović D. i sar. Ginekološka onkologija, AD „Grafosrem”, Novi Sad, 2001, 811–820.
- 81.** Jemal A, Bray F, Center M, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2011; 61: 69–90.
- 82.** Wong KH, Mang OWK, Au KH, Law SCK. Incidence, mortality, and survival trends of ovarian cancer in Hong Kong, 1997 to 2006: a population based study. *Hong Kong Med J* 2012; 18: 466–474.
- 83.** Dahm-Kähler P, Palmqvist C, Staf C, et al. Centralized primary care of advanced ovarian cancer improves complete cytoreduction and survival – A population-based cohort study. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun 10. *Gynecol Oncol.* 2016 Jun 10. pii: S0090-8258(16)30754-5.

- 84.** Marchetti C, Kristeleit R, McCormack M, et al. Outcome of patients with advanced ovarian cancer who do not undergo debulking surgery: A single institution retrospective review. *Gynecol Oncol.* 2017 Jan; 144(1): 57–60.
- 85.** Fu Y1, Wang X, Pan Z, Xie X. Clinical outcomes and prognostic factors of patients with epithelial ovarian cancer subjected to first-line treatment: a retrospective study of 251 cases. *Front Med.* 2014 Mar; 8(1): 91–95. Epub 2013 Dec 26.
- 86.** Chiang YC, Chen CA, Chiang CJ, Hsu TH, Lin MC, You SL, et al. Trends in incidence and survival outcome of epithelial ovarian cancer: 30-year national population-based registry in Taiwan. *J Gynecol Oncol* 2013; 24: 342–351.
- 87.** Ben Fatma L, Hochlef M, Gharbi O, et al. Epithelial advanced ovarian carcinoma in the central region of Tunisia: therapeutic results and prognostic factors on 104 patients. *Bull Cancer.* 2006 Dec; 93(12): 1233–1239. French.
- 88.** Cress RD, Chen YS, Morris CR, Petersen M, Leiserowitz GS. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol* 2015; 126: 491–497.
- 89.** Chan JK, Loizzi V, Lin YG, Osann K, Brewster WR, DiSaia PJ. Stages III and IV Invasive Epithelial Ovarian Carcinoma in Younger Versus Older Women: What Prognostic Factors Are Important? *Obstet Gynecol* 2003; 102: 156–161.
- 90.** Brun JL1, Feyler A, Chêne G, et al. Long-term results and prognostic factors in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2000 Jul; 78(1): 21–27.
- 91.** Cress RD1, Chen YS, Morris CR, et al. Characteristics of Long-Term Survivors of Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2015 Sep; 126(3): 491–497.
- 92.** Malkasian GD Jr, Decker DG, Webb MJ, et al. Histology of epithelial tumors of the ovary: clinical usefulness and prognostic significance of the histologic classification and grading. *Semin Oncol.* 1975 Sep; 2(3): 191–201.

- 93.** Schlumbrecht MP, Sun CC, Wong KN, et al. Clinicodemographic factors influencing outcomes in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. *Cancer* 2011; 117: 3741–3749.
- 94.** Previs R, Kilgore J, Craven R, et al. Obesity is associated with worse overall survival in women with low grade papillary serous epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2014; 24: 670–675.
- 95.** Winter WE III, Maxwell GL, Tian C, et al. Prognostic factors for stage III epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3621–3627.
- 96.** Chi DS, Liao JB, Leon LF, et al. Identification of Prognostic Factors in Advanced Epithelial Ovarian Carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2001; 82: 532–537.
- 97.** Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol.* 2012 Nov; 127(2): 367–374.
- 98.** Trillsch F, Woelber L, Eulenburg C, et al. Treatment reality in elderly patients with advanced ovarian cancer: a prospective analysis of the OVCAD consortium. *J Ovarian Res.* 2013 Jun 28; 6(1): 42.
- 99.** Hosono S, Kajiyama H, Mizuno K, Sakakibara K, Matsuzawa K, Takeda A, et al. Comparison between serous and non-serous ovarian cancer as a prognostic factor in advanced epithelial ovarian carcinoma after primary debulking surgery. *Int J Clin Oncol* 2011; 16: 524–532.

