

**SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET**

JOSIP VRDOLJAK

**UČINKOVITOST I PODNOŠLJIVOST KEMOTERAPIJE PO TC
PROTOKOLU VEĆE GUSTOĆE U PRVOLINIJSKOM LIJEČENJU
KARCINOMA JAJNIKA**

DIPLOMSKI RAD

Akadska godina: 2018./2019.

MENTOR:

Doc. dr. sc. Branka Petrić Miše

Split, 2019.

Hvala mojoj obitelji koja je bila uz mene cijelo vrijeme moga školovanja.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Rak jajnika.....	2
1.2. Epidemiologija raka jajnika.....	2
1.3. Etiologija raka jajnika.....	3
1.3.1 Model ovarijske karcinogeneze i putovi širenja.....	4
1.4. Patohistološka klasifikacija raka jajnika.....	5
1.5. Klinička slika raka jajnika.....	6
1.6. Dijagnostika raka jajnika.....	6
1.7. Određivanje stupnja proširenosti bolesti.....	8
1.8. Prognostički čimbenici.....	10
1.9. Liječenje raka jajnika.....	11
1.9.1. Kirurško liječenje.....	11
1.9.2. Sistemno liječenje.....	12
1.9.2.1. Neoadjuvantna terapija.....	12
1.9.2.2. Postoperativna terapija.....	13
1.9.2.2.1. TC protokol.....	14
1.9.2.2.2. TC protokol „veće gustoće“.....	15
1.9.2.3. Liječenje recidivirajuće bolesti.....	15
1.9.2.4. Praćenje bolesnica s rakom jajnika tijekom i nakon završetka liječenja.....	16
2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA	
2.1. Ciljevi istraživanja.....	18
2.2. Hipoteza.....	18
3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA.....	19
4. REZULTATI.....	21
4.1. Djelotvornost.....	24
4.2. Toksičnost.....	28
5. RASPRAVA.....	29

6. ZAKLJUČAK.....	34
7. SAŽETAK.....	36
8. SUMMARY.....	38
9. LITERATURA.....	40
10. ŽIVOTOPIS.....	49

1. UVOD

1.1 RAK JAJNIKA

Rakom jajnika smatramo tumorske tvorbe koje potječu iz jajnika.

Jajnici su dio ženskog reproduktivnog sustava. To su parni organi smješteni uz maternicu. Oni su zaslužni za proizvodnju jajašaca, te hormona poput estrogena i progesterona. Rak jajnika je najzloćudniji ginekološki tumor. Ima podmucao tijekom, te se zbog toga najčešće dijagnosticira u uznapredovaloj fazi bolesti. Karcinomi jajnika su histološki i molekularno heterogeni, te u svrhu liječenja, karcinome jajnika, jajovoda i peritoneuma smatramo jednim entitetom (1).

1.2 EPIDEMIOLOGIJA RAKA JAJNIKA

Rak jajnika se nalazi na sedmom mjestu po učestalosti zloćudnih novotvorina u žena. Zbog svoje izrazite zloćudnosti, a i relativno velike učestalosti, rak jajnika predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Rak jajnika je obilježen velikom raznovrsnošću. Od mnoštva oblika, najčešći je rak epitelnih stanica jajnika (oko 80% slučajeva) (2).

Godišnje se u svijetu otkrije 239 000 novih slučajeva raka jajnika, i nažalost, prijavi 152 000 smrti zbog istog. Najviše novih slučajeva se viđa u Centralnoj (6 na 100 000) i Istočnoj Europi (11 na 100 000) (2). Prema podacima Registra za rak, u Republici Hrvatskoj je 2016.godine dijagnosticirano 425 novooboljelih žena s rakom jajnika, najviše u dobi od 65-69 godina. Godišnji broj umrlih, 321, govori u prilog veličine raka jajnika kao vodeće ginekološke javnozdravstvene potrebe (3). Cijeloživotni rizik za oboljenje od raka jajnika je 1 na 75 žena (oko 1,3%). Bolest se tipično prezentira u kasnom stadiju kada je petogodišnje preživljenje oko 29%. Samo se 15% karcinoma jajnika dijagnosticira u ranom stadiju bolesti (stadiji I), kada je petogodišnje preživljenje 92%. Raspon ukupnog petogodišnjeg preživljenja je različit po svijetu i kreće se između 30%-40%. Nažalost, od 1995.g. zabilježen je minimalan porast (2-4%) u ukupnom petogodišnjem preživljenju. Medijan dobi bolesnica pri otkrivanju bolesti iznosi 63 godine, s tim da se bolest otkrije najčešće (23,9%) u razdoblju od 55. do 64. godine života. Pojavnost i smrtnost od karcinoma jajnika je najčešća kod bjelkinja, a najrjeđa kod azijatkinja (2).

1.3 ETIOLOGIJA RAKA JAJNIKA

Karcinom jajnika je multifaktorijalna bolest (4). Potvrđeni rizični čimbenici u nastanku karcinoma jajnika su starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza (nasljeđe), nuliparitet, pretjerana tjelesna težina, rana menarha i kasna menopauza (2,5). Pored navedenih čimbenika žene koje imaju kasniju prvu trudnoću, uzimale su ili uzimaju lijekove za liječenje neplodnosti, te hormonsku nadomjesnu terapiju nakon menopauze imaju veći rizik nastanka raka jajnika (5).

Životna dob, te rak jajnika ili dojke u obitelji su najznačajniji rizični čimbenici (6). Starije žene imaju lošiju prognozu dijelom poradi činjenice da češće oboljevaju od slabo diferenciranog uznapredovalog karcinoma jajnika, a dijelom zbog prateće komorbidnosti, te posljedično manje mogućnosti ordinacije citoreduktivne kirurgije ili intenzivne kemoterapije (4-6).

U nastanku bolesti važna je pozitivna obiteljska anamneza, odnosno 5-10% karcinoma jajnika je vezano za nasljeđe (5). To se poglavito odnosi na nositeljice mutacija BRCA1 i BRCA2 gena (engl. *breast cancer*) koje često oboljevaju i od karcinoma dojke (8). Karcinom jajnika se može razviti u sklopu sindroma nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (Lynch sindrom II) kod kojeg se događaju mutacije gena popravljivača krivo sparenih baza (9). Osim gore navedenih mutacija, novootkriveni geni bitni u patogenezi raka jajnika su RAD51C, RAD51D i BRIP1. Ukupno 16 gena čini nasljednu osnovu za nastanak epitelnog raka jajnika (10). Također, upalne bolesti zdjelice i endometrioza povećavaju rizik od nastanka karcinoma jajnika (5).

Osim rizičnih, postoje i protektivni čimbenici za razvoj raka jajnika. Povezanost između zaštitnog djelovanja trudnoće i karcinoma jajnika je podrobno istražena (2). Trudnoća dovodi do anovulacije i supresije lučenja pituitarnih gonadotropina, stoga ide uz teoriju „neprekinutih ovulacija“ te uz „gonadotropinsku teoriju“ (11). U usporedbi s nuliparama, žene s jednom iznesenom trudnoćom imaju smanjen rizik za 20-40%. Svaka sljedeća trudnoća smanjuje rizik za nastanak bolesti za 10 do 15% (12). Dojenje nakon poroda također djeluje kao protektivni čimbenik (2). Za svaki mjesec dojenja smanjuje se rizik od ovarijalnog karcinoma za 2% (13). Uzimanje oralnih kontraceptiva u kontinuitetu 10 i više godina smanjuje rizik od nastanka raka jajnika za čak do 80%. Zaštita koju oralni kontraceptivi pružaju traje više godina nakon zadnje doze (14). Smatra se da uporaba oralnih kontraceptiva godišnje prevenira oko 30 000 slučajeva raka jajnika (2).

Također, smatra se da redukciju rizika od 30-40% imaju one žene koje su histerektomirane, ili su im jajovodi podvezani (15).

1.3.1 Model ovarijske karcinogeneze i put širenja raka jajnika

Prema novim saznanjima smatra se da serozni karcinomi jajnika nastaju zbog klonalne proliferacije sekretornih stanica iz distalnog fimbrijalnog kraja jajovoda, te sekundarno zahvaćaju jajnik (16-18). Epitelni rak jajnika, kao i većina drugih karcinoma se širi prodorom u okolne strukture, invazijom krvnih i limfnih žila što dovodi do presađivanja bolesti. Ipak, specifično za rak jajnika jest što se širi deskvamacijom epitelnih pupoljaka te njihovom implantacijom lokalno po peritonealnoj šupljini zdjelice i abdomena, po peritoneumu i omentumu. Istraživanje koje je pratilo patohistološki nalaz operativnih zahvata pacijentica sa stadijem FIGO II-IV, pokazalo je da su presadnice pronađene u 75% paraaortalnih te u 70% zdjeličnih limfnih čvorova (19). Nadalje, čak 10-15% pacijentica s lokaliziranom bolešću ima okultne presadnice u regionalnim limfnim čvorovima (19). Pleuralni prostor je najčešće sijelo ekstraabdominalnih presadnica. Hematogene presadnice se najčešće nalaze u jetri, plućima te slezeni. Rjeđa mjesta metastaziranja koja se u pravilu uočavaju godinama nakon početne dijagnoze su središnji živčani sustav te koštani sustav (20).

1.4 PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA RAKA JAJNIKA

Važeća klasifikacija karcinoma jajnika, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, temelji se na morfološkim osobitostima. Na osnovi staničnog tipa, karcinomi jajnika se dijele na:

- Serozne - benigne (cistadenom), borderline, maligne (serozni adenokarcinom)
- Mucinozne - benigne, borderline, maligne
- Endometrioidne - benigne, borderline, maligne
- Svijetlostanične - benigne, borderline, maligne
- Karcinome prijelaznog epitela - Brennerov tumor, borderline Brennerov tumor, maligni Brennerov tumor, karcinom prijelaznog epitela (ne-Brenner tipa)
- Karcinome pločastih stanica
- Miješane karcinome – adenosarkom, karcinosarkom (prije miješani Mullerov tumor)
- Nediferencirane karcinome

Najčešći su serozni karcinomi, čine 60-80% svih karcinoma jajnika (21).

