

# OVARIJALNI I EKSTRAOVARIJALNI KARCINOM (Dijagnoza, diferencijalna dijagnoza i postupak liječenja)

## OVARIAL AND EXTRAOVARIAL CARCINOMA (diagnosis and treatment)

Dragan Belci, Loredana Peteh-Labinac, Dragan Trivanović

**Descriptors:** Ovarial carcinoma, clinical trials

**Summary:** Ovarian cancer is one of the most malignant tumors in women, and its mortality rate is higher than in all other gynecological malignancies, both in our country and throughout the world. Ovarian cancer is one of the five most recurrent cancers in women in developed countries. The highest rate in Europe is found in the northern European countries and the lowest in the countries of East and South Europe. According to data from the year 1995, Lithuania had the highest ovarian cancer rate in Europe (23/100.000 women), and Macedonia the lowest (7,8/100.000 women). The mean rate for entire Europe was 13,4/100.000. The ovarian cancer rates vary significantly from country to country, and they reflect trends in fertility and the use of oral contraceptives.

Rak jajnika ubraja se među najzloćudnije tumore u žena, a smrtnost koja ga prati premašuje zbroj smrtnosti sviju preostalih ginekoloških malignoma. Takvo je stanje ne samo u nas nego i diljem svijeta. U razvijenim zemljama, rak jajnika nalazi se među pet najčešćih sijela raka u žena. Unutar Europe, najvišu incidenciju imaju zemlje sjeverne Europe, a najnižu zemlje istočne i južne Europe. U 1995. godini, zemlja s najvišom incidencijom raka jajnika u Europi bila je Litva (23/100.000 žena), a zemlja s najnižom incidencijom Makedonija (7,8/100.000). Ukupna stopa za Europu bila je 13,4/100.000 žena. Trendovi incidencije raka jajnika vrlo se razlikuju među pojedinim zemljama, a odražavaju trendove u fertilitetu i uporabi oralnih kontraceptiva.

U Hrvatskoj, rak jajnika peto je najčešće sijelo raka u žene. U 2000. godini, bilo je 567 novooboljelih i 272 umrle žene od raka jajnika (stope 24,6 i 11,8 na 100.000 žena). Incidencija i mortalitet od raka jajnika u Hrvatskoj su u porastu. Najviše stope incidencije raka jajnika u Hrvatskoj su u dobnim skupinama iznad 60 godina Ćorušić i Babić (2). Uzrok nastanka karcinoma jajnika je nepoznat, ali je nekoliko čimbenika povezano s porastom ili smanjenjem rizika za ovu bolest. Većina epidemioloških studija pokazuje da dob, rasa, neplodnost, karcinom jajnika u obitelji te karcinom dojke i endometrija u anamnezi povećavaju rizik za nastanak epitelnog ovarijskog karcinoma. S druge strane veći broj poroda, dojenje, upotreba oralnih kontraceptiva smanjuju rizik nastanka ovarijskog karcinoma. Tri hipoteze pokušavaju objasniti patogenezu karcinoma jajnika:

- hipoteza neprestanih ovulacija,
- gonadotropinska hipoteza i
- hipoteza zdjelične kontaminacije (izvanjski karcinogeni).

Prve dvije hipoteze dominiraju u epidemiološkim studijama zadnjih dvadesetak godina, jer se njima može objasniti većina reprodukcijских i hormonskih rizičnih čimbenika povezanih s nastankom raka jajnika.

Hipoteza neprestanih ovulacija pretpostavlja da ponovljene mini traume epitelnog površine jajnika uzrokovane stalnim ovulacijama povećavaju vjerojatnost nastanka ovarijskog karcinoma. Ova hipoteza sugerira da čimbenici koji kočuju ovulaciju reduciraju rizik nastanka ovarijskog karcinoma. Zaštitni efekt trudnoća, oralnih kontraceptiva i dojenja može se objasniti ovom teorijom, ali i povećani rizik ovarijskog karcinoma uzrokovan upotrebom stimulatora ovulacije.

Gonadotropinska hipoteza pretpostavlja da trajna izloženost jajnika visokoj koncentraciji cirkulirajućih pituitarnih gonadotropina povećava rizik nastanka ovarijskog raka. Ova hipoteza sugerira da čimbenici koji kočuju gonadotropinsku sekreciju smanjuju rizik nastanka ovarijskog karcinoma, čime se objašnjava zaštitni efekt trudnoće i upotrebe oralnih kontraceptiva, dok upotreba stimulatora ovulacije povećava rizik nastanka ovarijskog karcinoma. Cramer i Welch su pokušali ove dvije teorije ujediniti u jedinstvenu hipotezu. Oni smatraju da je prvi korak karcinogeneze invaginacija pokrovnog epitela jajnika u ovarijsku stromu. Drugi korak je diferencijacija, proliferacija i ponekad maligna alteracija uključenog epitela stimulirana gonadotropinima i estrogenima. Međutim stimulans za zloćudnu pre tvorbu ostaje nepoznat.