100. Grann AF, Thomsen RW, Jacobsen JB, Norgaard M, Blaakaer, Sogaard M. Comorbidity and survival of Danish ovarian cancer patients from 2000–2011: a population-based cohort study. *Clin Epidemiol* 2013; 5 (Suppl 1): 57–63.
101. Fader AN, Java J, Ueda S, Bristow RE, Armstrong DK, Bookman MA, et al. Survival in women with grade 1 serous ovarian carcinoma. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 225–232.
102. Sperling C1, Noer MC, Christensen IJ, Nielsen ML, Lidegaard Ø, Høgdall C. Comorbidity is an independent prognostic factor for the survival of ovarian cancer: a Danish register-based cohort study from a clinical database. *Gynecol Oncol*. 2013 Apr; 129(1): 97–102.
103. Jørgensen TL, Teiblum S, Paludan M, et al. Significance of age and comorbidity on treatment modality, treatment adherence, and prognosis in elderly ovarian cancer patients. *Gynecol Oncol*. 2012 Nov; 127(2): 367–374.
104. Pavelka JC, Brown RS, Karlan BY, et al. Effect of Obesity on Survival in Epithelial Ovarian Cancer. *Cancer* 2006; 107: 1520–1524.
105. Skírnisdóttir I1, Sorbe B. Prognostic impact of body mass index and effect of overweight and obesity on surgical and adjuvant treatment in early-stage epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2008 Mar–Apr; 18(2): 345–351. Epub 2007 Jun 22.
106. Kumar A1, Bakkum-Gamez JN1, Weaver AL2, McGree ME2, Cliby WA3. Impact of obesity on surgical and oncologic outcomes in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2014 Oct; 135(1): 19–22.
107. Hou MM, Chen Y, Wu YK, Xi MR. Pathological characteristics and prognosis of 664 patients with epithelial ovarian cancer: a retrospective analysis. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2014 Sep; 45(5): 859–862, 875.



108. Kosary CL1. FIGO stage, histology, histologic grade, age and race as prognostic factors in determining survival for cancers of the female gynecological system: an analysis of 1973-87 SEER cases of cancers of the endometrium, cervix, ovary, vulva and vagina. *Semin Surg Oncol*. 1994 Jan–Feb; 10(1): 31–46.
109. Twickler DM1, Moschos E. Ultrasound and assessment of ovarian cancer risk. *AJR Am J Roentgenol*. 2010 Feb; 194(2): 322–329.
110. Terzic M, Stimec B. Primary endometrioid adenocarcinoma of the fallopian tube. *Z Onkol* 2000; 32: 114–117.
111. Terzic M, Dokic M, Stimec B. Immature ovarian teratoma in a young girl: very short course and lethal outcome. A case report. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 382–384.
112. Hassen K, Ghossain MA, Rousset P, et al. Characterization of papillary projections in benign versus borderline and malignant ovarian masses on conventional and color Doppler ultrasound. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 1444–1449.
113. Terzic M, Dotlic J, Bila J, et al. Utilization of ultrasound as a diagnostic tool in the preoperative assessment of patients with adnexal masses. *J BUON*. 2015 May–Jun; 20(3): 862–869.
114. Van Trappen PO1, Rufford BD, Mills TD, et al. Differential diagnosis of adnexal masses: risk of malignancy index, ultrasonography, magnetic resonance imaging and radioimmunosintigraphy. *Int J Gynecol Cancer*. 2007 Jan–Feb; 17(1): 61–67.
115. Terzic M1, Dotlic J, Likic I, et al. Z. Risk of malignancy index validity assessment in premenopausal and postmenopausal women with adnexal tumors. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Jun; 52(2): 253–257.