Prihvaćen je dualistički model patohistološke klasifikacije epitelnog raka jajnika koji dijeli bolest na tip 1 i tip 2 (21). U tip 1 spadaju tumori niskog zloćudnog potencijala među koje su ubrojani nisko zloćudni serozni, endometrioidni, mucinozni, klarocelularni, te maligni Brennerov tumor. Kod ove skupine tumora opisana je prekursorska lezija kao i sekvenca zloćudne tumorske pretvorbe (21). U tipu 2 tumora jajnika nema prekursorske lezije iz koje se razvija zloćudna bolest, te su tumori tipa 2 karakterizirani kao visoko zloćudni agresivni tumori. Među tumore jajnika tipa 2 spadaju visoko zloćudni serozni, visoko zloćudni endometrioidni, maligni miješani mezodermalni tumori te nediferencirani tumori (21). Postoje i rijetki slučajevi u kojima je zabilježena progresija seroznog borderline i nisko zloćudnih tumora u visoko zloćudni oblik (21).

1.5 KLINIČKA SLIKA RAKA JAJNIKA

Simptomi i znakovi raka jajnika su nespecifični i javljaju se relativno kasno, stoga bolest često ostaje neprepoznata do kasnih stadija (22). U anketi koja je obuhvatila 1709 žena s dijagnosticiranim rakom jajnika, 72% ih je prijavilo simptome poput abdominalne boli, nadutosti, umora, boli u leđima, konstipacije i urinarnih tegoba koji su trajali 3 mjeseca ili dulje prije dijagnoze (23). Simptomi nastaju zbog lokalnog rasta tumora, širenja *per continuitatem* po potrbušnici i trbušnoj šupljini te limfogene diseminacije u zdjelične i paraaortalne limfne čvorove. Od navedenih simptoma najčešće prijavljivani simptom je bila nadutost, nakon nje bol u zdjelici, povećanje obujma trbuha, te osjećaj sitosti (24). Pacijentice s palpabilnom abdominalnom masom, pogotovo ukoliko je prisutan i ascites, treba obraditi u smjeru sumnje na rak jajnika. Uz nespecifične simptome, rak jajnika može se prezentirati i paraneoplastičnim sindromom, primjerice kao subakutna cerebelarna degeneracija, nagli nastanak seboroične keratoze (Leser-Trelatov znak), ili kao migratorne venske tromboze (Trousseauov sindrom) (23). Metastatska bolest se prezentira različitim simptomima i znakovima s obzirom na mjesto presadnica. Peritonealne presadnice često dovode do nastanka ascitesa koji potom može uzrokovati dispneju različitog stupnja zbog pritiska na dijafragmu. Pleuralni izljev kod žena je u 14% slučajeva uzrokovan presadnicama raka jajnika, što je treći najčešći uzrok malignog pleuralnog izljeva, iza karcinoma dojke (34%) i pluća (14,5%) (20,25).

1.6 DIJAGNOSTIKA RAKA JAJNIKA

Početak dijagnoze raka jajnika je anamneza iz koje saznajemo da li bolesnica ima bliže srodnike s rakom jajnika i/ili dojke. Naime, pojava raka jajnika u užoj obitelji upućuje na mogućnost familijarnog oblika bolesti. Iz anamneze također možemo utvrditi sve čimbenike rizika koji mogu doprinjeti pojavi bolesti. Ginekološkim pregledom, palpacijom i transvaginalnim ultrazvukom definiramo veličinu, položaj, pomičnost i konzistenciju jajnika te pripadajućih struktura. Također se obrati pozornost na eventualne bolnosti pri palpaciji, kao i na prisutnost vaginalnog krvarenja. Kod premenopauzalnih žena, većina palpabilnih adneksalnih masa je dobroćudne naravi. S druge strane, kod postmenopauzalnih žena palpabilne adneksalne mase su

češće zloćudne prirode te zahtjevaju kiruršku eksploraciju u dijagnostičkom procesu (5). Adekvatnog probira za rak jajnika još uvijek nema. Europska grupa za tumorske biljege ne preporučuje korištenje CA-125 za rutinski probir kod asimptomatskih žena (26). Tumorski biljeg CA-125, iako povišen u velikom broju kod oboljelih s karcinomom jajnika, nije pouzdan pokazatelj rane bolesti. CA-125 može biti povišen i u drugim patološkim stanjima kao što su endometrioza, upale organa zdjelice, ciroza jetre, peritonitis, pleuritis, pankreatitis, te u drugim zloćudnim bolestima poput raka želuca, dojke, debelog crijeva (22). CA-125 je koristan za dijagnozu povrata bolesti, kao i za praćenje odgovora na liječenje (26). Ipak, kod postmenopausalnih žena sa asimptomatskim zdjeličnim masama povišena razina CA-125 ima osjetljivost 97% i specifičnost 78% za karcinom jajnika (27). Stoga je kod te skupine žena povišen CA-125 indikator žurne kirurške eksploracije jajnika (28). Novitet za tumorske biljege ovarija je određivanje razine HE4 (engl. *Human epididymis protein*) biljega. HE4 se koristi u ROMA-algoritmu (engl. *Risk of Ovarian Malignancy Algorithm*). HE4 pokazuje visoku specifičnost u razdvajanju dobroćudnih od zloćudnih masa u zdjelici kod žena s povišenim vrijednostima CA 125 (29).

Osim transvaginalnog ultrazvuka, koriste se kompjutorizirana tomografija (MSCT) i magnetska rezonancija (MRI), koji daju korisne informacije o točnim dimenzijama promjena na jajniku i njihovih odnosa s okolnim strukturama. Također, MSCT i MRI se koriste u procjeni stupnja proširenosti bolesti, detekciji tumorom zahvaćenih zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova. Pozitronska emisijska tomografija (PET) nam može pomoći u diferenciranju dobroćudnih od zloćudnih promjena, te u detekciji ostatne i povratne bolesti (30).

Završna dijagnoza bolesti se postavlja patohistološkom dijagnozom nakon eksplorativne laparotomije, laparoskopije ili nakon biopsije tumora. U rijetkim slučajevima dijagnoza se može postaviti i nakon citološke analize punktata ascitesa iz kojeg danas rade tumorske citološke blokove (23).

1.7 ODREĐIVANJE STUPNJA PROŠIRENOSTI BOLESTI

Procjenu stupnja proširenosti bolesti radimo na dva načina. Već spomenutom slikovnom dijagnostikom te kirurškim zahvatom. Veoma je važno utvrditi točan stupanj proširenosti bolesti jer o njemu ovisi odluka o načinu liječenja.

Klinički stadij i prognoza bolesti određuju se prema FIGO klasifikaciji (franc. *Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique* - Međunarodno udruženje ginekologa i obstetričara) iz 2013. godine (Tablica 1). Novosti u usporedbi s prethodnom objavom uključuju jedinstvenu klasifikaciju za karcinome jajnika, jajovoda i potrbušnice budući da je riječ o izrazito sličnim entitetima. Navedena promjena počiva na saznanju da karcinomi jajnika uglavnom ne nastaju iz jajnika, nego iz jajovoda iako su jajnici često zahvaćeni bolešću. U Tablici 1 je navedena i TNM klasifikacija karcinoma jajnika koja se često koristi pored FIGO klasifikacije (31).

Tablica 1 . FIGO klasifikacija karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice

I	T1,N0,M0	Tumor ograničen na jajnik/e ili jajovod/e
IA	T1a,N0,M0	Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IB	T1b,N0,M0	Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda; bez tumora na površini jajnika ili jajovoda; bez zloćudnih stanica u ascitesu ili ispirku potrbušnice
IC	T1c,N0,M0	Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda, s jednom od sljedećih osobitosti:
IC1	T1c1,N0,M0	Kirurška ruptura kapsule
IC2	T1c2,N0,M0	Spontana ruptura kapsule ili tumor na površini jajnika ili jajovoda
IC3	T1c3,N0,M0	Zloćudne stanice u ascitesu ili ispirku potrbušnice
II	T2,N0,M0	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda uz širenje tumora na organe zdjelice ili primarni karcinom potrbušnice
IIA	T2a,N0,M0	Širenje i/ili implantati na maternicu i/ili jajovode i/ili jajnike
IIB	T2b,N0,M0	Širenje na ostale organe zdjelice
III	T1/2,N1,M0	Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda, ili primarni karcinom potrbušnice, sa citološki i histološki potvrđenim širenjem na potrbušnicu izvan zdjelice i/ili presadnice u retroperitonealne limfne čvorove
IIIA1		Pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi (citološki ili histološki dokazani)
IIIA1(i)		Presadnice do 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA1(ii)		Presadnice veće od 10 mm u najvećoj dimenziji
IIIA2	T3a2,N0/1,M0	Mikroskopsko izvanzdjelično širenje po potrbušnici s ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova
IIB	T3b,N0/1,M0	Makroskopske presadnice po potrbušnici izvan zdjelice do 2 cm u najvećoj dimenziji, s ili bez presadnica u retroperitonealne limfne
IIIC	T3c,N0/1,M0	Makroskopske presadnice po potrbušnici izvan zdjelice veće od 2 cm u najvećoj dimenziji, s ili bez presadnica u retroperitonealne limfne (uključuje širenje tumora na kapsulu jetre i slezene bez parenhimne infiltracije istih)
IV		Udaljene presadnice
IVA		Maligne stanice u pleuralnom izljevu
IVB	aT,aN,M1	Parenhimne presadnice i presadnice u izvan-abdominalne organe (uključuje ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdomena)

1.8. PROGNOSTIČKI ČIMBENICI

Prognoza raka jajnika jako ovisi o stupnju biološke agresivnosti pojedinog tumora. Najvažniji prognostički čimbenik jest klinički stadiji opisan FIGO-klasifikacijom (Tablica 1). Drugi važni čimbenici koji utječu na tijek bolesti su histološki podtip tumora i njegov stupanj diferenciranosti (gradus). Također, prognostički je veoma značajno odrediti postoperativnu rezidualnu bolest (32).

U tablici 2. su prikazane vjerojatnosti petogodišnjeg preživljenja raka jajnika u Sjedinjenim Američkim Državama po FIGO stadijima bolesti (33).

Tablica 2. Postotak petogodišnjeg preživljenja raka jajnika s obzirom na FIGO stadiji bolesti.

STADIJI	IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
PREŽIVLJENJE	94%	92%	85%	78%	73%	59%	52%	39%	17%

Svijetlostanični i mucinozni histološki podtipovi epitelnog raka jajnika svrstavaju se u negativne prognostičke čimbenike zbog svoje relativne kemorezistencije (22). Veličina postoperativne ostatne bolesti ovisi o uspješnosti primarnog citoreduktivnog zahvata. Optimalna citoredukcija je ona gdje nema makroskopski vidljive ostatne bolesti, dok sve rezidue makroskopskih dimenzija spadaju u kategoriju suboptimalne citoredukcije. Optimalna citoredukcija je pozitivan prognostički čimbenik koji je povezan sa duljim ukupnim preživljenjem (34,35). Postoperativna rezidualna bolest se donedavno klasificirala u tri kategorije: bez rezidualne bolesti, rezidualna bolest manja od 1cm i rezidualna bolest veća od 1cm (36). Preživljenje pacijentica je bilo skoro dva puta dulje u slučaju kompletne resekcije bez rezidualne bolesti u usporedbi s ostatnom bolešću bilo kakve veličine (36).

