

Djelatnost za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica Pula,*
Klinika za ginekologiju i porodništvo, KBC Rijeka,** Europski Onkološki Istitut, Milano***

PRAĆENJE BOLESNICA NAKON PRIMARNOGA LIJEČENJA RAKA JAJNIKA (Kontroverze i preporučeni postupci)

FOLLOW-UP OF EPITHELIAL OVARIAN CANCER PATIENT AFTER PRIMARY TREATMENT (Controversies and actual guidelines)

*Dragan Belci**, *Herman Haller***, *Nicoletta Colombo****, *Angelo Maggioni****

Pregled

Ključne riječi: rak jajnika, praćenje bolesnica, postupnici

SAŽETAK. Objavljene smjernice vezane za *follow-up* pacijentica primarno liječenih od karcinoma jajnika, ali i drugih ginekoloških malignoma, temelje se na podacima samo nekoliko studija koje nisu randomizirane i koje ne prikazuju učinkovitost i utrošak/dobrobit pretraga što su korištene za dijagnozu recidiva bolesti. Te studije/preporuke nisu usuglašene po vrsti pretraga i vremenskoga intervala pregleda. Uz to kod detekcije recidiva u pacijentica primarno liječenih od karcinoma jajnika, ostaje još terapijska dilema s obzirom na to da će gotovo svaka pacijentica s recidivom bolesti umrijeti. *Follow-up* asimptomatskih pacijentica najčešće obuhvaća uvid u povijest bolesti, serumski CA 125, ginekološki fizikalni pregled i često ultrazvučni pregled, a koriste se i druge radiološke pretrage kada simptomi i znakovi ukazuju na mogući recidiv bolesti.

U literaturi nalazimo dvije oprečne tendencije. Prva koja vodi minimalističkome praćenju i druga koja, na osnovi novih procedura, lijekova i tehnologija, potiče kliničara da se koristi skupim pretragama koje još nisu znanstveno opravdane. Potrebna su velika prospektivna randomizirana ispitivanja koja uspoređuju minimalistički *follow-up* s intenzivnim skupim pristupom pretraga. Studije moraju voditi računa o ciljevima liječnika (dobri i učinkoviti rezultati koji jamče najbolju kliničku praksu), potrebama pacijentica (percepcija da je liječenje vođeno na odgovarajući način) i realnim mogućnostima zdravstvenoga sustava. Te studije trebale bi jasnije usporediti objektivni klinički ishod (sveukupno preživljenje, vremenski interval bez bolesti i komplikacije) te subjektivni ishod (kvalitetu života i očekivanja pacijentica).

Review

Key words: ovarian cancer, follow-up, guidelines

SUMMARY. All the guidelines published regarding the follow up of patient primary treated for ovarian cancer and other gynecological cancer, are the results only of few studies not randomised and in absence of evidence of effectiveness and cost/benefit of the procedure used for diagnosis of recurrent disease.

Few formal guidelines exist regarding the surveillance of these patients, and there is no agreement in the literature about the type and timing of examinations to perform. Moreover, the objective of follow-up is unclear as recurrent epithelial ovarian cancer continues to be a therapeutic dilemma and quite all the relapsed patients will eventually die of their disease. The follow-up of asymptomatic patients generally include complete clinical history, serum cancer antigen (CA 125) assay, physical examination, and often ultrasound examination, whereas additional radiologic imaging techniques are usually performed when symptoms or signs appear.

Currently, there exist two opposite tendencies suggesting different follow-up modalities. On one side »minimalistic« follow-up and on the other side, the introduction of new drugs and new technologies induce the physician to prescribe expensive examinations without proved utility. Prospective randomised clinical trials have to be planned in order to compare minimalistic and intensive follow-up policies. These trials have to evaluate the relationship between the gynecological oncologist's needs (good quality scientific data available, which leads the best clinical practice), patient's need (according to the satisfaction degree they feel about the treatments and follow-up) and possibility of health care system. New clinical trials also are needed in order to evaluate the relationship between the objective clinical outcome (overall survival, disease-free interval, and complications) and the subjective outcome (quality of life and expentacies of the patient).

Uvod

Epitelni karcinom jajnika u razvijenim se zemljama po učestalosti nalazi među četirima najčešćim sijelima raka u žena. Trendovi incidencije raka jajnika vrlo su različiti u svijetu i u razvijenim zemljama jer odražavaju reproduktivne trendove, način prehrane i uporabu hormonalnih kontraceptiva. U sjevernoj Europi prvi je

uzrok smrti karcinom jajnika, a tek zatim slijede ostali ginekološki karcinomi.¹

Epidemiološka studija jedanaest populacijskih registara SAD-a te završno izvješće NCI-a (National Cancer Institute) bilježi prosječnu incidenciju karcinoma ovarija od 16 slučajeva na 100.000 stanovnika.¹ FIGO-ovo godišnje izvješće (Vol. 25) bilježi najveću stopu od 25%

u dobnoj skupini od 50 do 59 godina, od 23% u dobnoj skupini od 60 do 69 godina, s time da su 14% oboljelih od karcinoma jajnika žene ispod četrdesete godina života.²

Više od dvije trećine epitelijalnoga karcinoma ovarija manifestira se u uznapređovalome stadiju bolesti, zbog nepostojanja specifičnih simptoma i znakova te neučinkovitosti metoda ranoga otkrivanja. Stadij karcinoma je najznačajniji prognostički faktor. Iz godišnjega FIGO-ova izvješća sveukupno petogodišnje preživljenje kreće se od 89% za stadij I. A do 13% za stadij IV.²

Praćenje pacijentica oboljelih i primarno liječenih od ginekoloških tumora jedno je od najkontroverzijih i manje definiranih područja ginekologije. Pregledom objavljenih radova nalazimo veliku varijabilnost u algoritmu pretraga, a konsenzusi na međunarodnim kongresima završavaju odgađajući zaključak, ali naglašavajući potrebu dodatnih ispitivanja za izradu definitivnih protokola liječenja i praćenja.³

Nedefinirani algoritmi praćenja pacijentica liječenih od ginekoloških tumora razumljivi su i s obzirom na to da ni postupci liječenja (kirurški, kemo-radioterapijski) nisu u potpunosti prihvaćeni u širokoj ginekološkoj praksi. Poteškoće o izboru algoritma praćenja imaju svoje korijene i u financijskim mogućnostima različitih zdravstvenih sustava opterećenih skupim i složenim pretragama.