Više od 50% slučajeva raka jajnika u populaciji može se prepisati poznatim faktorima rizika te su stoga barem u teoriji preventabilni.

Preporučuje se konzumacija hrane biljnog podrijetla

(svježe voće i povrće, integralne žitarice) i ograničavanje konzumacije crvenog mesa, posebno mesa bogatog masti te mesnih prerađevina.

Podvezivanje jajovoda i histerektomija smanjuju rizik za rak jajnika, no ne preporučuju se kao preventivna mjera, već samo ako za to postoji druga medicinska indikacija. Iako je petogodišnje preživljavanje od lokaliziranog raka jajnika oko 90%, a od svih stadija zajedno oko 50% u SAD-u, a oko 40% u Europi, postojeće metoda probira kao što su tumorski marker CA-125, proteinski test te transvaginalni ultrazvuk ne zadovoljavaju razine osjetljivosti i specifičnosti za primjenu u populaciji s prosječnim rizikom.

Sadašnja preporuka Američkog kolegija obstetričara i ginekologa za žene s BRCA1 i BRCA2 mutacijama je godišnji rektovaginalni pregled, CA-125 test i transvaginalni UZV do 35. godine, kada treba razmotriti profilaktičku ooforektomiju. Profilaktička ooforektomija u žena s visokim rizikom smanjuje rizik za rak jajnika za oko 98%, a smanjuje i rizik za rak dojke.

Međunarodna kolaborativna grupa za nasljedni nepolipozni karcinom kolona preporučuje za žene pod visokim rizikom uz kolonoskopiju i kiretažu, transvaginalni ultrazvuk i mjerenje CA-125 godišnje po navršenoj 30. godini života. (1, 2, 3)

### Klinička slika i preoperacijska dijagnostika

Akutna simptomatologija kod eventualne torzije ili ruptura vrlo je rijetka. U anamnezi karcinoma ovarija nalazimo bolnost u abdomenu (53%), povećanje opsega trbuha (46%), osjećaj sitnosti (22%), stipsa (17%), vaginalno krvarenje (14%). Faza prodroma je najčešće kratka (3-6 mj.). Prilikom prvog pregleda nalazimo ascites (46%), palpabilna tvorba u abdomenu (37%) ili u zdjelici (51%), pleuralni izljev (15%).

Nerijetka klinička slika kojom se manifestira karcinom ovarija je karcinoma peritoneuma.

Difuzna adenokarcinomatoza peritoneuma, tipična je za karcinom jajnika, premda i karcinomi gastrointestinalnog trakta, pluća i dojke mogu imati ovu kliničku sliku.

Često se pojavljuje klinička slika difuzne karcinomatoze peritoneuma u žena kod kojih se primarna lokalizacija u jajniku ili drugdje unatoč laparotomiji ne uspije pronaći. Ove bolesnice imaju histološke značajke karcinoma jajnika poput papilarne konfiguracije ili prisustva psammoma tjelešca. Ovaj sindrom u kliničkoj praksi nazivamo multifokalni ekstraovarijalni serozni karcinom ili peritonealni papilarni serozni karcinom. Ovaj karcinom, o kojem možemo govoriti i kao o primarnom peritonealnom karcinomu, češći je u žena s obiteljskom anamnezom karcinoma jajnika, a profilaktička obostrana ovarijektomija ne štiti od nastanka. Poput karcinoma jajnika i ovdje nalazimo da je incidencija primarnog peritonealnog karcinoma povećana u žena s BRCA1 mutacijama.

Klinička slika odgovara karcinomu jajnika s povećanim vrijednostima CA-125 antigena i relativno dobar odgovor na kemoterapijske protokole bazirane na cisplatinu.

Zbog toga optimalni tretman ovih bolesnica slijedi preporuke za liječenje uznapredovanog karcinoma jajnika.

Papilarna peritonealna karcinomatoza opisana je i u muškaraca, no ovdje je šira histološka slika i uglavnom odgovara metastatskom karcinomu nepoznatog primarnog sijela.

Peritonealna karcinomatoza može nastati iz peritonealne stanične linije (mezotelijom, primarni peritonealni karcinom), širenjem iz intraabdominalnog viscerala s malim rizikom (mucinozni adenokarcinom apendiksa, karcinom jajnika) ili visokim rizikom (adenokarcinom kolona, želuca ili pankreasa) od sistemskih metastaza ili širenjem iz ekstraabdominalnih malignoma (melanom, karcinom dojke). Svaki od ovih podtipova iskazuje različiti obrazac bolesti i kliničke slike.