Osim navedenih, prognostičku vrijednost na duljinu ukupnog preživljenja (engl. *Overall survival*) i duljinu perioda bez progresije bolesti (engl. *Progression free survival*) imaju i testovi koji procjenjuju opće stanje pacijentica, točnije test opće sposobnosti (engl. *Performance score*, PS) (37).

1.9 LIJEČENJE RAKA JAJNIKA

Postupak liječenja raka jajnika treba biti definiran odlukom multidisciplinarnog tima za ginekološke tumore (1).

1.9.1 Kirurško liječenje

1.9.1.1. Primarna citoreduktivna kirurgija

Primarni citoreduktivni kirurški zahvat, praćen adjuvantnom kemoterapijom, dugo vremena je smatran zlatnim standardom skrbi za pacijentice s uznapredovalim rakom jajnika (38).

Ako bolest nije jako uznapredovala (FIGO I, II i početni III), ako je dobro opće stanje bolesnice, te ako je po mišljenju kirurga pacijentica operabilna, onda se liječenje započinje citoreduktivnim kirurškim zahvatom nakon kojeg slijedi sistemno onkološko liječenje. Osnovni kirurški zahvat uključuje laparatomiju, uzorkovanje ascitesa ili peritonealnog ispirka (za citološku analizu), te TAH (totalna abdominalna histerektomija) i BSO (bilateralna salpingo-ooforektomija). Osim navedenog, uklanja se omentum te zdjelčni i paraaortalni limfni čvorovi, pregledaju se svi organi zdjelice i abdomena te dostupna peritonealna površina. Uzima se biopsija potrbušnice zdjelice, parakolično, ispod ošita, kao i iz svih suspektnih područja. Cilj ovakvog zahvata jest uklanjanje svih tumorskih tvorbi u zdjelici i abdomenu, odnosno postizanje R0 resekcije (35).

U tablici 3 se prikazuje klasifikacija rezidualnog tumora nakon resekcije, po opisu ginekološkog onkologa.

Tablica 3. Klasifikacija rezidualnog tumora (38).

R0	Potpuna resekcija bez ostatne bolesti (kompletna remisija)
R1	Mikroskopska ostatna bolest
R2	Makroskopska ostatna bolest

Može se raditi i jednostrana salpingo-ooforektomija (USO), kod mlađih bolesnica ranog stadija IA kao i kod pacijentica koje žele sačuvati fertilitet.

1.9.1.02. Sekundarna citoreduktivna kirurgija (odgođena primarna)

Već neko vrijeme se debatira o mogućoj prednosti odgođenog citoreduktivnog zahvata, koji slijedi nakon neoadjuvatne kemoterapije (38). Naime, studije poput japanske JCOG0602 pokazuju bolje rezultate ako se započne s neoadjuvatnom kemoterapijom, te nakon nje pristupi s takozvanim odgođenim primarnim kirurškim zahvatom (39). Sekundarni citoreduktivni zahvat manje je invazivan te ima manju pojavnost komplikacija od primarnog (39).

U slučaju uznapredovale bolesti, kada je nemoguće provođenje citoreduktivne kirurgije, kad je cijeli abdomen prožet tumorskom masom (FIGO IIIC), ordinira se neoadjuvantna kemoterapija uz prethodnu patohistološku potvrdu bolesti (35). Svrha neoadjuvantne kemoterapije je smanjenje tumorske mase, koju onda slijedi što kvalitetnija intervalna citoreduktivna operacija (39).

1.9.2 Sistemno liječenje

Karcinom jajnika je kemoosjetljiva bolest pa u sistemnom liječenju koristimo kemoterapiju ili kemoimunoterapiju. Možemo je ordinirati predoperativno (neoadjuvantna kemoterapija), postoperativno (adjuvantna kemoterapija) te nakon dijagnoze ili operacije recidivirajuće bolesti (36). Ako se kemoterapija primjenjuje nakon citoreduktivnog kirurškog zahvata onda se naziva i adjuvantnom terapijom. Ukoliko se tumor procijeni inicijalno neresektabilnim onda se može ordinirati primarna neoadjuvantna kemoterapija o čemu je već bilo riječi.

Rak jajnika je kemosenzitivan tumor s 80%-tnom razinom odgovora na kemoterapiju sa spojevima platine. Zlatni standard u liječenju karcinoma jajnika jest primjena kemoterapije temeljene na pripravcima platine (cisplatin i karboplatin) i taksana (paklitaksel) - TC protokol (1).

Neselektivna citotoksičnost kemoterapije čini je teže podnošljivom i ponekad teško provodljivom.

1.9.2.1. Neoadjuvantna terapija

Prije odluke o načinu liječenja sve pacijentice trebaju biti pregledane od strane ginekološkog onkologa, koji procjenjuje jesu li one kandidati za primarnu

citoreduktivnu operaciju ili nisu (35). U slučaju da je pacijentica loš kandidat za kirurški zahvat, te je mala šansa za optimalnu citoredukciju, odlučujemo se za neoadjuvantnu terapiju (35). Više je studija istraživalo učinkovitost i toksičnost neoadjuvantnog pristupa u liječenju lokalno uznapredovalog raka jajnika, jasno, u usporedbi s klasičnim adjuvantnim pristupom (40,41,42). Na temelju rezultata navedenih kliničkih studija došlo je do promjene u pristupu liječenja bolesnica s inicijalno lokoregionalno uznapredovalim tumorima jajnika, pa se danas sve učestalije koristi neoadjuvantni pristup temeljen na TC protokolu.

Ako se koristi imunoterapija s bevacizumabom kao sastavnicom neoadjuvantne terapije, treba se prekinuti s administracijom iste bar 6 tjedana prije kirurškog zahvata, jer bevacizumab može remetiti cijeljenje rane (43).

1.9.2.2. Postoperativna terapija

Većina pacijentica s rakom jajnika prima kemoterapiju nakon citoreduktivne kirurgije. Jedino se kod pacijentica čija je bolest stadija IA ili IB preporučuje kliničko praćenje (35). Naime, kod tih pacijentica je preživljenje samo s operacijom preko 90% (35). Cilj postoperativne, tj. adjuvantne kemoterapije jest uništiti moguće zaostale dijelove tumora koji nisu uklonjeni operacijom. Najčešći putovi primjene kemoterapije u liječenju raka jajnika su intravenski (IV), intraperitonealni (IP) te kombinacija istih (35). Također, najčešći postoperativni protokol liječenja jest trojtjedni TC protokol (35). Za liječenje uznapredovale bolesti preporučuje se najčešće 6 ciklusa kemoterapije, dok se za liječenje ranijih stadija preporučuje od 3 do 6 ciklusa (40). Koncept dovođenja citostatika točno do tumora doveo je do intraperitonealne primjene u liječenju raka jajnika. Rane kliničke studije potvrdile su da intraperitonealna kemoterapija ostvaruje 10-20 puta veće količine djelatne tvari u okolici tumora od sistemske primjene (44). Unatoč tome što su meta analize dokazale prednost intraperitonealne primjene kemoterapije u postizanju duljeg ukupnog preživljenja i duljeg vremena bez povrata bolesti, njezina primjena ostaje ograničena zbog popratne toksičnosti. Naime, u nedavnoj randomiziranoj kontrolnoj studiji GOG-172 samo je 42% pacijentica na intraperitonealnoj primjeni dovršilo planiranih 6 ciklusa kemoterapije (45).

Osim IP kemoterapije, još jedan novitet u postoperativnom liječenju raka jajnika jest kemoterapija veće gustoće doze primjenjena kroz TC "dose dense" protokol (TC dd), koji se osobito ukorjenio u liječenju bolesnica u dalekoistočnim zemljama, primjerice

Japanu. TC režim veće gustoće se sastoji od tjedne primjene paklitaksela uz aplikaciju karboplatine svaka 3 tjedna. Ovakav način primjene kemoterapije je doveo do produljenja medijana perioda bez povrata bolesti za 10,2 mjeseca (28 mjeseci, 95% CI 22,3-35,4) u usporedbi sa standardnim trotjednim TC protokolom (17,2 mjeseci, 95% CI 15,7-21,1; P=0,004), ali još važnije, statistički i klinički značajnim dobitkom u medijanu ukupnog preživljenja (100,5 mjeseca naspram 62,2 mjeseca; P=0,039) (46). Novije studije su pozicionirale i bevacizumab (inhibitor vazoepitelnog čimbenika rasta) u liječenju uznapredovalog karcinoma jajnika u prvoj liniji raka jajnika s ostatnom bolešću nakon resekcije jer produljuje medijan PFS-a za oko četiri mjeseca, ali nažalost ne utječe na ukupno preživljenje (47).

1.9.2.2.1 TC protokol

Osnovu TC protokola čine analozi platine i taksani. Još od 1970-ih nakon otkrića cisplatine, spojevi platine postali su neizostavni dio mnogih kemoterapijskih protokola. Osim cisplatine, još su u uporabi i karboplatina, oksaliplatina, te satraplatina. Cisplatin djeluje tako što otpušta dva atoma klora koji se potom vežu za nukleofilna mjesta na deoksiribonukelinskoj (DNA) i ribonukleinskoj (RNA) kiselini. Vezajući se na DNA i RNA, ti atomi klora stvaraju stabilne bifunkcionalne kovalentne veze. Tom vezom se onemogućuje replikacija DNA. Osim s DNA i RNA, kovalentne veze se stvaraju i s drugim staničnim strukturama kao što su proteini, lipidi, te mitohondrijska DNA. Sva četiri analoga platine, cisplatina, karboplatina, oksaliplatina i satraplatina, aktiviraju isti popravljajući mehanizam za DNA što nas navodi da imaju jako sličan mehanizam citotoksičnog djelovanja (48). Alberts i suradnici su u svojoj studiji dokazali sličnu učinkovitost cisplatine i karboplatine u liječenju karcinoma jajnika (49).

Taksani su 1963. godine izolirani iz kore pacifičkog bora. Dva najvažnija predstavnika iz skupine taksana su paklitaksel i docetaksel, koji svoje antitumorsko djelovanje ostvaruju tako što uzrokuju povećano formiranje i stabilizaciju mikrotubula (50). Blokodom unutarstaničnih mikrotubula taksani dovode stanicu u takozvani „mitotički arest“. Rezultat toga je nemogućnost stvaranja normalnog diobenog vretena i smrt stanice u metafazi.

