

# Povezanost izraženosti E-kadherina i učinkovitosti prvolinijske kemoterapije kod seroznog karcinoma jajnika

---

**Petrić Miše, Branka**

**Doctoral thesis / Disertacija**

**2014**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:152022>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-03-31**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Branka Petrić Miše**

**POVEZANOST IZRAŽENOSTI E-KADHERINA I  
UČINKOVITOSTI PRVOLINIJSKE KEMOTERAPIJE  
KOD SEROZNOG KARCINOMA JAJNIKA**

**Doktorska disertacija**

Split, 2014.

Rad je izrađen na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split i Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split

Voditelj rada:

prof.dr.sc. Eduard Vrdoljak

*Veliku zahvalnost na stručnoj pomoći u izradi ove doktorske disertacije dugujem svom mentoru prof. dr. sc. **Eduardu Vrdoljaku**. Hvala na savjetovanju, podršci i bodrenju da ovaj rad privedem kraju.*

*Posebnu zahvalnost dugujem prof. dr. sc. **Snježani Tomić** kao idejnom začetniku i suradniku ovog rada.*

*Zahvaljujem se dr. sc. **Dinki Šundov** i **Vesni Čapkun**, dipl.ing. na radu, pomoći i savjetima tijekom izrade doktorske disertacije.*

*Ovaj rad darujem mojim roditeljima, **Miri i Slavku** za bezuvjetnu ljubav i vjeru u mene.*

***Ovaj rad posvećujem Dori, Jakovu i Andriji, i mom suprugu Marinu jer su moj smisao, ljubav, snaga...***

## SADRŽAJ

<b>1.</b>	<b>UVOD</b>	<b>5</b>
1.1.	Epidemiologija karcinoma jajnika	5
1.2.	Etiologija karcinoma jajnika	5
1.3.	Patohistološka klasifikacija karcinoma jajnika	7
1.4.	Dvostruki model ovarijske karcinogeneze	7
1.4.1.	Klinički značaj dvostrukog modela ovarijske karcinogeneze	8
1.5.	Klinička slika karcinoma jajnika	9
1.6.	Dijagnostika karcinoma jajnika	9
1.7.	FIGO klasifikacija karcinoma jajnika, jajovoda i potrbušnice	10
1.8.	Liječenje karcinoma jajnika	13
1.8.1.	Kirurško liječenje	13
1.8.2.	Sistemno liječenje	14
1.8.2.1.	Prvolinijska kemoterapija	14
1.8.2.2.	Terapija povrata bolesti	16
1.9.	Praćenje bolesnica s karcinomom jajnika	18
1.10.	Kemorezistencija na spojeve platine	20
1.10.1.	Spojevi platine	20
1.10.2.	Molekularni mehanizmi platinske rezistencije	21
1.10.3.	Epitelno-mezenhimalna preobrazba	22
1.10.3.1.	E-kadherin	24
<b>2.</b>	<b>CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA</b>	<b>27</b>
2.1.	Ciljevi istraživanja	27
2.2.	Hipoteza	27
<b>3.</b>	<b>ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA</b>	<b>28</b>
3.1.	Ispitanice	28
3.2.	Metode istraživanja	30
3.2.1.	Patohistološka analiza	30
3.2.2.	Imunohistokemijska analiza	31
3.3.	Statistički postupci	33

<b>4.</b>	<b>REZULTATI</b>	34
4.1.	Obilježja ispitanica	34
4.2.	Analize odgovora na kemoterapiju i kemoosjetljivosti	36
4.3.	Analize preživljenja	38
<b>5.</b>	<b>RASPRAVA</b>	48
<b>6.</b>	<b>ZAKLJUČCI</b>	54
<b>7.</b>	<b>SAŽETAK</b>	55
<b>8.</b>	<b>SUMMARY</b>	57
<b>9.</b>	<b>LITERATURA</b>	59
<b>10.</b>	<b>ŽIVOTOPIS</b>	71

## POPIS I TUMAČ SKRAĆENICA

ALK	gen anaplastičke limfom kinaze ( <i>engl.</i> anaplastic lymphoma kinase)
BRAF	gen v-raf mišjeg sarkoma, virusni onkogen homolog B1 ( <i>engl.</i> v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1)
BRCA1	gen karcinoma dojke 1 ( <i>engl.</i> breast cancer gene 1)
BRCA2	gen karcinoma dojke 2 ( <i>engl.</i> breast cancer gene 2)
CA 125	karcinomski antigen 125 ( <i>engl.</i> cancer antigen 125)
CAP	ciklofosfamid/doksorubicin/cisplatin
CC	ciklofosfamid/cisplatin
CB	klinička dobit liječenja ( <i>engl.</i> clinical benefit)
CR	potpuni odgovor na liječenje ( <i>engl.</i> complete response)
CSC	tumorske matične stanice ( <i>engl.</i> cancer stem cells)
CTR1	prijenosnik bakra 1 ( <i>engl.</i> copper-transporter 1)
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
DESCTOP	<i>engl.</i> debulking surgery versus chemotherapy alone in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer
ECOG	bodovna ljestvica za procjenu općeg stanja bolesnika ( <i>engl.</i> Eastern Cooperative Oncology Group)
EGFR	receptor za epidermalni čimbenik rasta ( <i>engl.</i> epidermal growth factor receptor)
ERCC1	gen za popravak DNA izrezivanjem nukleotida skupine 1 ( <i>engl.</i> excision repair cross-complementation group 1)
EMT	epitelno-mezenhimalna preobrazba ( <i>engl.</i> epithelial-mesenchymal transition)
FIGO	međunarodno udruženje ginekologa i opstetričara ( <i>franc.</i> Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique)
GOG	Gynecologic Oncology Group
HE4	humani epididimis protein 4 ( <i>engl.</i> human epididymis protein 4)
KRAS	gen k-ras mišjeg sarkoma ( <i>engl.</i> V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog)
MAPK	mitogenom aktivirana protein kinaza ( <i>engl.</i> mitogen-activated protein kinase)