Preoperativni staging je limitiran senzitivnošću tradicionalnih metoda pretrage poput kompjuterizirane tomografije (CT), ultrasonografije, prikaza magnetskom rezonancom (MRI). Za CT i ultrasonografiju, detekcija primarnog mjesta manjeg od 1 cm je oko 25%. Ove pretrage su najosjetljivije za detekciju omentálnih metastaza ili detekciju indirektnih znakova tumora poput prisustva ascitesa ili ekstracelularnog mucina, mezenterijskog zadebljanja ili zahvaćanje crijevnih vijuga. U posljednje vrijeme autori uspoređuju korisnost magnetske rezonance uz mješovite rezultate. MR se još uvijek ne preporučuje u rutinskoj upotrebi jer je CT lakši za učiniti. Posljednjih godina korištenje metaboličkog prikaza poput PET-a (Positron Emission Tomography) za procjenu metastatske bolesti obećava. No unatoč tome PET nije pokazao prednosti prilikom detekcije lezija manjih od 1cm.

Peritonealna citološka analiza koristi se u identifikaciji ili isključivanju novonastalog ascitesa sa ili bez povijesti maligne bolesti kao i u i prividno resektibilnih stanja utvrđivanjem prisutnosti malignih stanica

Prezentirajući simptomi su abdominalna distenzija, rana sitost sekundarno uz masivni ascites. Za razliku od primarnog karcinoma jajnika zahvaćanje tkiva jajnika, ukoliko nastane, je površinsko i neinvazivno. Chu i suradnici su postavili kriterije za potvrdu dijagnoze primarne peritonealne karcinomatoze: oba jajnika moraju biti normalne veličine, zahvaćenost ekstraovarijalnog tkiva mora biti manja od zahvaćenosti površine jajnika, komponenta zahvaćenosti jajnika ne smije biti veća od 5 mm x 5 mm unutar jajnika, a citološke karakteristike moraju odgovarati seroznom tipu.

Ukoliko su maligne stanice identificirane u tekućini, koristi se naziv malignog ascitesa. Utvrđivanje male količine intraperitonealne tekućine utječe na staging i prognostičku značajnost i mijenja prethodno planirani kirurški zahvat. Ako ascites utječe na razvoj simptoma palijativne opcije se moraju razmotriti čak ako se radi o terminalnoj fazi bolesti. Prisustvo malignog ascitesa ne znači uvijek i kraće preživljavanje. Moguće je da je manjak kliničkih randomiziranih studija povisio skepticizam mnogih istraživača u terapijsku učinkovitost i moguće opcije novih terapijskih tretmana u kontekstu faza I i II studija.

Znaci ascitesa mogu biti potpuno odsutni u manjim efuzijama npr. 100 ml ili manje. Tada su ultrasonografija, CT

ili EUS (endoskopska ultrasonografija) korisne u ciljanoj biopsiji manjih kolekcija tekućine u dijagnostičke svrhe. U posljednje vrijeme proširenost laparoskopije u stagingu adobimonalnih malignoma značajno je povišila točnost u determiniranju malignog ascitesa i peritonealne bolesti.

Maligni ascites predstavlja oko 10% ascitesa. U trećini malignih bolesnika sa ascitesom postoji nemaligna etiologija ascitesa (kongestivna srčana bolest, jetrena, bubrežna ili pankreatična bolest, hipoproteinemija, hlozni ascites, posttraumatski ili postoperacijski, infektivni ascites... U sadržaju ascitesa treba odrediti količinu i vrstu stanica, različite biokemijske analize i određivanje tumorskih i citoloških markera.

Posebno je važno utvrđivanje povišenog omjera ascites: serum za LDH, CEA, CA125, fibronektin, kolesterol, hcg ili VEGF.

U 75% žena s malignim ascitesom nepoznatog porijekla imaju ginekološku etiologiju, dok u muškaraca prevladava gastrointestinalna etiologija. Laparoskopija i biopsija je korisna u identificiranju uzroka kada je citološka analiza negativna. U 60% laparoskopija s peritonealnom biopsijom bila je korisna u utvrđivanju uzroka ascitesa.

Za diferencijaciju benignih od malignih ovarijalnih tumora CT-om i MR-om postoje kriteriji:

- tumor veći od 4 cm,
- lezija je solidna ili pretežno solidna nakon primjene kontrasta,
- postoje intratumorske nekroze,
- cistična lezija sa zadebljanjem većim od 3 mm,
- postojanje septa debljih od 3 mm i nodularnih dijelova.