Primarno liječenje karcinoma jajnika

U posljednjih nekoliko godina, završetkom velikih prospektivnih studija, jasno je definiran postupak primarnoga liječenja ovarijskog karcinoma i karcinoma trupa maternice, dok u liječenju karcinoma vrata maternice nailazimo na oprečne stavove – posebno u nekim stadijima bolesti.

Primarno liječenje raka jajnika kao i onog ekstraovarijskoga, zasniva se na operativnome zahvatu tijekom kojega treba učiniti citoredukciju uz pravilno stupnjevanje proširenosti bolesti.

Svrha ovakvoga zahtijevnog kirurškog pristupa je uvođenje istih kriterija za kasniju usporedbu rezultata, ali i pravilno procjenjivanje stadija bolesti kako bi se kod prve laparotomije izvršila primarna optimalna citoredukcija. U načelu, radikalitetom prve operacije u odnosu na suboptimalnu citoredukciju poboljšavamo kvalitetu života s obzirom na to da se produžava vrijeme slobodno od bolesti/recidiva, dok se preživljenje značajno ne razlikuje. Kontroverze postoje još o izboru sistematične zdjelice-para-aortalne limfadenektomije ili odstranjenju samo *bulky* limfnih čvorova kod uznapređovalih stadija bolesti III_B, C, IV_A. Jedina prospektivna randomizirana i multicentrična studija objavljena 2005. godine (*Benedetti Panici i sur.*)⁴ ne daje prednost sistematičnoj limfadenektomiji glede sveukupnoga preživljenja, već samo za produženo vremensko razdoblje slobodno od recidiva bolesti.⁴

Radikalna i supraradikalna kirurgija opravdana je u pacijentica u kojih se očekuje kompletna ili optimalna citoredukcija. Ključno je pitanje kako selekcionirati bolesnice. Opisani su mnogi kriteriji neresektabilnosti, prvenstveno na temelju CT/MR nalaza. Posebno je važno usmjeriti pretrage u supramezokolichnoj regiji gdje je citoredukcija ograničena. Kada su zahvaćene strukture poput parenhima jetre, duboke metastaze dijafragme, baza mezenterija, porte hepatitis i suprarenalnih limfnih čvorova, citoredukcija je upitna pa i primarno kirurško liječenje. Neki autori preporučuju uporabu laparoskopije tako da je kod neresektabilnih tumora nakon provjere histologije početno liječenje kemoterapijom u tri ciklusa te potom kirurškom citoredukcijom (*IDS- Interval debulking surgery*). Ta strategija, rezervirana samo za stadij bolesti IV, mora još biti potvrđena kliničkim istraživanjima.

Standardni kemoterapeutski pristup u liječenju zloćudnih novotvorina jajnika nakon primarnoga kirurškog liječenja nije se znatnije promijenio u zadnjem desetljeću. 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/m² uz karbplatinu 5–7.5 AUC svaka tri tjedna, kroz šest do osam ciklusa, predstavlja zlatni standard adjuvantnoga liječenja epitelnih novotvorina jajnika.⁵

Složenost pristupa praćenju pacijentica primarno liječenih od karcinoma ovarija

Multidisciplinarni pristup praćenju pacijentica primarno liječenih od karcinoma jajnika osnovna je smjernica ustanovama koje se bave onkologijom. U liječenju i praćenju tih pacijentica izmjenjuju se ginekološki onkolog, onkolog uz konzultaciju radiologa, patologa i psihoonkologa. Psihoonkologija je grana u velikoj ekspanziji, njoj se daje sve više prostora s obzirom na opterećenu psihološku nadgradnju onkološkog bolesnika.

Timovi multidisciplinarnoga tipa trebali bi imati mogućnost stalne izravne komunikacije i to kratkim konzultacijama i dogovorima zbog složenosti pojedinih odluka u postupku liječenja i praćenja nakon primarne terapije.

Poznavajući prirodu tijeka i širenja bolesti te anatomska mjesta nastanka recidiva, postaje sve jasnije da ginekolog mora prepoznati svoju primarnu ulogu u preciznome praćenju bolesnika nakon primarnoga liječenja karcinoma jajnika.

Kada kliničar razmišlja o preprogramiranome protokolu praćenja nakon primarnoga liječenja trebao bi si odgovoriti na sljedeća pitanja:

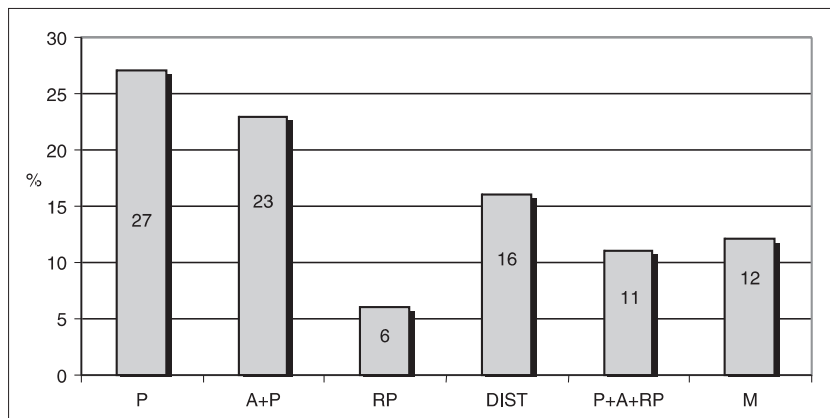
1. Vremensko razdoblje pojave recidiva;
2. Anatomsko mjesto gdje se javljaju recidivi;
3. Kliničke pretrage koje su učinkovite za detekciju bolesti u tim anatomskim prostorima.