116. Siegel R, Naishadham MA, Jemal A. Cancer statistics 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012; 62: 10–29.
117. Dayyani F1, Uhlig S, Colson B, et al. Diagnostic Performance of Risk of Ovarian Malignancy Algorithm Against CA125 and HE4 in Connection With Ovarian Cancer: A Meta-analysis. *Int J Gynecol Cancer.* 2016 Nov; 26(9): 1586–1593.
118. Al Musalhi K, Al Kindi M, Al Aisary F, et al. Evaluation of HE4, CA-125, Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) and Risk of Malignancy Index (RMI) in the Preoperative Assessment of Patients with Adnexal Mass. *Oman Med J.* 2016 Sep; 31(5): 336–344.
119. Einhorn N, Bast RC, Knapp RC, Tjernberg B, Zurawski VR.. Preoperative evaluation of serum CA 125 levels in patients with primary epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1986; 67: 414–416.
120. Bouchard D, Morisset D, Bourbonnais Y, Tremblay GM. Proteins with whey-acidic-protein motifs and cancer. *Lancet Oncol.* 2006; 7: 167–174.
121. Steffensen KD1, Waldstrøm M2, Brandslund I3, et al. Identification of high-risk patients by human epididymis protein 4 levels during follow-up of ovarian cancer. *Oncol Lett.* 2016 Jun; 11(6): 3967–3974. Epub 2016 May 6.
122. Nassir M1, 2, Guan J3, Luketina H3, et al. The role of HE4 for prediction of recurrence in epithelial ovarian cancer patients-results from the OVCAD study. *Tumour Biol.* 2016 Mar; 37(3): 3009–3016.
123. Morales-Vásquez F1, Pedernera E2, Reynaga-Obregón J3. High levels of pretreatment CA125 are associated to improved survival in high grade serous ovarian carcinoma. *J Ovarian Res.* 2016 Jul 7; 9(1): 41.
124. Martín-Cameán M1, Delgado-Sánchez E1, Piñera A1, Diestro MD1, De Santiago J1, Zapardiel I1. The role of surgery in advanced epithelial ovarian cancer. *Ecancermedicalscience.* 2016 Aug 17; 10: 666.

125. Romanidis K, Nagorni EA, Halkia E, et al. The role of cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer: the general surgeon's perspective. *J BUON*. 2014; 19(3): 598–604.
126. Nick AM, Coleman RL, Ramirez PT, et al. A framework for a personalized surgical approach to ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2015; 12(4): 239–245.
127. Horowitz NS, Miller A, Rungruang B, et al. Does aggressive surgery improve outcomes? Interaction between preoperative disease burden and complex surgery in patients with advanced-stage ovarian cancer: an analysis of GOG 182. *J Clin Oncol*. 2015; 33(8): 937–943.
128. Gómez-Hidalgo NR, Martínez-Cannon BA, Nick AM, et al. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecol Oncol*. 2015; S0090–8258(15): 00777–5.
129. Rutten MJ, Van de Vrie R, Bruining A, et al. Predicting surgical outcome in patients with international federation of gynecology and obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models. *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(3): 407–415.
130. Bristow RE, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002; 20(5): 1248–1259.
131. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Aug 10; (8): CD007565.
132. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N, et al. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol*. 2010 Jun; 17(6): 1642–1648.

## **SKRAĆENICE**

A – arterija

V – vena

HT – hemioterapija

RT – radioterapija

Ligg – ligament (engl. Ligamentum)

DNK – dezoksiribonukleinska kiselina

LH – luteinizirajući hormon

RNK – ribonukleinska kiselina

BRCA – antigen karcinoma dojke (engl. breast cancer antigen)

HER – antigen karcinoma dojke (engl. human epidermal growth factor receptor)

K-ras – gen, onkolgen (engl. Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)

Cox – enzim (engl. Cyclooxygenase)

Ca-125 – tumorski marker karcinoma jajnika (engl. cancer antigen 125)

SZO – svjetska zdravstvena organizacija

FIGO – Internacionalno udruženje ginekologa i opstetričara (engl. The International Federation of Gynecology and Obstetrics)

TNM – klasifikacija malignih tumora, T – veličina tumora, N – limfni čvorovi, M – Metastaze

G – oznaka za zrelost tumora (engl. Gradus)

TNF – tumor nekroza faktor- (engl. tumor necrosis factor)

IL – protein interleukin (engl. Interleukins)

M-CSF – protein (engl. macrophage colony stimulating factor)

EGF beta – protein (engl. epidermal growth factor beta)

P-53 – gen-onkogen (engl. protein 5-53)

HCG – hormon (engl. Human chorionic gonadotropin)

AFP – tumorski marker, hormon (engl. Alpha-fetoprotein)

CEA – tumorski marker-karcinoembrionalni antigen

He-4 – tumorski marker jajnika (engl. Humani Epididimis Protein 4)