Dodatni kriterij indikativni za malignitet su zahvaćenost drugih organa zdjelice, postojanje peritonealnih, mezenterijalnih ili omentalnih znakova bolesti, ascites, adenopatija. Ako ni jedan od tih kriterija ne postoji, tvorba se može karakterizirati kao benigna. Uz ove kriterije moguća je karakterizacija tumora od 84 do 95%. Nažalost još nema radiološke metode koja bi mogla biti učinjena preventivno, za probir, jer niti jedna nije dovoljno specifična.

Ultrazvuk s obojenim i pulzirajućim doplerom nije neophodan za uznapredovale stadije bolesti jer su morfološki parametri obično dostatni za postavljanje dijagnoze. Dijagnostično značenje obojenog doplera je važno u fazi rasta tumora kada je neovaskularizacija osnova tog patološkog procesa. Svi se danas slažu da je proces angiogeneze referentna karakteristika za ranu detekciju zloćudnih tumora. Neki autori prikazali su visoke postotke osjetljivosti i specifičnosti u detekciji ranih faza tumora dok drugi su manje optimistični i mišljenja su da doplerski ultrazvuk ima određeni potencijal, ali zasada ne pridonosi značajno donošenju odluke o dijagnozi i terapiji u svakodnevnom radu. (1, 2, 3)

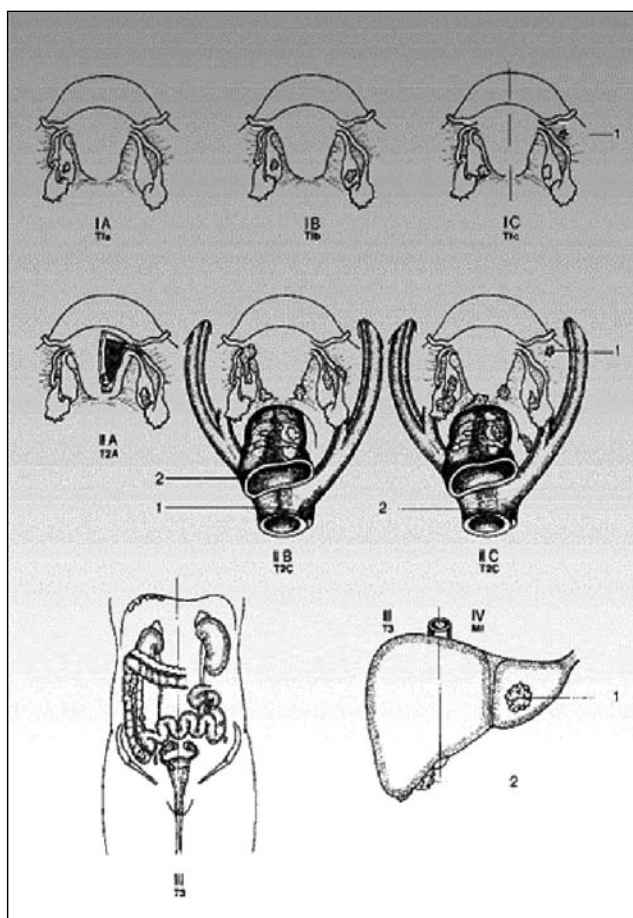
### Određivanje stadija bolesti

International Federation of Obstetrics and Gynaecologist Cancer Committee (FIGO-cancer Committee) 1985. godine predložio je novu klasifikaciju bolesti koja se isključivo

temelji na histološku i citološku analizu materijala uzetog za vrijeme operativnog zahvata (tablica 2). Kada se jednom stadij bolesti odredi on se, bez obzira na kasnije napredovanje ili recidiv bolesti, više ne mijenja. Budući da postoji korelacija između stadija bolesti i petogodišnjeg preživljavanja bolesnica, točno određivanje stadija bolesti jedan je od važnijih čimbenika u izboru liječenja. Ovarijalni i ekstraovarijalni karcinom se klinički stupnjuju podjednako.

## FIGO STAGING

### Klasifikacija epitelnih zloćudnih tumora jajnika



**Stadij I:** - tumorski rast ograničen na jajnike

Ia - rast ograničen na jedan jajnik

Ib - tumor nazočan na oba jajnika, bez ascitesa

Ic - stadij Ia ili Ib, ali s ascitesom ili pozitivnim peritonealnim ispirkom

**Stadij II:** - tumorski rast zahvaća jedan ili oba jajnika sa širenjem u malu zdjelicu

IIa - širenje tumora i/ili metastaze u maternicu i/ili jajovod

IIb - tumor proširen na druga tkiva male zdjelice

IIC - stadij IIa ili IIb, ali s ascitesom ili pozitivnim peritonealnim ispirkom

**Stadij III:** - tumor zahvaća jedan ili oba jajnika, s metastazama u gornji dio trbušne šupljine (izvan zdjelice) i/ili pozitivnim retroperitonealnim limfnim čvorovima

**Stadij IV:** - tumor zahvaća jedan ili oba jajnika, s udaljenim metastazama (izvan abdomena) ili solitarnom metastazom u jetri.