Sljedeće pitanje koje si postavlja kliničar jest dijagnosticira li se bolest bolesnicama s recidivom na temelju:

P – zdjelica/pelvis
 A – abdomen/abdomen
 RP – retroperitoneum/retroperitoneum
 DIST – udaljena sjela recidiva/distant site of relaps
 M – sjela recidiva miješanog tipa/mix type of site relaps

Slika 1. Sjela nastanka recidiva nakon primarnog liječenja karcinoma jajnika (Europski institut za tumore – Milano)

Figure 1. Site of relaps after primary treatment of epithelial ovarian carcinoma (Istituto Europeo Oncologico, IEO, Milano)



1. simptoma koji uranjaju ginekološki pregled;
2. simptoma koji se referiraju liječniku na prvome pregledu;
3. pretraga koje su preprogramirane u sklopu jednog algoritma praćenja.

Odgovori na ta pitanja mogu usmjeriti liječnika na poštivanje vremenskoga intervala kontrola i vrstu pretrage, nastojeći otkloniti one postupke koji su nekorisni i uvesti one koji su znanstveno potvrđeni kao učinkoviti.

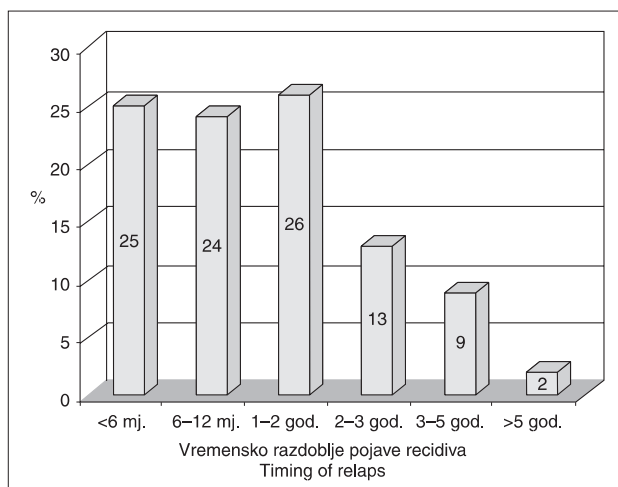
Mjesto, vremensko razdoblje te udruženost simptoma vezano za recidiv bolesti

Da bi se odredile pretrage i vrijeme ispitivanja bolesnica oboljelih i liječenih od karcinoma jajnika, potrebno je imati jasan uvid u: prirodu i putove širenja bolesti, vrijeme i mjesto pojave recidiva/metastaza. S druge strane, potrebno je procijeniti utrošak/učinak izabranoga pregleda/pretraga, uzevši u obzir financijske mogućnosti zdravstvenoga sustava u kojemu djelujemo.

Uvidom u višegodišnju retrospektivnu analizu podataka na više od 400 pacijentica liječenih od karcinoma jajnika u Europskome institutu za tumore (IEO) u Milanu, recidiv bolesti pojavljuje se u maloj zdjelici u 27%, u abdomenu i retroperitoneumu u 23%, u retroperitoneumu 6%, u 11% istovremeno se recidiv detektira u zdjelici, retroperitoneumu i abdomenu, postoji na više sjela (miješanoga tipa) u 11%, a na udaljenim sjelima u 16% (slika 1.). Takav široki spektar moguće zahvaćenih anatomskih sjela iziskuje uz klinički pregled i instrumentalnu dijagnostiku, posebice za detekciju recidiva izvan male zdjelice.

Vremensko razdoblje pojave recidiva od završetka liječenja je u 49% pacijentica unutar prve godine, u 75% do kraja druge godine, u 88% do treće godine, u 98% do pete godine, a nakon pete godine samo u 2% (slika 2.). Zanimljiv je podatak da je u prvih šest mjeseci polovina recidiva miješanoga tipa sjela. Ti podaci podupiru već preporučene vremenske intervale kontrola te sveukupno vremensko razdoblje praćenja i nadzora nakon primarnog liječenja.

Kada postoji tako široki spektar anatomskih sjela pojava recidiva, a vremenski se praćenje i nadzor pro-



Slika 2. Vremensko razdoblje pojave recidiva nakon primarnoga liječenja karcinoma jajnika (Europski institut za tumore – Milano)

Figure 2. Time period of relaps after primary treatment of ovarian epithelial carcinoma (Istituto Europeo Oncologico, IEO, Milano)

Tablica 1. Dijagnoza recidiva bolesti nakon primarnoga liječenja karcinoma jajnika s obzirom na prisutnost/odsutnost simptoma (Europski institut za tumore – Milano)

Table 1. Diagnosis of relaps after primary treatment of epithelial ovarian carcinoma related to symptoms (Istituto Europeo Oncologico, IEO, Milano)

	n (419)	%
Uranjeni pregled zbog nastanka simptoma /Anticipated visit related to symptoms	73	17.4
Simptomatske na programiranome pregledu /Symptoms at programmed visit	9	2.1
Asimptomatske na programiranome pregledu /No symptoms at programmed visit	335	80.0
Nepregledane / Missed	2	0.5

dužuje do pete godine, kliničar se nada da bi se simptomi i tegobe mogle usmjeriti prema detekciji recidiva. No, bez simptoma na programirani pregled praćenja dolazi 80% pacijentica, sa simptomima 17%, a na uranjeni pregled zbog simptoma 2%. Iz toga se zaključuje da je većina pacijentica na programiranome pregledu asimptomatska (tablica 1.).

Dijagnostički postupci, laboratorijske i instrumentalne pretrage nakon primarnoga liječenja karcinoma jajnika

Neinvazivne metode nadzora

Mali je broj objavljenih preporuka vezanih za nadzor (vrstu i vrijeme obavljanja pretraga) asimptomatskih i bez klinički vidljive bolesti pacijentica primarno liječenih od epitelnog karcinoma jajnika.^{6–8} Danas praćenje (*follow up*) asimptomatskih pacijentica u praksi obuhvaća anamnezu bolesti, klinički pregled, Ca 125 iz seruma, često ultrazvučnu pretragu, a kada simptomi i klinički znakovi upozoravaju na mogući povrat bolesti i druge radiološke pretrage. Uloga *follow-up-a* još je nejasna glede toga da povrat bolesti ostaje i dalje terapeutskom dilemom s obzirom da će svaka pacijentica s recidivom bolesti umrijeti od svoje osnovne bolesti.