TC protokol se ordinira najčešće kroz 6 ciklusa svako 3 tjedna, na način da se paklitaksel daje u dozi od 175 mg/m² IV kroz tri sata, te karboplatina AUC 5-6 IV kroz jedan sat (36).

Najčešće nuspojave TC protokola su alergijske reakcije (35). Za cisplatinu je karakteristična nefrotoksičnost, mučnina, povraćanje, periferna neuropatija, oštećenje sluha, te mijelosupresija (48). Karboplatina je manje nefrotoksična, te manje dovodi do mučnine i povraćanja, ali zato uzrokuje veći stupanj mijelosupresije, odnosno trombocitpenije od cisplatine. Izlučivanje karboplatine ovisi o dobroj bubrežnoj funkciji, zato je nužna adekvatna postterapijska hidratacija (48).

1.9.2.2.2 TC protokol veće gustoće

TC protokol veće gustoće je modificirana, intenzivirana verzija klasičnog trojtjednog TC protokola. Unutar režima veće gustoće, paklitaksel se daje na tjednoj bazi. Pretkliničke studije su dokazale da je duljina tumorske ekspozicije paklitakselu važna odrednica citotoksične aktivnosti paklitaksela (46). Ako se produži ekspozicija, onda se odgovarajuća, povećana citotoksičnost može ostvariti i s manjim dozama paklitaksela. Prvi dan ciklusa se ordinira karboplatina u trajanju od jednog sata u dozi AUC 6, dok se paklitaksel ordinira kroz jednosatnu infuziju u dozi od 80 mg/m² prvog, 8. i 15. dana 21- dnevnog ciklusa.

1.9.2.3. Liječenje recidivirajuće bolesti

Prema vremenu pojave povrata bolesti u odnosu na liječenje adjuvantnom ili neoadjuvantnom kemoterapijom temeljenoj na TC protokolu, recidivirajuća bolest se određuje kao refraktorna na platinu ukoliko detektiramo progresiju bolesti tijekom kemoterapije platinom, na platinu rezistentna (povrat ili progresija bolesti unutar 6 mjeseci od završetka primarne kemoterapije), ili na platinu senzitivna bolest ukoliko se otkrije recidiv bolesti u periodu duljem od 6 mjeseci nakon kraja liječenja.

Najčešći izbor liječenja recidivirajuće bolesti je primjena sistemske kemoterapije čiji izbor ovisi o vrsti recidiva. Kod bolesnica koje imaju dugi slobodni interval nakon provedene indukcijske kemoterapije te s izoliranim recidivom može se napraviti i kirurška resekcija (51). U liječenju pacijentica s recidivom senzitivnim na platinu

kombinacijska kemoterapija paklitaksela i soli platine rezultira boljim preživljenjem do progresije bolesti i ukupnim preživljenjem od monoterapije platinom.

Opcijski protokoli u liječenju na platinu senzitivnih recidiva, u cilju smanjenja neurotoksičnosti kao specifične nuspojave kombinacije platine s paklitakselom, su karboplatin-gemcitabin i karboplatin-pegilirani liposomalni doksorubicin (52).

Liječenje na platinu rezistentne i refraktorne bolesti se obično sastoji od sekvencijske primjene aktivnih citostatika u monoterapiji s razinom odgovora od 12-27%: topotekana, oralnog etopozida, tjedne aplikacije paklitaksela, docetaksela, doksorubicina, ifosfamida, gemcitabina, 5-fluorouracila, kapecitabina, heksametilmelamina, vinorelbina i irinotekana.

U ne-citostatske medikamentozne opcije liječenja spada hormonska terapija primjenjena kroz tamoksifen (razina odgovora oko 10%), bevacizumab (razina odgovora oko 21%) (53) i PARP inhibitori (35).

U slučaju intestinalne opstrukcije uzrokovane recidivom, a ovisno o općem stanju bolesnice i odgovoru na kemoterapijsko liječenje, treba razmisliti i o palijativnom kirurškom zahvatu.

1.9.2.4. Praćenje bolesnica s rakom jajnika tijekom i nakon završetka liječenja

Radi procjene odgovora na terapiju u bolesnica koje se liječe kemoterapijom, a u kojih postoji postoperativno morfološki i biokemijski potvrđena ostatna bolest, odnosno tijekom liječenja inoperabilne, metastatske i recidivirajuće bolesti, potrebno je svaka 2 do 3 mjeseca izvršiti dijagnostičku obradu radi procjene odgovora na terapiju.

Liječenje inoperabilne, recidivirajuće ili metastatske bolesti traje do postizanja maksimalnog odgovora, progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Nakon završenog primarnog liječenja pacijentice se kontroliraju svaka 2 mjeseca tijekom prve dvije godine, svaka 4 mjeseca kroz treću godinu te svakih 6 mjeseci četvrtu i petu godinu, a nakon toga jedanput godišnje (54).

Kontrolni pregledi se sastoje od uzimanja anamneze, općeg fizikalnog i ginekološkog pregleda, određivanja tumorskog markera Ca 125 te drugih pretraga prema kliničkoj indikaciji.

2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA

2.1. Ciljevi istraživanja

- Primarni cilj ovog retrospektivnog istraživanja je ispitivanje djelovanja TC kemoterapije „veće gustoće“ na produljenje ukupnog preživljenja (OS) hrvatskih bolesnica s rakom jajnika
- Sekundarni ciljevi ovog istraživanja su prikazati preživljenje bez progresije bolesti i toksičnost TC kemoterapije „veće gustoće“ u liječenju raka jajnika

2.2. Hipoteza

Očekujem da će bolesnice liječene TC protokolom veće gustoće imati bolje ukupno preživljenje zbog mehanizma koji stoji u podlozi Norton-Simon hipoteze, tj. da se sa češćim apliciranjem kemoterapije paklitakselom smanjuje vjerojatnost ubrzanog rasta tumora između ciklusa kemoterapije.

3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA

3.1. Ispitanice

Ova retrospektivna kohortna studija rađena je na Klinici za onkologiju KBC Split, na 74 pacijentice koje su bile liječene standardnim trotjednim TC protokolom (u razdoblju od 2008.-2011. godine), te na 70 pacijentica koje su bile liječene TC protokolom veće gustoće (u razdoblju od 2012.-2016. godine).

Baza podataka je zatvorena 4. travnja 2018. Medijan vremena praćenja je bio 60 mjeseci za obe grupe bolesnica. Pacijentice koje su uključene u studiju su dobile minimalno 4 ciklusa kemoterapije odobrene od strane multidisciplinarnog tima. Onkološki tim je sukladno tadašnjim smjernicama odlučivao o svim drugim terapijskim modalitetima poput vremena operacije, suportivnoj njezi i daljnjim linijama kemoterapije.

3.2. Metode istraživanja

Podatci o demografskim, kliničkim, patološkim i molekularnim osobinama pacijentica i tumora su analizirani i unijeti u bazu podataka. Protokol istraživanja je odobren od strane etičkog povjerenstva Kliničke bolnice u Splitu. Studija je obavljena pod pravilima deklaracije Svjetske zdravstvene organizacije iz Helsinkija.

3.2.1. Statistički postupci

Podatke smo analizirali pomoću deskriptivne statistike. Pomoću Cox proporcionalne-hazard regresije smo podesili podatke za dob, histološki tip tumora, stadiji i gradus, te postoperativnu rezidualnu bolest. U analizi OS-a (ukupno preživljenje), dodatno smo modificirali podatke s obzirom na ukupan broj linija primljene kemoterapije. Vjerojatnosti za preživljenje smo prikazali pomoću Kaplan-Meier krivulja. U obe kohorte, nulto vrijeme je označavalo datum inicijacije adjuvantne kemoterapije. Razlike u toksičnosti smo analizirali preko relativnog rizika i 95% CI (interval pouzdanosti) uz Fisher Egzaktni test. Razina statističke signifikantnosti je postavljena na $p < 0,05$, te su svi intervali pouzdanosti (CI) postavljeni na 95%. Za statističku analizu korišten je program R Core Team (2018) (R Foundation for Statistical Computing, Beč, Austrija).

4. REZULTATI

Uključili smo 70 ispitanica u TC skupinu „veće gustoće“, te 74 ispitanice u klasičnu TC skupinu. Obje grupe su uravnotežene s obzirom na dob, patohistološki tip tumora, stadij tumora, vrijeme od operacije do početka kemoterapije, te broj ciklusa (Tablica 4). Skupina pacijentica liječenih TC protkolom veće gustoće je imala nešto veću proporciju tumora gradusa III, te manji udio pacijentica s neresektabilnim tumorima nakon primarne operacije. Također, u grupi veće gustoće“ je bilo više slučajeva bolesnica s R0 resekcijom, bez vidljive postoperativne bolesti. Navedene razlike smo nastojali iskontrolirati uz pomoć multivarijabilne analize. Pacijentice liječene TC protokolom veće gustoće su imale značajno manju vjerojatnost liječenja dodatnim linijama terapije (OR=0,38; 95%CI 0,20-0,75; P=0,005) (Tablica 4). Posljedično, ukupan broj kemoterapijskih linija bio je signifikantno manji kod grupe veće gustoće (Mann-Whitney test, U= 2116; Z=-2,04; P=0,041). Također, važno je istaknuti kako su pacijentice liječene TC protokolom veće gustoće (2012-2016) rijetko primale nove terapijske opcije poput olapariba i bevacizumaba. Točnije, samo su dvije pacijentice u skupini veće gustoće primile olaparib, te šest pacijentica bevacizumab, dok u konvencionalnoj TC skupini niti jedna pacijentica nije primila navedene lijekove.

Tablica 4. Karakteristike ispitanica

	Protokol veće gustoće (n=70)	Klasični TC protokol (n=74)
Dob pri dijagnozi (godine) medijan (IKR)	57 (51-62)	59 (52-66)
Patohistološki tip		
Papilarni serozni adenokarcinom	53 (75,7)	57 (77,0)
Drugi	17 (24,3)	17 (23,0)
FIGO stadiji		
I	12 (17,1)	12 (16,2)
II	5 (7,1)	3 (4,1)
III	44 (62,9)	50 (67,6)
IV	9 (12,9)	9 (12,2)
Gradus		
I	2 (2,9)	10 (13,5)
II	6 (8,6)	12 (16,2)
III	62 (88,6)	52 (70,3)
Postoperativna ostatna bolest		
bez vidljive ostatne bolesti	29 (41,1)	27 (36,5)
ostatna bolest <1cm	6 (8,6)	5 (6,8)
ostatna bolest >1cm	31 (44,3)	29 (39,2)
neresektabilan tumor	4 (5,7)	13 (17,6)
Vrijeme od operacije do početka adjuvantne kemoterapije (u danima) medijan (IKR)	50 (35-60)	46 (36-63)
Broj ciklusa kemoterapije, medijan (IKR)	6 (6-6)	6 (6-9)

Podatci su prezentirani kao broj (postotak) sudionica, ako nije navedeno drukčije.