Ako je nazočan pleuralni izljev, mora biti citološki pozitivan.

### Kriterij i smjernice za određivanje stadija raka jajnika

Primarno liječenje raka jajnika kao i ekstraovarijskog karcinoma osniva se na operativnom zahvatu tijekom kojega se treba učiniti citoredukcija uz pravilno stupnjevanje proširenosti bolesti. Prije 4 godine umro je Griffiths, autor dogme o maksimalnoj citoredukcijskoj terapiji kao jedinom prognostičkom čimbeniku na koji možemo utjecati u liječenju od uznapredovanog epitelnog karcinoma jajnika. Ključno za Griffithsa je da prognoza bolesnice ovisi o veličini rezidualne tumorske mase zaostale nakon primarnog kirurškog zahvata. Tako da kod stadija II. do IV. petogodišnje preživljavanje ako je učinjena samo biopsija iznosi 9%, za rezidualni tumor 2-5 cm 26% a kod kompletne citoredukcije 44%. Drugi glavni prognostički čimbenici su stadij bolesti, histološki tip tumora i dob bolesnice.

Dvije velike skupine autora, jedna američka, GOG (Gynecology Oncology Group) i druga Europska, GCC-GEORTC (Surgical Subcommittee of the Gynaecological Cancer Cooperative Group of the European Organization of Research and Treatment of Cancer) izradile su smjernice u provedbi *staginga* raka jajnika što je prikazano u tablici 2. Svrha ovakvog zahtjevnog kirurškog *staginga* je uvođenje istih kriterija za kasniju usporedbu rezultata, ali i da se kod prve laparotomije pravilno procjeni stadij bolesti i vrši primarnu optimalnu citoredukciju. U načelu, radikalitetom prve operacije produžujemo život bolesnice. To uvijek moramo imati u vidu pri operacijama uznapredovalog karcinoma jajnika.

### Smjernice za određivanje stadija raka jajnika

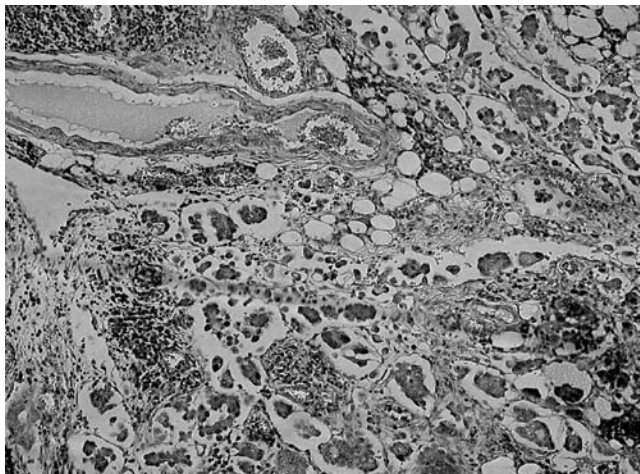
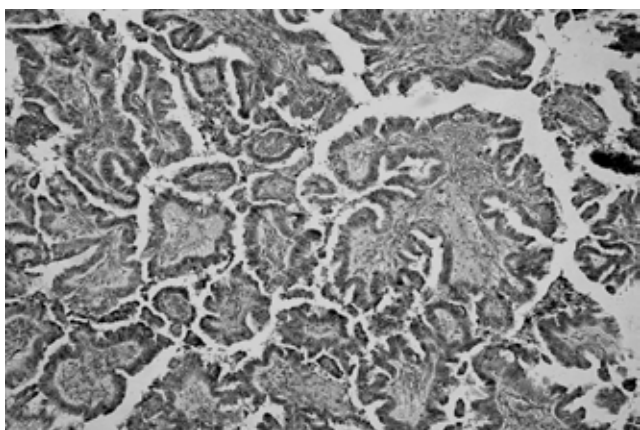
Europske upute ( EORTC )	Američke upute ( GOG )
Peritonealni ispirak ( jedan )	4 peritonealna ispirka ( diafragma, desni i lijevi hemiabdomen, te zdjelica )
Pažljiva inspekcija i palpacija svih peritonealnih površina	
Biopsija svake suspektne metastaze / biopsija svih suspektnih lezija	
Totalna abdominalna histerektomija + obostrano salpingo-ooforektomija	
Infrakolična omentektomija	
Biopsija i resekcija svake adhezije uz primarni tumor	Biopsija ili resekcija svake adhezije
Biopsija peritoneuma učinjene nasunce: - mokraćnog mjehura i Douglasa ( $\geq 2$ ) - desne i lijeve parakolične jame ( $\geq 3$ ) - bris desne hemidiafragme ( $\geq 2$ ) - lateralnog zida zdjelice-fossa ovarica ( $\geq 2$ )	Biopsije normalnog peritoneuma: - mokraćnog mjehura i Douglasa - desnog i lijevog parakoličnog recessusa - bris desne hemidiafragme - lateralnog zida zdjelice
Biopsija limfnih čvorova (uzimanje uzorka) duž vanjskih i zajedničkih ili jajnih arterija i vena. Biopsija limfnih čvorova (uzimanje uzorka) duž aorte i vene kave, uključujući područje između donje mezenterijalne arterije i lijeve renalne vene.	Selektivna zdjelčna i paraortalna limfadenektomija (odstranjenje samo palpabilnih limfnih čvorova).