Tumorski marker CA 125

Povišene vrijednosti CA 125 za vrijeme operacije drugoga pogleda značajni je prediktor postojanja recidiva bolesti, dok normalne vrijednosti antigena mogu biti združene s negativnim, ali i s pozitivnim nalazom. Porast CA 125 uranjen je u odnosu na kliničku detekciju recidiva u 56% do 94% slučajeva, s prosječnim vremenskim razmakom od tri do pet mjeseci.^{9–11} Rusting i sur.¹² navode da udvostručenje serumskog CA 125 iznad gornje referentne granice (> 30 U/ml) jasno korelira s progresijom bolesti, a lažno pozitivni nalazi manji su od 2%. Santillan i sur.¹³ dokazuju da je progresivni rast vrijednosti CA 125, iako ispod gornje referentne vrijednosti (< 35 U/ml), čvrst prediktor povrata bolesti u onih pacijentica koje su prethodno bile u kompletnoj remisiji bolesti.

Druge »tumor-združene glikoproteine« kao CA 19-9, CA 72-4, CEA, patognomonične za tumore gastrointestinalnog trakta i dojku, nalaze se i u serumu pacijentica oboljelih od epitelnoga karcinoma jajnika. U pacijentica s početnim povišenim CA 125, dodatno serološko određivanje CA 19-9, Ca 72-4 ili CEA ne predstavlja nikakvu kliničku dobit. Tamo gdje je CA 125 negativan, određivanje tih markera može biti od pomoći, posebice kod mucinoznih tumora.^{14,15} Mnogi drugi tumor-združeni antigeni u fazi su ispitivanja kod epitelnoga karcinoma jajnika. Serumski humani kalikrein,¹⁶ hK10,¹⁷ hK11,¹⁸ lizofosfatna kiselina¹⁹ u prvim obavljenim studijama pokazuju moguću kliničku primjenu u dijagnozi i prognozi bolesti. Proteonika i tehnologija monoklonalnih antitijela mogli bi u budućnosti predstavljati značajan iskorak glede rane dijagnoze, prognoze i liječenja tumora.²⁰

Optimalni postupak kod asimptomatskih pacijentica s rastom CA 125 i bez kliničkih, sonografskih ili radioloških znakova recidiva bolesti još nije utvrđen.^{21–25} U tijeku je treća faza studije Europske organizacije za istraživanje i liječenje tumora, koja uspoređuje postupak rane primjene kemoterapije u usporedbi s opservacijom.

Namjera je studije odrediti može li rana detekcija bolesti povišenjem CA 125 poboljšati ishod bolesti.

Klinički pregled i ultrazvučni pregled

Klinički ginekološki pregled i zdjelčni abdominalni ultrazvučni pregled od primarne su važnosti jer se trećina do polovina recidiva bolesti nalazi u maloj zdjelci.^{26–28} Ginekološki pregled pokazuje veću osjetljivost od ultrazvučnoga. Fehm i sur.²⁸ u svome istraživanju navode da je 98% od 54 povrata dijagnosticirano kliničkim ginekološkim pregledom i određivanjem CA 125. S druge strane, transvaginalni ultrazvuk predstavlja najbolju metodu za praćenje pacijentica liječenih konzervativno u slučajevima karcinoma ovarija niskoga malignog potencijala.²⁹ Fizikalni pregled prikladan je za kliničku procjenu abdominalnih smetnji, bolova, okluzije ili drugih smetnji prohodnosti. S druge strane, transvaginalni ultrazvuk-kolor dopler pokazao se dobrim komplementarnim sredstvom ginekološkom fizikalnom pregledu za detekciju centralnih recidiva u maloj zdjelci kod karcinoma jajnika kao i kod drugih ginekoloških malignoma.²⁶

Kompjutorizirana tomografija (CT)

Kompjutorizirana tomografija prikladna je za preoperativno kliničko stupnjevanje bolesti radi procjene resektabilnosti; omogućava procjenu, odgovara na kemoterapiju i može detektirati perzistirajuću ili rekurenciju bolesti nakon primarnoga liječenja.³⁰ Najveći nedostatak i ograničenje te pretrage je niska osjetljivost u detekciji implantata, ponajviše na tankome crijevu i mezenteriju.

De Rosa i sur.³¹ navode da je osjetljivost pretraga jako dobra za intrahepatične i splenične metastaze, dobra za procjenu zahvaćenosti limfnih čvorova i abdominalnih masa, slaba za omentalne, mezenterične i peritonealne metastaze i za procjenu zahvaćenosti crijeva. U studiji Silvermana i sur.³² kompjutorizirana tomografija je otkrila karcinomatozu u 8% slučajeva, a Clarke-Pearson i sur.³³ navode da je osjetljivost za čvorove manje od 1 cm 7% u usporedbi s 37% za one koji su veći od 1 cm. Stoga su ti autori mišljenja da s obzirom na visoku stopu lažno negativnih nalaza, CT ne može zamijeniti operaciju »drugog pogleda« za točnu procjenu stanja bolesti nakon obavljene prve linije kemoterapije.^{31–33} Dachman i sur.³⁴ nalazili su plućnu bolest bez zdjelčne i abdominalne progresije u samo šest (2.7%) od 226 CT-a, a pet od šest pacijentica imale su povišen CA 125. Stoga je kompjutorizirana tomografija toraksa rezervirana samo u selekcioniranim slučajevima, i to u pacijentica s povišenim CA 125 bez dokaza o zdjelčnoj i abdominalnoj bolesti.