ROMA – tumorski marker (engl. Risk of Malignancy Algorithm)

REMI – tumorski marker (engl. Risk of Malignancy Index)

CD – kolor dopler (eng. Color dopler)

RTG – rentgen

IVP – intravenska pielografija

CT – kompjuterizovana tomografija

NMR – nuklearna magnetna rezonancija

GOG – nevladina organizacija koja podržava istraživanja ginekoloških malignih bolesti  
(engl. Gynecologic Oncology Group)

SPSS – softverski program

IDS – intervalna hururgija (engl. Interval debulking surgery)

ASCO – Američko društvo kliničke onkologije (engl. American Society of Clinical  
Oncology)

CR – kompletna remisija (engl. Complete remission)

AUC – površina ispod krivulje (engl. area-under-the-curve)

5-FU – citostatik (5-fluoruracil)

HIPEC – intraperitonealna hemioterapija (engl. Hyperthermic Intraperitoneal  
Chemotherapy)

Gy – jedinica za apsorbiranu dozu jonizujućeg zračenja – Grej

TNF – tumorski nekrotišući faktor

BMI – indeks tjelesne mase (engl. Body mass index)

HP – histopatološki nalazi

ANOVA – statistička analiza

KC – klinički centar

KGA – klinika za ginekologiju i akušerstvo

## **BIOGRAFIJA AUTORA**



**Ime i prezime:** Miroslav D. Popović

**Datum i mjesto rođenja:** 7. 2. 1974. godine, Banjaluka, BiH

**Ustanova zaposlenja:** Klinika za ginekologiju i akušerstvo KC Banjaluka, od 2000. godine, ljekar specijalista, supspecijalista

**Naučna oblast:** Ginekologija i akušerstvo

**Stručna biografija, diplome i zvanja**

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci: 1993–1999. godine

**Specijalistički ispit:** Ginekologija i akušerstvo, 2004. godine, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci

**Postdiplomska studija** „Biomedicinska istraživanja”, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, 2007. godine, prosječna ocjena 9,5

**Magistarski rad:** „Uticaj intrauterinog zastoja u rastu ploda na ishod trudnoće”, Medicinski fakultet Univerziteta u Banjaluci, 2012. godine, mentor: prof. dr Vesna Ećim Zlojutro

**Supspecijalizacija:** Onkologija, Medicinski fakultet Beograd , 2012–2013. godine, supspecijalistički ispit: ocjena 9, 2013. godine

**Supspecijalistički rad:** „Korelacija preoperativnog i postoperativnog patohistološkog nalaza kod bolesnica sa karcinomom endometrija”, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, 2013 godine, mentor: prof. dr Vladimir Pažin

**Naučni i stručni rad:**

Dosad publikovao 20 stručnih radova i koautor dvije knjige. Uveo u ginekološku praksu na KGA Banjaluka endoskopsko liječenje ginekoloških maligniteta, a 9. 3. 2016. godine uradio prvu laparoskopsku radikalnu histerektomiju na KGA Banjaluka .

Прилог 1.

## Изјава о ауторству

Потписани-а Miroslav Popović

број уписа \_\_\_\_\_

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

"Ток и исход лијечења пацијенткиња са одмахлим стадијумом  
малогног тумора јакних у Републици Српској"

резултат сопственог истраживачког рада,

да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена  
за добијање било које дипломе према студијским програмима других  
високошколских установа,

да су резултати коректно наведени и

да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину  
других лица.

У Београду, 04.05.2017.

Потпис докторанда



Прилог 2.

Изјава о истоветности штампане и електронске  
верзије докторског рада

Име и презиме аутора Miroslav Popović

Број уписа \_\_\_\_\_

Студијски програм \_\_\_\_\_

Наслов рада "Ток и исход лечења пацијенткиња са адмакним  
стадијумом малигног тумора једника у Републици Српској"

Ментор prof. dr. Mladenko Vargenic

Потписани Miroslav Popović

изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду.

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

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

У Београду, 04.05.2017.

Потпис докторанда



Прилог 3.

## Изјава о коришћењу

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

"Токи исход лијечења пацијената са одмаклим стадијумом малигног тумора јакних у Републици Српској"

која је моје ауторско дело.

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

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

У Београду,

04.05.2017.

Потпис докторанда