Radikalna i supraradikalna kirurgija opravdana je u pacijentica kod kojih se očekuje kompletna ili optimalna citoredukcija. Ključno pitanje je kako selekcionirati bolesnice. Opisani su mnogi kriterij neresektabilnosti prvenstveno na temelju CT/MRI nalaza. Posebno je važno temeljiti pregled supramezokolične regije. Neki autori preporučuju uporabu laparoskopije kod neresektabilnih tumora nakon provjere histologije, početno liječenje kemoterapijom u tri ciklusa a potom kirurškom citoredukcijom (IDS - Interval Debulking Surgery). Ova strategija rezervirana samo za stadij bolesti IV mora još biti potvrđena kliničkim istraživanjima. (4, 5, 6)

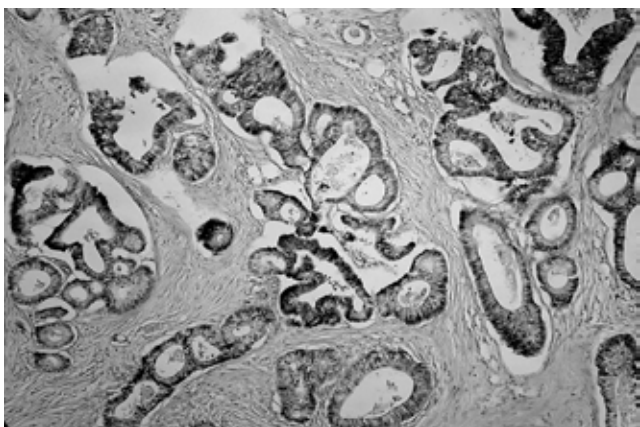
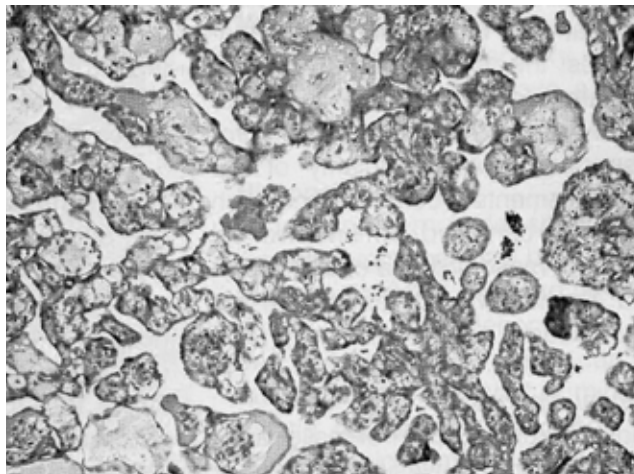
### Patohistološka diferencijacija tumora peritoneuma

U peritoneumu se javljaju dvije grupe tumora: primarni i sekundarni ili metastatski tumori. Dok se potonji često nalaze u sklopu proširene bolesti različitog primarnog sjela, primarni tumori peritoneuma vrlo su rijetka pojava. Najčešće u peritoneumu metastaziraju tumori porijekla ženskoga genitalnog trakta, poglavito tumori jajnika, zatim tumori debelog crijeva, gušterače, dojke i brojni drugi.