Magnetska rezonancija (MR)

U svježim istraživanjima koja su ispitivala dijagnostičku učinkovitost MR-a, rezultati govore u prilog boljoj stopi detekcije bolesti peritoneuma i metastaza na serozi crijeva.^{35–38} Dok neki autori nalaze u MR dijagnosti-

ci veće prednosti u odnosu na CT,^{36,39} drugi nalaze oprečne rezultate.^{40,41} Kainz i sur.⁴⁰ smatraju da bi MR trebalo rezervirati za dvojbene slučajeve gdje CT nailazi na poteškoće u nalaženju znakova recidiva bolesti.

»Positron emission tomography – PET«

PET metoda zasniva se na različitoj metaboličkoj aktivnosti malignih i benignih tkiva.⁴² 18-fluor-2-deoksi-glukoza (18-FDG) slična je glukozu koja prenositeljem za glukozu ulazi u stanicu, fosforilira se putem heksokinaze, enzim koji je u karcinomatnim stanicama visoko aktiviran. U odnosu na glukozu 6-fosfat koja se dalje metabolizira, 18-FDG6 fosfat se ne metabolizira, ne prelazi staničnu membranu i ostaje zarobljen u stanici. Tehnika se počela primjenjivati kod ginekološke maligne patologije, i to kod karcinoma ovarija.⁴³

Kombinirana usporedba rezultata iz šest studija pokazuje osjetljivost od 90% i specifičnost od 86% za detekciju rekurentne bolesti karcinoma jajnika,⁴⁴ od tih dvije studije pokazuju bolje dijagnostičke rezultate u usporedbi s konvencionalnim CT/MR.^{45,46} Više studija pokazuje učinkovitost 18-FDG-PET u dijagnozi rekurencije bolesti kada CA 125 raste, a druge su standardne metode dvojbene u interpretaciji ili su negativne u detekciji bolesti.⁴⁷⁻⁴⁹

Osnovna ograničenja 18-FDG-PET tehnike prikaza slaba je korelacija zona abnormalne apsorpcije glukoze s anatomskim strukturama koje su zahvaćene. Kombinacija 18-FDG-PET tehnike i kompjutorizirane tomografije mogla bi biti rješenje za nedostatke obiju tehnika. Tako bi 18-FDG-PET-CT dijagnostika mogla pokazati rekurenciju bolesti u onim anatomskih sijelima koja izgledaju slobodna od bolesti na CT-u, kao što su metastaze tankoga crijeva.⁵⁰⁻⁵² Kombinirani CT/PET pokazao je visoku prediktivnu vrijednost u detekciji rekurencije bolesti u retroperitonealnim limfnim čvorovima kada je CT dijagnostika bila negativna ili dvojbena. Visoka stopa okultne bolesti u označenim čvorovima podupire i sugerira potrebu za regionalnom limfadenektomijom kod sekundarne citoredukcije ili rekurentne bolesti.⁴⁷

Hauth i sur.⁵³ u svojoj studiji dokazuju da kombinirana CT/PET dijagnostika detektira bitno više recidiva bolesti u pacijentica s rekurentnim karcinomom jajnika negoli pojedinačno CT ili PET. PET/CT omogućava točnu anatomsku detekciju sijela recidiva i time mogućnost ciljane terapije, pa ti autori podupiru ovu tehniku za *follow-up* pacijentica oboljelih od karcinoma jajnika.⁵³ Sva svježja istraživanja zaključuju da je potrebno pričekati rezultate novih prospektivnih multicentričnih studija da bi se kombinirana PET/CT metoda primijenila u kliničkoj praksi.

Operacija »drugog pogleda« – *second-look* i sekundarna citoredukcija

Postupak operacije »drugog pogleda« ne primjenjuje se rutinski s obzirom na nedostatak čvrstih pozitivnih rezultata preživljenja; rezervirana je za pacijentice obuh-

vaćene u eksperimentalnim studijama ili se primjenjuje u selekcioniranim slučajevima. S druge strane, podaci koje dobivamo operacijom »drugog pogleda« pomažu u procjeni ishoda i preživljenju oboljenih pacijentica.⁵⁴⁻⁵⁶

Unazad dva desetljeća vodi se rasprava o ulozi i dobrobiti sekundarnoga citoreduktivnog zahvata tijekom operacije »drugog pogleda«.⁵⁷⁻⁶³ Rahaman i sur.⁶⁴ u svojoj retrospektivnoj studiji zaključuju da je sekundarna citoredukcija za vrijeme operacije »drugog pogleda« nakon suboptimalnoga primarnog zahvata jedini statistički značajan faktor koji utječe pozitivno na preživljenje kod pacijentica u III. stadiju bolesti. S druge strane, Rose PG i sur.⁶⁵ iz *Gynecology Oncology Group Trial* u svojoj analizi zaključuju da kod pacijentica s uznapredovalim stadijem bolesti, u kojih je primarno obavljen maksimalno citoreduktivni zahvat, ali s rezidualnim tumorom većim od 1 cm (koji je obavio ginekološki onkolog), sekundarna citoredukcija za vrijeme operacije »drugog pogleda«, nakon provedene kemoterapije, ne utječe pozitivno na vrijeme slobodno od bolesti kao ni na sveukupno preživljenje. Escobar i sur.⁶⁶ smatraju da su pozitivni učinci na preživljenje sekundarne citoredukcije nakon suboptimalnoga primarnog zahvata, objavljeni u radu Rahamana i sur.,⁶⁴ rezultat grešaka što nose retrospektivne studije. Uz ostalo, smatraju da je u novoj eri postoperacijskog liječenja kemoterapeutima (taksanima i derivatima platina) sekundarna citoredukcija nepotrebna.

Preporučeni protokol NCCN-a za praćenje bolesti

NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*), preprogramirano praćenje za epitelne maligne karcinome jajnika s kompletnim odgovorom na terapiju za I., II., III. i IV. stadij bolesti predviđa:

- Ginekološki pregled svaka tri mjeseca prve dvije godine, svakih šest mjeseci do pete godine te iza toga jednom godišnje;
- CA 125 na svakom pregledu (ako je u početku liječenja bio povišen) i/ili onih markera koji su preoperativno bili povišeni (CEA, CE19-9, CA 15-3);
- KKS i biokemiju po kliničkoj indikaciji;
- Klinički fizikalni pregled koji obuhvaća i ginekološki pregled zdjelice;
- CT ili PET (toraksa, abdomena, zdjelice) ako je klinički indiciran;
- Radiografiju pluća ako je klinički indicirana.