Kratice: IKR = interkvartilni raspon

4.1 Djelotvornost

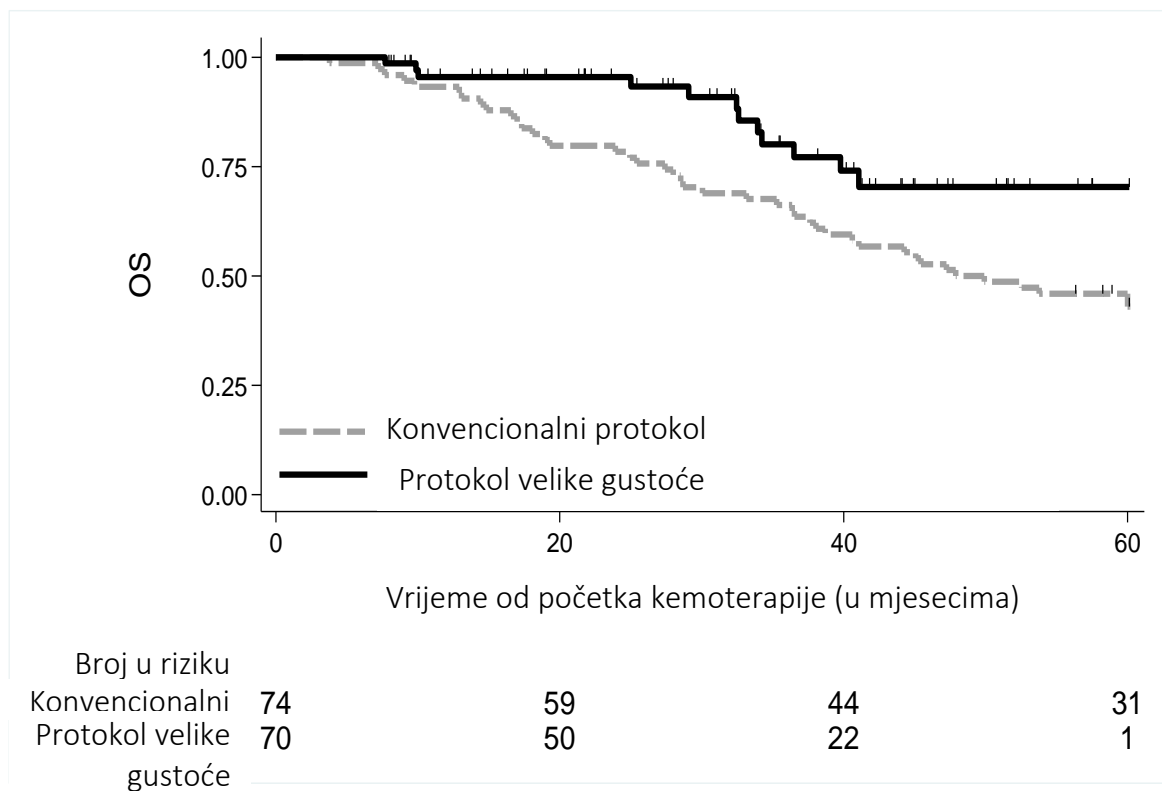
Nakon što smo rezultate prilagodili kliničkim i sociodemografskim faktorima, pacijenti liječeni TC protokolom veće gustoće su pokazali značajno manji rizik umiranja od bilo kojeg uzroka, nego pacijenti liječeni konvencionalnim protokolom (HR=0,50; 95% CI 0,25-0,97; P=0,040) (Tablica 5). Medijan ukupnog preživljenja (OS-a) nakon 60 mjeseci praćenja nije postignut kod TC grupe veće gustoće, dok je kod grupe liječene standardnim TC protokolom bio 48 mjeseci (95% CI 33-62) (Slika 1.). Nemodificirani PFS(preživljenje bez progresije bolesti) je bio signifikantno dulji u TC skupini veće gustoće (HR=0,58; 95%CI 0,38-0,88; P=0,011) (Tablica 6), ali ne i nakon modifikacija za preplanirane kovarijable (P= 0,096) (Slika 2).

Tablica 5. Ukupno preživljenje (OS) nakon inicijacije kemoterapije (n=144)

	Ukupno preživljenje (mjeseci)			Neprilagođeno		Prilagođeno		P
	n	Medijan	(95%CI)	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	
Kemoterapijski protokol								
klasični protokol	74	48	(33-62)	1		1		
protokol veće gustoće	70	n.d.		0,47	(0,24-0,90)	0,50	(0,25-0,97)	0,040
Dob pri dijagnozi (godine)	144			1,03	(1,00-1,07)	1,01	(0,98-1,04)	0,653
Patohistološki tip								
papilarni serozni adenokarcinom	110	54	(41-67)	1		1		
ostali	34	n.d.		0,54	(0,26-1,15)	1,06	(0,45-2,45)	0,901
Stadiji								
I-III	126	n.d.		1		1		
IV	18	34	(26-42)	3,14	(1,66-5,93)	1,71	(0,83-3,55)	0,147
Gradus								
I-II	30	n.d.		1		1		
III	114	n.d.		1,25	(0,65-2,43)	0,90	(0,45-1,82)	0,776
Postoperativna ostatna bolest								
bez vidljive ostatne bolesti	56	n.d.		1		1		
ostatna bolest < 1cm	11	n.d.		4,49	(1,07-18,83)	4,55	(1,05-19,63)	0,042
ostatna bolest > 1cm	60	44	(36-52)	7,89	(3,06-20,36)	7,43	(2,70-20,41)	<0,001
neresektabilni tumor	17	17	(16-19)	24,53	(8,83-68,12)	19,07	(6,08-59,82)	<0,001

Podatci su prikazani kao medijan preživljenja i (intervali pouzdanosti).

Kratice: n.d.= nije dostignuto; IKR = interkvartilni raspon; HR = omjer hazarda za smrt; CI = interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*); P = statistička značajnost izračunata Coxovom regresijskom analizom.

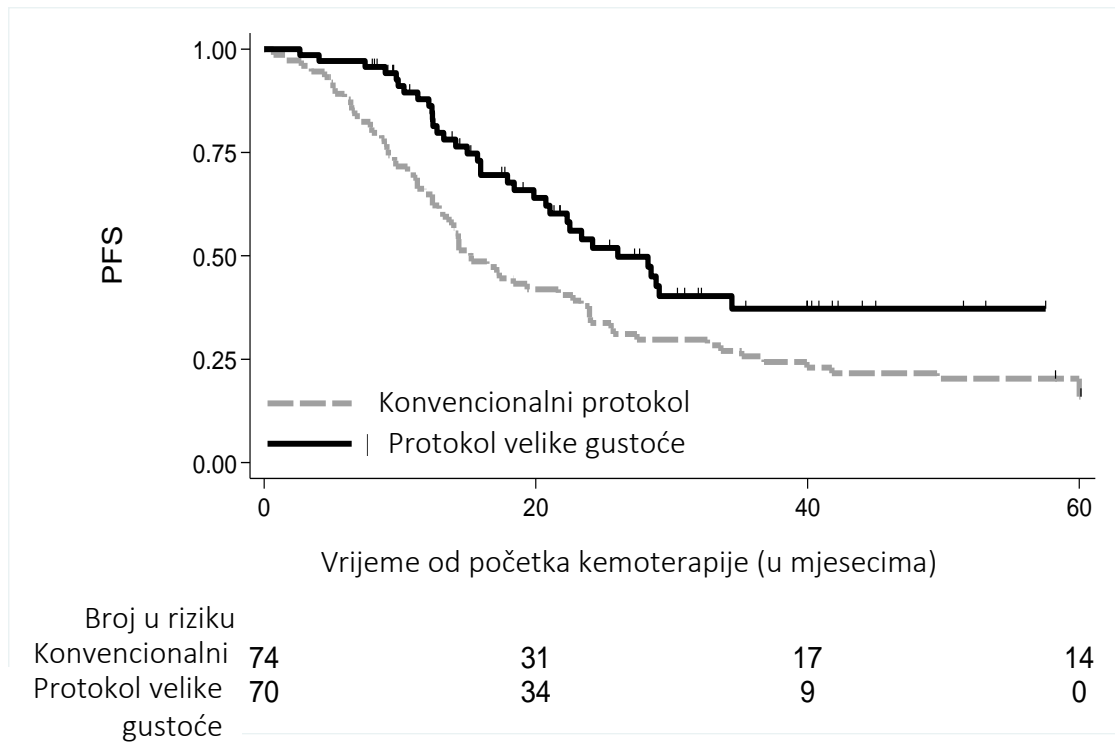


Slika 1. Ukupno preživljenje (OS) po kemoterapijskom protokolu; populacija po protokolu (n=144)

Tablica 6. Preživljenje bez progresije bolesti od početka kemoterapije u populacijama po protokolu (n=144)

	Ukupno preživljenje(mjeseci)		Neprilagođeno		Prilagođeno		P
	n	(95%CI) HR	HR	(95%CI)	HR	(95%CI)	
Kemoterapeutski protokol							
klasični protokol	74	15 (12-19)	1		1		
protokol veće gustoće	70	26 (20-32)	0,58	(0,38-0,88)	0,69	(0,44-1,07)	0,096
Ukupno	144		1,04	(1,01-1,06)	1,02	(1,00-1,04)	0,116
Patohistološki tip							
papilarni serozni adenokarcinom	110	18 (14-23)	1		1		
ostali	34	37 (15-59)	0,53	(0,32-0,91)	0,66	(0,37-1,16)	0,149
Stadiji							
I-III	126	24 (20-28)	1		1		
IV	18	12 (12-13)	2,34	(1,38-3,98)	1,77	(0,99-3,16)	0,055
Gradus							
I-II	30	26 (21-30)	1		1		
III	114	18 (13-24)	1,15	(0,71-1,85)	0,78	(0,47-1,31)	0,355
Postoperativna ostatna bolest							
bez vidljive ostatne bolesti	56	50 (21-78)	1		1		
ostatna bolest < 1cm	11	16 (3-30)	2,09	(0,86-5,08)	2,24	(0,89-5,62)	0,086
ostatna bolest > 1cm	60	17 (13-21)	2,65	(1,63-4,30)	2,14	(1,24-3,68)	0,006
neresektabilan tumor	17	10 (7-12)	7,55	(3,98-14,32)	4,71	(2,27-9,81)	<0,001

Podatci su prezentirani kao medijan preživljenja i omjeri rizika (confidence intervali).
 Kratice: n.d.= nije dostignuto; IKR = interkvartilni raspon; HR = hazard ratio za smrt; CI = interval pouzdanosti (od engl. *confidence interval*); P = statistička značajnost izračunata Cox proporcionalnom-hazard regresijom



Slika 2. Preživljenje bez progresije bolesti po kemoterapijskom protokolu, nemodificirano; populacije po protokolu (n=144)

4.2 Toksičnost

Pojavnost i intenzitet toksičnosti bio je generalno sličan u obje grupe pacijentica. Potreba za krvnim transfuzijama i uporaba filgrastima je bila značajno veća u TC skupini veće gustoće (Tablica 7). Incidencije neutropenije i trombocitopenije gradusa 3 i 4 se nisu značajno razlikovale između dvije skupine. Frekvencija aplikacije karboplatine je bila slična u obje grupe, otprilike 25 dana između aplikacija. U TC grupi veće gustoće doza paklitaksela je bila smanjena ili preskočena u 19/70 (27,1%) pacijentica tijekom svih planiranih tjednih aplikacija kemoterapije.