Primarni karcinom peritoneuma vrlo je rijetka vrsta tumora, kojeg je katkad na standardim HE preparatima histološki teško razlikovati od primarnog papilarnog seroznog karcinoma jajnika (sl. 1). Tada se dijagnoza postavlja na temelju jasno postavljenih dijagnostičkih kriterija. Pri tome jajnici moraju biti normalne veličine, ekstraovarijalna tumorska masa mora biti veća od one u jajniku, a ukoliko je prisutna, intraovarijalna komponenta mora biti manja od 5 mm ili mora biti ograničena samo na površinu jajnika. Na koncu, citološke karakteristike tumorskih stanica moraju biti seroznog tipa.

Sl. 1 *Carcinoma serosum peritonei*Sl. 2 *Carcinoma serosum papilliferum ovarii*

Od ostalih tumora u peritoneumu često metastazira adenokarcinom debelog crijeva (sl. 3). Ukoliko se radi o dobro diferenciranom tumoru morfologija žlijezda i citološke karakteristike upućuju na primarno porijeklo probavnog trakta.

Sl. 3 *Adenocarcinoma metastaticum peritonei*sl. 4 *Mesothelioma malignum peritonei*

Primarni karcinom peritoneuma histološki je katkad teško razlikovati od malignog mezotelioma koji se može javiti u sarkomatoidnom i epiteloidnom, a katkad papilarnom obliku (sl. 4).

Tada se osim standardne HE metode primjenjuju imunohistokemijske metode analize pri čemu se koristi panel biljega za mezoteliom i to kalretinin, citokeratin 5/6, CEA i MOC-31 te vimentin.

Konačno treba zaključiti da se dijagnoza tumora peritoneuma obzirom na njihovu raznolikost postavlja na temelju morfoloških obilježja, imunohistokemijske analize, a od velike su koristi i laboratorijski nalazi serumskih cirkulirajućih tumorskih antigena, poput CEA, Ca 125, Ca 15-3 (7, 8, 9, 10).

### Kemoterapija

Standardni pristup u liječenju zloćudnih novotvorina jajnika nije se znatnije promijenio u zadnjem desetljeću: kirurški zahvat s pravilnim određivanjem stadija i uz maksimalnu citoredukciju.

Liječenje kemoterapijom započelo je još 1966. godine upotrebom malfalana a postupno uvedeni su ciklofosamid, metotreksat, 5 fluoruracil do 80-ih godina kad je uveden cisplatin i njegov derivat karboplatin. Početkom devedesetih počinju se rabiti novi sistemski citostatici-taksani. Studije GOG 111 i European Canadian dokazale su da kombinacija paklitaksela u dozi od 175 mg/m<sup>2</sup> uz karboplatinu 5-7,5 AUC svakih 3 tjedna kroz 6-8 ciklusa smatra se danas zlatnim standardom u liječenju uznapredovanih epitelnih novotvorina (11, 12, 13, 14).

### Intraperitonealna kemoterapija

Multiple studije ukazale su na poboljšanu prognozu nakon kompletne kirurške redukcije tumorske mase. Glavna nedavna studija uključila je kao novinu hipertermijsku intraperitonealnu kemoterapiju kroz kontinuiranu infuziju roller pumpom sa sistemom za zagrijavanje. Ova strategija dopušta primjenu visokih koncentracija intraperitonealne kemoterapije s minimalnim sistemskim izlaganjem efektima kemoterapije. Lokalnom aplikacijom kemoterapeu-

ticima postiže se visok peritoneal/plazma omjer od 20 za cisplatin do 1000 za paclitaxel. Ovim pristupom postiže se nizak stupanj regionalne toksičnosti bez veće sustavne toksičnosti.

Peritonealna perfuzijska tehnika. Kemoterapijska otopina cirkulira kroz roller pumpu i grijač u abdominalnu šupljinu. Uvodni kateter je smješten u područje najveće tumorske lokalizacije.

### Recidiv tumora

Rak jajnika je primarno lokoregionalna bolest i 30-50% bolesnica dobije povrat bolesti nakon primarnog liječenja tijekom kojega je postignuta potpuna remisija (klinička i patohistološka). Osim sekundarne citoredukcije raspoložemo drugom linijom kemoterapije. U bolesnice koje su nakon liječenja cisplatinom bile u potpunoj remisiji od 12 do 24 mjeseca (platina osjetljive) kod pojava recidiva odgovor na ponovnu uporabu cisplatina je relativno dobar, između 20% i 30%. Isti koncept vrijedi za paclitaxel. U platine rezistentne rabimo druge kemoterapeutike, inhibitore topozimeraze (etoposide i topotecam), antracikline (doxorubicin), alkilirajuće agense (ifosfamid) i hexametilmelamin. Odgovor kod ovih lijekova je 8-28%.