Kod karcinoma jajnika granične malignosti (*borderline*) moguće praćenje obuhvatilo bi:

- Transvaginalni ultrazvuk svaka četiri mjeseca;
- CA 125 (ili preoperativno povišeni markeri) svaka četiri mjeseca;
- Papa test jednom godišnje;
- Mamografiju jednom godišnje.

Te su pacijentice konzervativno operirane (adnektomija) pa je taj režim praćenja potreban tijekom više godina.

U Europskome onkološkom institutu u Milanu protokol praćenja pacijentica primarno liječenih od epitelnoga karcinoma jajnika razlikuje se od navedenih NCCN preporuka glede rutinske primjene, bez kliničke indikacije, naizmjenično svakih šest mjeseci CT/NMR-a i UZV abdomena te zdjelice, kao komplementarna metoda fizikalnome pregledu. Naime, radi se o istraživačkom protokolu koji će nakon određenog vremena biti podvrgnut kritičkoj analizi.

Zaključak

Utrošak sredstava u zdravstvu primarno ovisi o staranju populacije, uvođenju novih tehnologija i primjeni novih znanstvenih postignuća, ali i očekivanju pacijenata da se postignuti znanstveni napredak čim prije počne primjenjivati. Tako je u onkologiji, u novije vrijeme, dijagnoza, terapija i praćenje pacijentica nakon primarnoga liječenja znatno poskupilo s obzirom na nove lijekove i tehnološki složenije metode nadzora i praćenja.

Mali broj objavljenih studija prikazuje analizu utroška/učinka strategije praćenja u ginekološkoj onkologiji. Objavljene smjernice vezane za *follow-up* u ginekološkoj onkologiji temelje se na podacima samo nekoliko studija, koje nisu randomizirane i koje ne prikazuju učinkovitost i utrošak/dobrobit pretraga koje su korisne za dijagnozu recidiva/rekurencije bolesti. U kliničkoj praksi nailazimo često na propisivanje nepotrebnih pretraga i kontrola unatoč objavljenim smjernicama, zbog mogućnosti da kliničari nisu dovoljno uvjereni u učinkovitost preporučeni pretraga. Nedostatni su i podaci o učinkovitosti pretraga koje se koriste u *follow-up-u* i postavlja se pitanje bi li se različiti režimi *follow-up-a* trebali primjenjivati u različitim kliničkim situacijama.

U literaturi nalazimo dvije oprečne tendencije: jednu koja vodi k minimalističkome *follow-up-u* i drugu koja na osnovi novih procedura, lijekova i tehnologija, inducira kliničara da se koristi skupim pretragama koje još nisu znanstveno opravdane. Svaki postupak koji danas liječnik poduzima rezultat je ne samo medicinskoga znanja, kliničke prakse i iskustva, već je usmjeren i izbjegavanju eventulanih sudskih sporova vezanih uz nepovoljan ishod liječenja.

Danas, u praksi *follow-up* asimptomatskih pacijentica obuhvaća uvid u povijest bolesti, serumski CA 125, ginekološki fizikalni pregled i često ultrazvučni pregled, a koriste se i druge radiološke pretrage kada simptomi i znakovi ukazuju na moguću recidiv/relaps bolesti.

Potrebna su velika prospektivna randomizirana ispitivanja koja uspoređuju minimalistički *follow-up* u usporedbi s intenzivnim skupim pristupom pretraga. Studije moraju voditi računa o ciljevima liječnika (dobri i učinkoviti rezultati koji jamče najbolju kliničku praksu), potrebama pacijentica (percepcija da je liječenje vođeno na odgovarajući način) i realnim mogućnostima

zdravstvenoga sustava. Te bi studije trebale jasnije usporediti objektivni klinički ishod (sveukupno preživljenje, vremenski interval bez bolesti i komplikacija) i subjektivni ishod (kvalitetu života i očekivanja pacijentica).

Literatura

1. Quirk JT, Natarajan N. Ovarian cancer incidence in the United States, 1992–1999. *Gynecol Oncol* 2005;97:519–23.
2. Heintz APM, Odicino F, Maisonneuve P et al. Carcinoma of the ovary. *Int J Gynecol Obstet* 2003;83(Suppl.1):135–66.
3. Zola P, Fuso L, Mazzola S, et al. Follow-up strategies in gynecological oncology: searching appropriateness. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17(6):1186–93. Epub 2007 Apr. 26. Review.
4. Benedetti Panici P, Maggioni A, Hacker N et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:560–6.
5. Markman M. Multimodality therapy for ovarian cancer. *Advances Oncol* 1997;14(1):11–16.
6. Ovarian cancer: screening, treatment, and follow-up. NIH Consensus Statement 1994;12:1–30.
7. Vaidya AP, Curtin JP. The follow-up of ovarian cancer. *Semin Oncol* 2003;30:401–12.
8. von Georgi R, Schubert K, Grant P, Munstedt K. Post-therapy surveillance and after-care in ovarian cancer. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114:228–33.
9. Jacobs I, Bast RC Jr. The CA 125 tumour-associated antigen: a review of the literature. *Hum Reprod* 1989;4:1–12.
10. Gadducci A, Cosio S, Zanca G, Genazzani AR. Evolving role of serum biomarkers in the management of ovarian cancer. *Women Health* 2006;2:141–58.
11. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155–60.
12. Rustin GJS, Nelstrop AE, Tuxen MK, Lambert HE. Defining progression of ovarian carcinoma during follow-up according to CA 125: a North Thames Ovary Group Study. *Ann Oncol* 1996;7:361–4.
13. Santillan A, Garg R, Zahurak ML et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol* 2005;23:9338–43.
14. Gadducci A, Ferdeghini M, Prontera C et al. The concomitant determination of different tumor markers in patients with epithelial ovarian cancer and benign ovarian masses: relevance for differential diagnosis. *Gynecol Oncol* 1992;44:147–54.
15. Fioretti P, Gadducci A, Ferdeghini M et al. The concomitant determination of different serum tumor markers in epithelial ovarian cancer: relevance for monitoring the response to chemotherapy and follow-up of patients. *Gynecol Oncol* 1992;44:155–60.
16. Diamandis EP, Scorilas A, Fracchioli S et al. Human kallikrein 6 (hK6): a new potential serum biomarker for diagno-