Tablica 7. Prikaz toksičnosti tijekom adjuvantne kemoterapije; populacije po protokolima

	Protokol veće gustoće (n=70)		Klasični protokol (n=74)		RR (95% CI)	P
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)		
Neutropenija, gradus 3/4	30 (42,9)	(31,1-55,3)	37 (50,0)	(38,1-61,9)	0,33 (0,15-0,66)	0,408
Trombocitopenija, gradus 3/4	15 (21,4)	(12,5-32,8)	8 (10,8)	(4,8-20,2)	1,98 (0,85-3,88)	0,111
Uporaba filgrastima	47 (70,1)	(58,0-80,5)	6 (8,2)	(3,1-16,9)	8,54 (4,03-20,73)	<0,001
Potreba za transfuzijama krvi	35 (50,0)	(37,8-62,2)	21 (28,4)	(18,5-40,1)	1,76 (1,12-2,82)	0,010
Ostala toksičnost						
makrocitoza	35 (50,0)	(37,8-62,2)	20 (27,0)	(17,3-38,6)	1,62 (1,13-2,24)	0,006
periferna neuropatija	31 (49,2)	(37,0-61,4)	28 (41,2)	(29,9-53,2)	1,18 (0,80-1,72)	0,384
bol	7 (10,0)	(4,1-19,5)	14 (18,9)	(10,7-29,7)	0,65 (0,30-1,17)	0,159
mučnina, povraćanje	15 (21,4)	(12,5-32,8)	9 (12,2)	(5,7-21,9)	1,36 (0,85-1,88)	0,180
crvenilo kože	2 (2,9)	(0,4-10,0)	4 (5,4)	(1,5-13,3)	0,68 (0,12-1,59)	0,682
edem	4 (5,7)	(1,6-14,0)	1 (1,4)	(0,0-7,4)	1,69 (0,62-2,11)	0,200
ostale nuspojave	30 (42,9)	(31,1-55,3)	12 (14,9)	(7,7-25,1)	1,80 (1,26-2,35)	0,001
Nisu uspjele primiti 6 ciklusa	6 (8,6)	(3,2-17,8)	4 (5,4)	(1,5-13,3)	1,26 (0,56-1,88)	0,525

Podatci su prezentirani kao broj (postotak) pacijentica.

Kratice: RR = relativni rizik za abnormalne laboratorijske vrijednosti u skupini veće gustoće u usporedbi sa klasičnom TC skupinom; 95%CI= 95% interval pouzdanosti; P= statistička značajnost izračunata Fisher egzaktnim testom.

Podatci su nedostajali za neutropeniju u 2/74 (3%) pacijentica u konvencionalnom protokolu, za limfopeniju u 6/70 (9%) u protokolu veće gustoće te u 11/74 (15%) pacijentica u konvencionalnom protokolu.

5. RASPRAVA

U našoj retrospektivnoj studiji, nakon prilagodbe za određene poznate prognostičke kliničke i socidemografske faktore, pacijentice liječene protokolom veće gustoće imale su značajno niži rizik umiranja od bilo kojeg uzroka (HR=0,50; 95% CI 0,25-0,97; P=0,040). Toksičnost TC protokola veće gustoće bila je slična toksičnosti standardnog TC-a. Ovakvi rezultati slični su rezultatima objavljenim u prvoj velikoj studiji koja je istraživala učinkovitost TC protokola veće gustoće, tj. Japanskoj JGOG studiji (46). U toj studiji su postigli impresivan napredak u medijanu preživljenja bez progresije bolesti (PFS) (28,2 mjeseca naspram 17,5 mjeseca; P=0,004), slično kao i u našoj studiji (medijan PFS 26 mjeseci naspram 15 mjeseci; P=0,096), kao i još statistički i klinički značajniji napredak u medijanu ukupnog preživljenja OS (100,5 mjeseca naspram 62,2 mjeseca; P=0,039), kod onih pacijentica koje su primile kombinaciju kemoterapije veće gustoće (medijan OS u našoj studiji nedostignut za protokol veće gustoće u odnosu na 48 mjeseci kod klasičnog protokola; P=0,04) (46). Vrijednost naših rezultata iz svakodnevne kliničke prakse je tim značajnija poradi postojanja kontradiktornih rezultata kliničkih studija s bolesnicama iz zapadnog dijela svijeta, tj. na bijeloj populaciji. Prva takva studija u kojoj su pokušali ponoviti rezultate JGOG studije, bila je studija talijanskih autora, koji su usporedili primjenu tjednog paklitaksela i tjedne karboplatine s standardnim trotjednim protokolom (55). U toj studiji nije dokazana nikakva korist tjedne administracije lijekova naspram trotjednoj uz sličnu razinu toksičnosti. Ipak, vrijedno je naglasiti da su za razliku od JGOG i naše studije u kojoj smo karboplatin primjenili svako tri tjedna, talijanski autori karboplatin administrirali svaki tjedan i na taj način moguće smanjili učinkovitost kombinacije paklitaksela i karboplatina (46,56). Toksičnost u našim studijama slična je toksičnosti u studiji talijanskih autora, točnije nisu primjećene razlike u toksičnosti između dva protkola. Sljedeće veliko randomizirano kliničko istraživanje koje se bavilo TC protokolom veće gustoće bilo je GOG0262. Napredak u PFS-u postignut kod skupine liječene protokolom veće gustoće u GOG0262 studiji podudara se s PFS-om naše studije kao i japanske JGOG studije (HR 0,62, 95%CI 0,40-0,95) (57). Nažalost, samo je 16% od ukupne populacije bolesnica uključenih u GOG0262 studiju (692 bolesnice) liječeno bez bevacizumaba tijekom usporedbe tjedne i trotjedne administracije paklitaksela, te je to zasigurno utjecalo na smanjenje statističke snage pri intepretaciji rezultata studije (57). Nedavno je najveće istraživanje na ovu temu prezentirano na ESMO 2017 (58). U ICON 8 studiji je randomizirano 1566 predominantno europskih pacijentica, te im je administrirano šest ciklusa ili standardnog trotjednog TC protokola

(karboplatina AUC 5/6 + paklitaksel 175 mg/m²; grupa 1), ili dva različita režima veće gustoće doze (karboplatina AUC 5/6 + paklitaksel 80 mg/m² tjedno, grupa 2; i karboplatina AUC 2 + paklitaksel 80 mg/m² tjedno; grupa 3). Za razliku od naših rezultata i rezultata JGOG studije, u ICON 8 studiji se nije potvrdila korist liječenja protokolom veće gustoće doze (58).

U mnogim bolnicama diljem svijeta, kombinacija trotjednog paklitaksela i karboplatine je trenutno zlatni standard kao prvolinijska kemoterapija u liječenju uznapredovalog raka jajnika (55,56). Unatoč intezivnom istraživanju i mnogim kliničkim studijama koje su proučile različite kombinacije lijekova, upotrebu dvaju ili triju citostatika, izgleda da smo dosegli maksimum kojeg mogu pružiti kemoterapeuti današnjice (57,68). U zadnjih 10-tak godina svjedočimo uvođenju angiostatika bevacizumaba u liječenje uznapredovalog raka jajnika, u prvoj liniji terapije kao i kod platinum osjetljivog ili otpornog recidiva bolesti (47). Bevacizumab u kombinaciji sa TC-om je statistički značajno produljivao PFS u svim istraživanjima, dok nije imao učinka na OS (59). Intraperitonealna kemoterapija (IP) je također bila na meti istraživača, temeljena na pretpostavci da se pogađa rak jajnika u abdomenu s visokim koncentracijama citostatika, dok se zdrava tkiva poput koštane srži relativno pošteđuju. Uistinu, nekoliko istraživanja sažetih u meta-analizi je pokazalo dulje preživljenje kod pacijentica liječenih takvim terapijskim pristupom (60,61). Bez obzira na dobre rezultate, zbog značajne toksičnosti te tehničkih i organizacijskih problema, intraperitonealna kemoterapija nije široko prihvaćena.

Od uvođenja paklitaksela u liječenje raznih vrsta raka u 90-tima do danas, značajan broj znanstvanih radova je napravljen u nadi definiranja optimalnog rasporeda ordiniranja tog lijeka. Zbog dokazano bolje djelotvornosti i prihvatljive toksičnosti tjedni protokol ordinacije paklitaksela je danas prihvaćen kao zlatni standard u liječenju metastatskog i ranog raka dojke (62,63). Paralelno s tim razvojem u terapiji raka dojke, nekoliko kliničkih istraživanja je pokušalo odgovoriti na pitanje gustoće doze paklitaksela u liječenju raka jajnika. Dizajn tih studija i doze za primjenu su bile značajno heterogene, i stoga su se rezultati smatrali kontroverznima (64,65).

Jasno, rezultati kliničkih istraživanja ovise o značajkama, specifičnostima uključene populacije. Pitanja o uključenoj populaciji u studiji, rasnim razlikama u odnosu na djelotvornost kemoterapije te toksičnosti u liječenju bolesnica s rakom jajnika, bila su proučavana u GOG218 studiji kod koje je napravljena analiza rezultata podgrupa pacijentica iz Južne Koreje i Japana (66). Istraživači su pronašli signifikantno dulji OS

u azijskoj populaciji, uzevši u obzir prilagodbe za dob, stadije bolesti, rezidualnu bolest, opći status bolesnica i histologiju. Stoga, s obzirom na apsolutne razlike u rezultatima OS-a i PFS-a (u mjesecima) u GOG218 studiji, možemo zaključiti kako azijska populacija liječena TC protokolom veće gustoće vjerovatno ima etničko specifičnu prednost.