Osim intravenskim putem može se koristiti intraperito-

nelani put primjene kemoterapeutika i postići visoke doze citostatika uz manju hematološku toksičnost. Ta primjena rezervirana je za bolesnice s minimalnom rezidualnom bolešću od 0,5 do 2 cm obzirom na mogućnost prodora citostatika u tumor. Intraperitonealna imunoterapija i visoko dozažna kemoterapija s autologom transplantacijom koštane srži te hormonske terapije još su fazi ispitivanja. Odgovor na sve ove metode se kreće između 8 i 35%. Nema optimalnog protokola, mnogi eksperimentalni protokoli su u tijeku a odluka o načinu liječenja donosi se na osnovu mnogih parametara.

Struka danas raspolaže moćnim dijagnostičkim instrumentima (tumorski biljezi, transvaginalni obojeni dopler, 3-D ultrazvučna tehnologija, kompjuterizirana rezonancija) ali unatoč tome učinkovitost otkrivanja raka jajnika je vrlo niska. U prilog neuspjehu dijagnostičkih modaliteta svakako treba spomenuti odsustvo spoznaje o patogenezi razvitka raka jajnika. U usporedbi s drugim ginekološkim tumorima, predstadij raka jajnika nije poznat pa se i ne može govoriti o potrebnim pretragama kao i o vremenskim intervalima u kojim bi ih trebalo učiniti. Danas se faza probira i dijagnostike raka jajnika i dalje nalazi u fazi istraživanja i tek će neke buduće spoznaje, nadamo se, pružiti prikladne odgovore.

### Izvori/References:

1. DiSaia P.J., Creasman W.T. *Basic principles of chemotherapy*, in DiSaia P.J., Creasman W.T. eds. *Clinical Gynecologic Oncology*, 5th. ed. St Louis, Mosby; 1997: 510-533
2. Čorušić A., Babić D. *Dijagnostika, liječenje i prognoza zloćudnih tumora jajnika*. Medicinski fakultet, Sveučilište u Zagrebu, Zagreb 2003.
3. Baltazar J., Meerpohol H.S., Bahnsen J. *Oncologia ginecologica pratica*; Diagnostica differenziale, terapia e controllo a distanza. CIC Edizioni internazionali, Roma 2001.
4. Podczasky E.S., Satyaswaroop P.G., Mortel R. *Hormonal interactions in gynecologic malignancies*, in Hoskins W.J., Perez C.A., Young R.C. eds. *Gynecologic Oncology*, third ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2000: 199-224
5. Bianchi M., Chiantera V., Parazzini F. *Acquired risk factors for endometrial, ovarian and breast cancer*, in Greggi S., Mancuso S., Pecorelli S., eds. *Familial and hereditary cancer in women*, Milano, Poletto ed. 1999: 10-23.
6. Benedet J.L., Pecorelli S. *Staging, classification and clinical practice guidelines of gynecologic cancer* by the FIGO Committee on Gynecologic Oncology, 2000: 27-103.
7. Kurman A. *Blaunstein's Pathology of the Female Genital Tract*. Spinger, 2002.
8. Tavassoli F.A., Devilee P. *Tumors of the Breast and Female Genital Organs*. IARC Press, 2003.
9. Ordonez N.G. *Value of immunohistochemistry in distinguishing peritoneal mesothelioma from serous carcinoma of the ovary and peritoneum: a review and update*. *Adv Anat Pathol* 2006; 13(1):16-25.
10. Sato T., Ohwada A., Miyaji A., Miyazaki R. i sur. *Immunohistochemistry for the Differentiation of peritoneal Disseminated Carcinoma of Unknown Origin*. *Inter Med*. 2004(43): 415-9.
11. Swenerton K., Jeffrey J., Stuart G. i sur. *Cisplatin-cyclophosphamide versus carboplatin-cyclophosphamide in advanced ovarian cancer: a randomized phase III study of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group*. *J. Clin Oncol* 1992; 10:718-724.
12. Thigpen J.T., Blessing J.A., Ball H. i sur. *Phase II trial of taxol as a second line therapy for ovarian carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1990; 9:156-162.
13. Benedetti-Panici P. *Intraperitoneal Paclitaxel in Ovarian Cancer Patients with small or microscopic residual disease*. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2000; 19:1525-1530.
14. Matković V., Lide Škalec S., Hajredini A. i sur. *Kemoterapija raka jajnika*. I kongres Hrvatskog društva za radioterapiju i onkologiju, Plitvice, svibanj 2001. Knjiga sažetaka str. 34-39

**Adresa za dopisivanje:** mr. sc. Dragan Belci dr. med.  
Djelatnost za ginekologiju, Opća bolnica Pula,  
Aldo Negri 6, 52100 Pula