- sis and prognosis of ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2003;21:1035–43.
17. Luo LY, Katsaros D, Scorilas A et al. The serum concentration of human kallikrein 10 represents a novel biomarker for ovarian cancer diagnosis and prognosis. *Cancer Res* 2003;63:807–11.
 18. Diamandis EP, Okui A, Mitsui S et al. Human kallikrein 11: a new biomarker of prostate and ovarian carcinoma. *Cancer Res* 2002;62:295–300.
 19. Sutphen R, Xu Y, Wilbanks GD et al. Lysophospholipids are potential biomarkers of ovarian cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:1185–91.
 20. Ransohoff DF. Lessons from controversy: ovarian cancer screening and serum proteomics. *J Natl Cancer Inst* 2005;97:315–9.
 21. Meier W, Baumgartner L, Stieber P, Hasholzner U, Fateh-Moghadam A. CA125 based diagnosis and therapy in recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 1997;17:3019–20.
 22. Sharma A, Bernacki RJ. Ovarian cancer patients with high CA-125 but no symptoms—should antiangiogenic treatments be considered? *Oncol Res* 1997;9:53–4.
 23. Gadducci A, Conte P, Cianci C, Negri S, Genazzani AR. Treatment options in patients with recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3557–64.
 24. Fleming LW. Playing the waiting game... the asymptomatic patient with recurrent ovarian cancer detected only by rising Ca125 levels. *Scott Med J* 2001;46:81–3.
 25. Armstrong DK. Relapsed ovarian cancer: challenges and management strategies for a chronic disease. *Oncologist* 2002;7(Suppl. 5):20–8.
 26. Testa AC, Ciampelli M, Mastromarino C et al. Detection of central pelvic recurrent disease with transvaginal color doppler ultrasound in women treated for gynecological malignancy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;19:490–5.
 27. Wu XF, Chen HZ, Han DF. Diagnosis and treatment of recurrent epithelial ovarian carcinoma. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* 2003;38:664–6.
 28. Fehm T, Heller F, Kramer S, Jager W, Gebauer G. Evaluation of CA125, physical and radiological findings in follow-up of ovarian cancer patients. *Anticancer Res* 2005;25:1551–4.
 29. Zanetta G, Rota S, Lissoni A, Meni A, Brancatelli G, Buda A. Ultrasound, physical examination, and CA 125 measurement for the detection of recurrence after conservative surgery for early borderline ovarian tumors. *Gynecol Oncol* 2001;81:63–6.
 30. Kawamoto S, Urban BA, Fishman EK. CT of epithelial ovarian tumors. *Radiographics* 1999;19 (Spec. No.):S85–102.
 31. De Rosa V, Mangoni di Stefano ML, Brunetti A et al. Computed tomography and second-look surgery in ovarian cancer patients. Correlation, actual role and limitations of CT scan. *Eur J Gynaecol Oncol* 1995;16:123–9.
 32. Silverman PM, Osborne M, Dunnick NR, Bandy LC. CT prior to second-look operation in ovarian cancer. *Am J Roentgenol* 1988;150:829–32.
 33. Reuter KL, Griffin T, Hunter RE. Comparison of abdominopelvic computed tomography results and findings at second-look laparotomy in ovarian carcinoma patients. *Cancer* 1989;63:1123–8.
 34. Dachman AH, Visweswaran A, Battula R, Jameel S, Waggoner SE. Role of chest CT in the follow-up of ovarian adenocarcinoma. *Am J Roentgenol* 2001;176:701–5.
 35. Forstner R, Hricak H, Powel CB, Azizi L, Frankel SB, Stern JL. Ovarian cancer recurrence: value of MR imaging. *Radiology* 1995;196:715–20.
 36. Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigeti JS, Alzate GD, Sebrechts CP. Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT. *Radiology* 1997;204:513–20.
 37. Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R. Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre- and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation. *J Magn Reson Imaging* 1993;3:99–105.
 38. Outwater EK, Siegelman ES, Wilson KM, Mitchell DG. Benign and malignant gynecologic disease: clinical importance of fluid and peritoneal enhancement in the pelvis at MR imaging. *Radiology* 1996;200:483–8.
 39. Kubik-Huch RA, Dorffler W, von Schulthess GK et al. Value of (18F)-FDG positron emission tomography, computed tomography, and magnetic resonance imaging in diagnosing primary and recurrent ovarian carcinoma. *Eur Radiol* 2000;10:761–7.
 40. Kainz C, Prayer L, Gitsch G et al. The diagnostic value of magnetic resonance imaging for the detection of tumor recurrence in patients with carcinoma of the ovaries. *J Am Coll Surg* 1994;178:239–44.
 41. Buist MR, Golding RP, Burger CW et al. Comparative evaluation of diagnostic methods in ovarian carcinoma with emphasis on CT and MRI. *Gynecol Oncol* 1994;52:191–8.
 42. Ak I, Stokkel MP, Pauwels EK. Positron emission tomography with 2-[18F]fluoro-2-deoxy-D-glucose in oncology. Part II. The clinical value in detecting and staging primary tumours. *J Cancer Res Clin Oncol* 2000;126:560–74.
 43. Yen TC, Lai CH. Positron emission tomography in gynecologic cancer. *Semin Nucl Med* 2006;36:93–104.
 44. Havrilesky LJ, Kulasingam SL, Matchar DB, Myers ER. FDG-PET for management of cervical and ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2005;97:183–91.
 45. Yen RF, Sun SS, Shen YY, Changlai SP, Kao A. Whole body positron emission tomography with 18F-fluoro-2-deoxyglucose for the detection of recurrent ovarian cancer. *Anticancer Res* 2001;21:3691–4.
 46. Torizuka T, Nobezawa S, Kanno T et al. Ovarian cancer recurrence: role of whole-body positron emission tomography using 2-[fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002;29:797–803.
 47. Bristow RE, Giuntoli RL II, Pannu HK, Schulick RD, Fishman EK, Wahl RL. Combined PET/CT for detecting recurrent ovarian cancer limited to retroperitoneal lymph nodes. *Gynecol Oncol* 2005;99:294–300.
 48. Zimny M, Siggelkow W, Schroder W et al. 2-[Fluorine-18]-fluoro-2-deoxy-d-glucose positron emission tomography in the diagnosis of recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2001;83:310–5.
 49. Menzel C, Dobert N, Hamscho N et al. The influence of CA 125 and CEA levels on the results of (18)F-deoxyglucose