Jedini način na koji možemo uistinu spoznati djelotvornost i toksičnost novih lijekova jest njihova primjena u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Potencijalne razlike u djelotvornosti i toksičnosti između rezultata kliničkih studija i rezultata kliničke prakse, mogu nastati zbog drukčijeg selekcioniranja pacijentica, specifičnosti u organizaciji ili multidisciplinarnom pristupu, kao i generalnoj razini onkološke skrbi (67-69). Posljedično tome, rezultate iz randomiziranih kliničkih istraživanja faze 3, često je teško reproducirati u kliničkoj praksi (67). Primjera radi, Templeton i kolege su usporedili rezultate liječenja muškaraca s metastatskim kastracija-rezistentnim rakom prostate (mCRPC) s docetaxelom i predizonom u rutinskoj praksi s onima iz kliničkog istraživanja u kojemu su sami učestvovali (67). Preživljenje pacijenata oboljelih od mCRPC liječenih s docetaxelom je bilo značajno manje u rutinskoj praksi uz značajno veću toksičnost od one detektirane u kliničkoj studiji (67). Uzimajući u obzir takve rezultate, može se zaključiti da je prijeko potrebno sve nove lijekove i terapijske protokole kontrolirati kroz retrospektivne, ili bolje prospektivne analize, u uvjetima standardne, svakodnevne kliničke prakse. Naime, velika randomizirana istraživanja se provode u izabranim centrima, koji održavaju određenu razinu onkološke skrbi, često mnogo veću od prosječnog onkološkog centra. Dok se većina objavljenih rezultata odnosi na prve tri faze kliničkih istraživanja, naše znanje o stvarnom utjecaju novih lijekova na ishode liječenja, ponekad čini te rezultate upitnima (67,68). Zato su nužne retrospektivne analize, observacijska klinička istraživanja faze IV te kvalitetni registri za rak, da bi adekvatno definirali utjecaj novih terapija na ishode liječenja naših pacijenata.

Temeljeno rezultatima JGOG studije te iskustvima iz liječenja raka dojke, mnoge institucije u svijetu su prihvatile TC protokol veće gustoće liječenja u svoju svakodnevnu praksu. U Klinici za onkologiju KBC Split započelo se s korištenjem TC protokola veće gustoće još 2012. godine te u ovom izvješću prezentiram rezultate dugogodišnjeg iskustva u liječenju bolesnica s rakom jajnika tim protokolom.

Nadalje, ovo je prva studija provedena kod bolesnica s rakom jajnika koje su liječene TC protokolom veće gustoće kao standardom prvolinijske terapije, koja ima

rezultate poput JGOG studije, ali na hrvatskoj populaciji pacijentica. Teško je objasniti zašto imamo rezultate slične GOG0262 studiji, a različite od ICON 8 studije (57,58). Naravno, ova tema zahtjeva daljnja istraživanja kako bi otkrili optimalan raspored administracije kemoterapije u liječenju raka jajnika. Kroz sakupljanje i analiziranje podataka iz svakodnevne kliničke prakse, možemo otkriti potencijalne prediktivne faktore koji bi nam pomogli u selekciji onih pacijentica koje će imati maksimalnu korist od TC protokola veće gustoće.

Glavno ograničenje naše studije je retrospektivni kohortni dizajn, te činjenica da su dvije kohorte praćene kroz različit vremenski period. Također, vrijedno je navesti da je došlo do poboljšanja u kirurškoj kvaliteti liječenja, te posljedičnog smanjenja postoperativne rezidualne bolesti tijekom ordinacije TC protokola veće gustoće. Uzrok tome može biti ranije otkrivanje raka jajnika, bolje kirurške tehnike ili veće iskustvo kirurga u klinici. To je vjerovatno utjecalo na nultu hipotezu kako nema razlika u djelotvornosti dva kemoterapijska protokola, te posljedično tomu povećalo rizik od lažno pozitivnog otkrića. Pokušalo se kontrolirati ovaj izvor predrasude tako što se postoperativnu rezidualnu bolest i udio radikalnosti operativnog zahvata analiziralo kroz multivarijantnu analizu. Jasno, za metodološki sigurniju procjenu rezultata ove studije nužna su randomizirana kontrolna istraživanja. Također, ova studija je obavljena u visoko specijaliziranom onkološkom centru, te se rezultate iz nje ne može nekritički preslikati na cijelu hrvatsku ili svjetsku populaciju pacijentica s rakom jajnika. Moguće je da se kvaliteta kirurgije i ordinirane terapije te značajke tumora pri dijagnozi razlikuju između ove i drugih ustanova. Naposljetku, nemožemo isključiti rizik da pacijentice u našim grupama nisu usporedive po nekim drugim kliničkim, sociodemografskim ili životnim karakteristikama koje nismo uzeli u obzir.

Glavna okosnica ove studije jest to što koristi podatke iz stvarne kliničke prakse kroz višegodišnje praćenje pacijentica s uznapredovalim rakom jajnika liječenih s dva različita protokola unutar istog kliničkog okruženja.

6. ZAKLJUČAK

Ova retrospektivna klinička studija je pokazala statistički i klinički značajan učinak TC protokola veće gustoće na produženje ukupnog preživljenja bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika u usporedbi s trotjednom ordinacijom TC protokola. Također, sekundarni ciljevi istraživanja su bili u prilog TC protokolu veće gustoće, bolje preživljenje bez progresije bolesti te slična razina toksičnosti. Slijedom svega navedenog, na temelju rezultata ovog istraživanja može se zaključiti da je TC protokol veće gustoće učinkovitiji od trotjednog TC protokola te da se može preporučiti u liječenju bolesnica s uznapredovalim rakom jajnika.

7. SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati djelotvornost TC protokola veće gustoće na populaciji hrvatskih pacijentica s karcinomom jajnika u svakodnevnoj kliničkoj praksi u KBC Split.

MATERIJALI I METODE: Provedena je retrospektivna analiza laboratorijskih i kliničkih podataka konsektivnih pacijentica liječenih u jednom onkološkom centru u periodu od 2008.- 2016. godine. Analizirane su 74 pacijentice u konvencionalnoj TC grupi, te 70 pacijentica u TC grupi “veće gustoće“. Uključene su samo one pacijentice koje su primile minimalno 4 ciklusa kemoterapije. Glavni cilj studije je bio usporedba ukupnog preživljenja (OS). Sekundarni ciljevi su usporedba PFS-a (preživljenje bez progresije bolesti), te usporedba toksičnosti.

REZULTATI: Nakon nužnih prilagodbi za kliničke i sociodemografske faktore u dvama grupama studije, u skupini veće gustoće pokazan je značajno manji rizik od umiranja od bilo kojeg uzroka (HR=0,50; 95% CI 0,25-0,97; P=0,040). Medijan OS-a nakon medijana praćenja od 60 mjeseci nije postignut kod TC grupe veće gustoće, dok je kod grupe liječene standardnim TC protokolom bio 48 mjeseci (95% CI 33-62). Nemodificirani PFS (preživljenje bez progresije bolesti) je bio signifikantno dulji u TC skupini veće gustoće (HR=0,58; 95% CI 0,38-0,88; P=0,011), ali ne i nakon modifikacija za preplanirane kovarijable (P= 0,096). Toksičnost je bila slična u obe grupe.

Potreba za transfuzijama krvi i upotrebom filgrastima je bila signifikantno veća kod bolesnica liječenih protokolom veće gustoće (p=0,010 i p<0,001). Učestalost neutropenija i trombocitopenija stupnja 3 i 4 se nije značajno razlikovala u dva ordinirana protokola.

ZAKLJUČAK: TC protokol veće gustoće pokazuje bolje rezultate uz sličnu toksičnost u usporedbi s klasičnim TC protokolom u liječenju bolesnica bijele rase s rakom jajnika u jednoj instituciji.

8. SUMMARY

Goals: Our goal was to investigate efficacy of TC dose dense chemotherapy on Croatian population of ovarian carcinoma patients in everyday clinical practice at University Hospital of Split.

Methods: A retrospective cohort study was used on consecutive laboratory and clinical samples of 74 patients treated with the conventional 3-weekly TC protocol (2008-2011) and on 70 patients treated with TC dose dense protocol (2012-2016). Only those patients who received at least four chemotherapy cycles were included. The primary endpoint of this study was overall survival (OS). Secondary endpoints were progression free survival (PFS) and toxicity.

Results: After adjustment for pre-planned clinical and sociodemographic factors, patients treated with dose dense protocol showed a significantly lower hazard for dying from any cause, than patients treated with conventional protocol (HR=0.50; 95% CI 0.25-0.97; P=0.040). Median OS, at 60 months follow-up had not been reached in the dose-dense group, while in the standard treatment group was 48 months (95% CI 33-62). Unadjusted PFS was significantly longer in the dose dense group (HR=0.58; 95% CI 0.38-0.88; P=0.011), but not after the adjustment (P=0.096). Generally, the level of toxicity was similar in both groups of patients. The need for blood transfusions and usage of filgrastim was significantly higher in the TC dose dense group (p=0,010 i p<0,001). The incidence of neutropenia and thrombocytopenia grade 3 or 4 were not significantly different in both regimens.

Conclusions: Our retrospective study has shown the superior efficacy and comparable toxicity of dose dense chemotherapy regimen over the conventional regimen in treatment of ovarian cancer on Caucasian population at a single-institution.

1. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. U: Klinička onkologija. Zagreb: Medicinska Naklada; 2018, str.176.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med.* 2017;14:9-32.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Registar za rak; Incidencija raka u Hrvatskoj 2016. Bilten br 41.
4. Schorge A, Susan C, Modesitt B. White Paper on ovarian cancer: etiology, screening and surveillance. *Gynecol Oncol.* 2010;119:7-17.
5. La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *Eur J Cancer Prev.* 2017;26:55-62.
6. Globocan.iarc [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, Inc.; c2012. Dostupno s: <http://globocan.iarc.fr>.
7. Chan JK, Urban R, Cheung MK, Ossa K, Shin JY, Husain A i sur. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. *Br J Cancer.* 2006;95:1314-20.
8. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F, Flangan A, Arnout L, Merret S i sur. Pathology of ovarian cancers in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Clin Cancer Res.* 2004;10:2473-81.
9. Lynch HT, de la Chapelle A. Hereditary colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2003;348:919-32.
10. Toss A, Tomasello C, Razzaboni E, Contu G, Grandi G, Cagnacci A i sur. Hereditary ovarian cancer: not only BRCA 1 and 2 genes. *Biomed Res Int.* 2015;3417:23.

11. Casagrande JT, Louie EW, Pike MC, Roy S, Ross RK, Henderson BE. "Incessant ovulation" and ovarian cancer. *Lancet*. 1979;2:170-3.
12. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B. Ovulation induction and cancer risk. *Fertil Steril*. 2005;83:261-74.
13. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. *Am J Epidemiol*. 1994;140:585-97.
14. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer*. 2002;102:262-5.
15. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA, Willet WC, Stampfer MJ, Rosner B i sur. Tubal ligation, hysterectomy and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA*. 1993;270:2813-8.
16. Li J, Fadare O, Xiang L. Ovarian serous carcinoma: recent concepts and its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol*. 2012;5:8.
17. Roh MN, Yassin Y, Miron A, Mehra KK, Mehrad M, Monte NM i sur. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol*. 2010;23:1316-24.
18. Kindelberg DW, Lee Y, Miron A, Hirsch MS, Feltmate C, Medeiros F i sur. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol*. 2007;31:161-9.
19. Balbi G, Manganaro MA, Monteverde A. Ovarian cancer: lymph node metastases. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2009;30:289-91.
20. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. U: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenbergs *Cancer*. 9 ed. Philadelphia: Lippicott Williams & Wilkins; 2008. str.1368.-92.

21. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, urednici. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
22. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013;24:24-32.
23. Chyke A, Doubleni R, Anna R. Diagnosis and Management of Ovarian Cancer. *Am Fam Physician.* 2016;93:937-44.
24. Ore RM, Baldwin L, Woolum D, Elliot E, Wijers C, Chen CY i sur. Symptoms Relevant to Surveillance for Ovarian Cancer. *Diagnostics (Basel).* 2017;7:18.
25. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology.* 2012;17:1060-7.
26. Chien J, Poole EM. Ovarian Cancer Prevention, Screening, and Early Detection: Report From the 11th Biennial Ovarian Cancer Research Symposium. *Int J Gynecol Cancer.* 2017;27:20-2.
27. Davis HM, Surawski VR, Bast RC Jr, Klug TL. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res.* 1986;46:6143-8.
28. Niloff JM, Bast RC, Schaetzl EM. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151:981-6.
29. Anastasi E, Granato T, Falzarano R, Storreli P, Ticino A, Frati L i sur. The use of HE4, CA125 and CA 72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovar Res.* 2013;6:1-8.

30. Risum S, Hogdall C, Loft A, Berthelsen AK, Hogdall E, Nedergaard L i sur. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol.* 2007;105:145-9.
31. Prat J. FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *Int J Gynaecol Obstet.* 2014;124:1-5.
32. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1995;56:175-80.
33. Cancer.org [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute, Inc.; c2016. [Citirano 15.6.2019.] Dostupno s: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-survival-rates>.
34. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray- Coguard I, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: A combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials. *Cancer.* 2009;115:1234-44.
35. NCCN.org [Internet]. Fort Washington (PA): National Comprehensive Cancer Network, Inc.; c2016. [Citirano 15.6.2019.] Dostupno s : https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf.
36. Rutten MJ, Sonke GS, Westermann AM, Van Driel V, Trum JW, Kenter G. Prognostic Value of Residual Disease after Interval Debulking Surgery for FIGO Stage IIIC and IV Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol Int.* 2015;464123;7.
37. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108:100-5.

38. Janos Balega. Patient Selection for Ovarian Cancer Debulking Surgery. U: Devaja O, Papadopoulos A, urednici. Ovarian Cancer - From Pathogenesis to Treatment. London: IntechOpen. 2018. str. 135-7.
39. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Nakamura K i sur. Comparison of treatment invasiveness between upfront debulking surgery versus interval debulking surgery following neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal, and peritoneal cancers in a phase III randomised trial: Japan Clinical Oncology Group Study JCOG0602. *Eur J Cancer*. 2016;64:22-31.
40. Vergote I, Trope CG, Amant F, Gunnar B, Ehlen T, Johnson N i sur. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2010; 363:943-53.
41. Kehoe S, Hook J, Nankiwell M, Jayson JC, Kitchener HC, Lopes T i sur. Chemotherapy or upfront surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer: Results from the MRC CHORUS trial. *J Clin Oncol*. 2013;15:249-57.
42. Onda T, Satoh T, Saito T, Kasamatsu T, Nakanishi T, Takehara K i sur. Comparison of survival between upfornt primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for stage III/IV ovarian, tubal and peritoneal cancers in phase III randomized trial: JCOG0602. *J Clin Oncol*. 2018;15:43-58.
43. Rouzier R, Gouy S, Selle F, Lambaudie E, Floguet A, Fourchette V i sur. Efficacy and safety of bevacizumab containing neoadjuvant therapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer: Results from the ANTHALYA trial. *Eur J Cancer*. 2017;70:133-42.
44. Chan DL, Morris DL, Rao A, Chua TC. Intraperitoneal chemotherapy in ovarian cancer: a review of tolerance and efficacy. *Cancer Manag Res*. 2012;4:413-22.
45. Armstorng D.K, Bundy B, Wenzel L. Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2006;354:34-43.

46. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D i sur. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;374:1331-8.
47. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H i sur. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011;365:2473-83.
48. Reed E. Platinum analogs. U: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. str. 386-93.
49. Alberts DS. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1995;22:88-90.
50. Abu-Khalaf MM, Harris LN. Antimicrotubule agens. U: DeVita V, Lawrence T, Rosenberg S, urednici. DeVita, Hellman, and Rosenbergs Cancer. 9 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. str. 413-22.
51. Bristow RE, Puri I, Chi D. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: A meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112:265-74.
52. Pfisterer J, Plante M, Vergote I. Gemcitabine Plus Carboplatin Compared With Carboplatin in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: An Intergroup Trial of the AGO-OVAR, the NCIC CTG, and the EORTC GCG. *J Clin Oncol*. 2006;24:4699-707.
53. Markman M, Iseminger A, Hatch K. Tamoxifen in Platinum-Refractory Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Ancillary Report. *Gynecol Oncol*. 1996;62:4-6.

54. Matković V, Haller H, Vrdoljak E, Čorušić A, Boraska Jelavić T, Strinić T i sur. Clinical recommendations for diagnosing, treatment and monitoring of patients with ovarian cancer. *Lijec Vjes.* 2013;135:235-41.
55. Pignata S, Breda E, Scambia G, Pisano C, Zagonel V, Lorusso D i sur. A phase II study of weekly carboplatin and paclitaxel as first line treatment of elderly patients with advanced ovarian cancer. A Multicentre Italian Trial in Ovarian cancer (MITO-5) study. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2008;66:229-36.
56. Pignata S, Scambia G, Katsaros D, Gallo C, Pujade-Laurinae E, De Placido S i sur. Carboplatin plus paclitaxel once week versus every 3 weeks in patients with advanced ovarian cancer (MITO-7): a randomized, multicenter, open-label, phase III trial. *Lancet Oncol.* 2014;4:396-405.
57. Chan JK, Brady MF, Penson RT, Huang H, Birrer MJ, Walker JL i sur. Weekly vs. every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2016;374:738-48.
58. Clamp AR, McNeish I, Dean A, Gallardo D, Weon-Kim J, Odonnel J i sur. ICON 8: A GCIg phase III randomized trial evaluating weekly dose dense chemotherapy integration in first line epithelial ovarian/Fallopian tube/primary peritoneal carcinoma (EOC) treatment: results of primary progression free survival analysis. *ESMO 2017; Abstract 929O.*
59. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, Laedermann JA, Pujade- Lauriene E, Kristensen G i sur. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011;365:2484-9.
60. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, Hsu CH, Malone DC, Skrepnek GH i sur. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:561.
61. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005340.

62. Sparano JA, Wang M, Martino S, Jones V, Perez EA, Saphner T i sur. Weekly paclitaxel in the adjuvant treatment of breast cancer. *N Engl J Med.* 2008;358:1663-71.
63. Seidman AD, Berry D, Cirrincione C, Harris L, Muss H, Marcom PK i sur. CALGB 9840: phase III study of weekly (w) paclitaxel (P) via 1-hour (h) infusion versus standard (S) 3h infusion every third week in the treatment of metastatic breast cancer (MBC), with trastuzumab (T) for HER2 positive MBC and randomized for T in HER2 normal MBC. *J Clin Oncol.* 2004;22:512.
64. Van der Burg ME, Janssen JT, Ottevanger PB, Kerkohfs LG, Valster F, Stouthard JM i sur. Multicenter randomized phase III trial of 3-weekly paclitaxel/platinum (PC3w) versus weekly paclitaxel/platinum (PCw) induction therapy followed by PC3w maintenance therapy in advanced epithelial ovarian cancer (EOC). *J Clin Oncol.* 2009;27:15.
65. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY i sur. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6.
66. duPont NC, Brady MF, Burger RA, Monk B. Prognostic significance of ethnicity and age in advanced stage ovarian cancer: an analysis of GOG 218. *SGO Annual Meeting.* 2013;Abstract 54.
67. Templeton AJ, Vera-Baddilo FE, Wang L, Atalla M, De Gouveia P, Leibowitz-Amit L i sur. Translating clinical trials to clinical practice: outcomes of men with metastatic castration resistance prostate cancer treated with docetaxel and prednisone in and out of clinical trials. *Ann Oncol.* 2013;24:2972-7.
68. Sargent D. What constitutes reasonable evidence of efficacy and effectiveness to guide oncology treatment decisions *Oncologist.* 2010;15:19-23.
69. George SL. Reducing patient eligibility criteria in cancer clinical trials. *J Clin Oncol.* 1996;14:1364-70.

10. ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime: Josip Vrdoljak

Kućna adresa: Pazdigradska 46, 21000 Split, Hrvatska

Telefon/Fax: +385 21 772 002

E-mail: j.vrdoljak9@gmail.com

Vrijeme i mjesto rođenja: 28. rujna 1994., Split, Hrvatska

Državljanstvo: Hrvatsko

Obrazovanje :

- 2009.- 2013. III. Gimnazija u Splitu
- 2013.- 2019. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

Strani jezici :

- C1 razina engleskog jezika

Objavljeni radovi:

1. Vrdoljak J, Boban T, Petrić Miše B, Boraska Jelavić T, Bajić Ž, Tomić S, Vrdoljak E. Efficacy and safety of TC dose-dense chemotherapy as first-line treatment of epithelial ovarian cancer: a single-institution retrospective cohort study. *Jpn J Clin Oncol.* 2019;49:347-53.