positron emission tomography in suspected recurrence of epithelial ovarian cancer. *StrahlenTher Onkol* 2004;180:497–501.

50. Charron M, Beyer T, Bohnen NN et al. Image analysis in patients with cancer studied with a combined FDG-PET and CT scanner. *Clin Nucl Med* 2000;25:905–10.

51. Kluetz PG, Meltzer CC, Villemagne VL et al. Combined PET/CT imaging in oncology. Impact on patient management. *Clin Positron Imaging* 2000;3:223–30.

52. Martinelli M, Townsend D, Meltzer C, Villemagne VV. 7. Survey of results of whole body imaging using the PET/CT at the University of Pittsburgh Medical Center FDG-PET Facility. *Clin Positron Imaging* 2000;3:161.

53. Hauth EA, Antoch G, Stattaus J et al. Evaluation of integrated whole-body FDG-PET/CT in the detection of recurrent ovarian cancer. *Eur J Radiol* 2005;56:263–8.

54. Creasman WT. Second-look laparotomy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1994;55:S122–7.

55. Copeland LJ, Vaccarello L, Lewandowski GS. Second-look laparotomy in epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1994;21:155–66.

56. Nicklin JL, Copeland LJ, Luesley D, Kehoe S. Second-look surgery. In: Gershenson DM, McGuire WP (eds). *Ovarian cancer: Controversies in management*. New York: Churchill Livingstone, 1998:85–100.

57. Podratz KC, Schray MF, Wieand HS et al. Evaluation of treatment and survival after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 1988;31:9–24.

58. Chambers SK, Chambers JT, Kohorn EI, Lawrence R, Schwartz PE. Evaluation of the role of second-look surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 1988;72:404–8.

59. Hoskins WJ, Rubin SC, Dulaney E et al. Influence of secondary cytoreduction at the time of second-look laparotomy on the survival of patients with epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 1989;34:365–71.

60. Maggioni A, Colombo N, Parma G et al. The role of secondary cytoreduction (SC) at the time of second look surgery in advanced ovarian carcinoma: long-term follow-up (Abstract). *Int J Gynecol Cancer* 1997;7(Suppl. 2):079a.

61. Obermair A, Sevelde P. Impact of second look laparotomy and secondary cytoreductive surgery at second-look laparotomy in ovarian cancer patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001;80:432–6.

62. Dowdy SC, Constantinou CL, Hartmann LC et al. Long-term follow-up of women with ovarian cancer after positive second-look laparotomy. *Gynecol Oncol* 2003;91:563–8.

63. Gadducci A, Iacconi P, Fanucchi A, Cosio S, Teti G, Genazzani AR. Surgical cytoreduction during second-look laparotomy in patients with advanced ovarian cancer. *Anticancer Res* 2000;20:1959–64.

64. Rahaman J, Dottino P, Jennings TS, Holland J, Cohen CJ. The second-look operation improves survival in suboptimally debulked stage III ovarian cancer patients. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:19–25.

65. Rose PG, Nerenstone S, Brady MF et al. Gynecologic Oncology Group. Secondary surgical cytoreduction for advanced ovarian carcinoma. *N Engl J Med* 2004; 351: 2489–97.

66. Escobar PF, Michener CM, Rose PG. Second-look operation improves survival in suboptimal, debulked, stage III ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2005;15:1258.

Članak primljen: 20. 05. 2008.; prihvaćen: 31. 07. 2008.

Adresa autora: Mr. sc. Dragan Belci, dr. med., Djelatnost za ginekologiju i porodništvo, Opća bolnica u Puli, Zagrebačka 34, Pula 52 000, E-mail: dragan.belci@pu.carnet.hr



**VIJESTI
NEWS**

VIII. KONGRES HRVATSKOG PEDIJATRIJSKOG DRUŠTVA Zadar, 8.–11. listopada 2008.

Teme i moderatori

1. Glavna tema: Partnerstvo u promicanju zdravlja djece u Hrvatskoj (*Josip Grgurić i Zora Zakanj, Zagreb*)
2. Prikaz lokalne problematike (*Darko Radman, Zadar*)
3. Plenarna predavanja (*Vladimir Ahel i Srđan Banac, Rijeka*)
4. Poster sekcija (*Vjekoslav Krželj, Split*)
5. Program za sestre (*VMS Dragica Beštak, Zagreb*)
6. Zbornik radova (suplement *Paediatrica Croatica, Ingeborg Barišić, Zagreb*)
7. Zbornik radova u elektroničkom obliku (*Ivo Barić, Zagreb*)

Prijava radova. Do 1. svibnja 2008. na e-mail adresu: paediatrica.croatika@kdb.hr

Sažetci radova. Do 250 riječi. Do 1. lipnja 2008. na istu e-mail adresu: paediatrica.croatika@kdb.hr

Prijava sudjelovanja i informacije. »Kompas« d.o.o. Poreč, Poslovnica Zagreb, 10 000 Zagreb, Heinzelova 62a; tel. 01 455 01 60, fax: 01 455 00 39; e-mail: conference@kompas-travel.com; web stranica: www.hpdc.com.hr