MEK 1 i 2	kinaze 1 i 2 mitogenom aktivirane protein kinaze ( <i>engl.</i> mitogen activated protein kinase kinase)
MET	mezenhimalno-epitelna preobrazba ( <i>engl.</i> mesenchymal-epithelial transition)
mikroRNA	mikro ribonukleinska kiselina
MRI	magnetska rezonancija ( <i>engl.</i> magnetic resonance imaging)
MSCT	višeslojna kompjuterizirana tomografija ( <i>engl.</i> multislices computed tomography)
OR	objektivni odgovor na liječenje ( <i>engl.</i> objective response)
OS	ukupno preživljenje ( <i>engl.</i> overall survival)
PARP	<i>engl.</i> poly (ADP-ribose) polymerase
PE	cisplatin/etopozid
PET	pozitronska emisijska tomografija ( <i>engl.</i> positron emission tomography)
PD	napredovanje (progresija) bolesti ( <i>engl.</i> progression of disease)
PFI	vremensko razdoblje bez spojeva platine ( <i>engl.</i> platina free interval)
PFS	preživljenje do napredovanja (progresije) bolesti ( <i>engl.</i> progression free survival)
PI3K/AKT	fosfatidil inozitol 3 kinaza i protein kinaza B ( <i>engl.</i> phosphatidylinositol-3-kinase/serine-threonine kinase and AKT – protein kinase B)
PLD	pegilirani liposomalni doksorubicin
PR	djelomični odgovor na liječenje ( <i>engl.</i> partial response)
RECIST	kriteriji za procjenu razine odgovora solidnih tumora ( <i>engl.</i> Response Evaluation Criteria in Solid Tumors)
SD	stabilna bolest ( <i>engl.</i> stabile disease)
TC	paklitaksel/karboplatin
TCG	paklitaksel/cisplatin/gemcitabin
TEC	paklitaksel/epirubicin/cisplatin
TGF- $\beta$	transformirajući čimbenik rasta $\beta$ ( <i>engl.</i> transforming growth factor $\beta$ )
VEGF	vaskularni endotelni čimbenik rasta ( <i>engl.</i> vascular endothelial growth factor)
vs	nasuprot ( <i>engl.</i> versus)

## **1. UVOD**

### **1.1. EPIDEMIOLOGIJA KARCINOMA JAJNIKA**

Rak jajnika predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Nalazi se na sedmom mjestu po učestalosti zloćudnih novotvorina u žena. Godišnje se u svijetu otkrije preko 238000 žena s rakom jajnika, što je 3.6% svih žena oboljelih od zloćudnih bolesti, a umre preko 151000, što je 4.3% svih smrti ženskog spola od zloćudnih bolesti (1).

Ukupno petogodišnje preživljenje kod karcinoma jajnika iznosi 44.6%, s tim da je prognoza puno bolja u lokaliziranom stadiju bolesti čija je pojavnost svega 15% i gdje 5-godišnje preživljenje iznosi 92.3%. Bolest se najčešće otkrije u uznapredovalom stadiju i tada ima loše 5-godišnje preživljenje, oko 27% (1).

Medijan dobi bolesnica pri otkrivanju bolesti iznosi 63 godine, a bolest se otkrije najčešće (23.9%) u razdoblju od 55. do 64. godine života. Medijan dobi smrti od karcinoma jajnika iznosi 71 godinu (1).

Pojavnost i smrtnost od karcinoma jajnika je najčešća kod bjelkinja, a najrjeđa kod azijskinja (2).

Karcinom jajnika, jajovoda i potrbušnice u Republici Hrvatskoj nalazi se na petom mjestu po pojavnosti zloćudnih bolesti kod žena. Prema podacima Registra za rak Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo 2011. godine u Republici Hrvatskoj dijagnosticirano je 449 novooboljelih slučajeva, uz prosječnu stopu učestalosti od 20.2/100000 žena (3).

Karcinom jajnika je vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim tumorima u razvijenim zemljama svijeta (1, 2).

### **1.2. ETIOLOGIJA KARCINOMA JAJNIKA**

Karcinom jajnika je višezročna bolest. Potvrđeni rizični čimbenici u nastanku karcinoma jajnika su starija životna dob, pozitivna obiteljska anamneza (nasljeđe), nuliparitet, rana menarha i kasna menopauza (4, 5).



Životna dob je najznačajniji rizični čimbenik. Starije žene imaju lošiju prognozu dijelom poradi činjenice da češće oboljevaju od slabo diferenciranog uznapredovalog karcinoma jajnika, a dijelom poradi prateće komorbidnosti (4-6).

U nastanku bolesti važna je pozitivna obiteljska anamneza, odnosno 5-10% karcinoma jajnika je vezano za nasljeđe. To se poglavito odnosi na nositeljice mutacija BRCA1 i BRCA2 gena (*engl.* breast cancer) koje često oboljevaju i od karcinoma dojke (7, 8). Karcinom jajnika se može razviti u sklopu sindroma nasljednog nepolipoznog kolorektalnog karcinoma (Lynch sindrom II) kod kojeg se događaju mutacije gena popravljачa krivo sparenih baza (9).

Sva stanja kojima se reducira broj ovulacija djeluju zaštitno glede nastanka karcinoma jajnika, a temelje se na teoriji neprekinutih ovulacija. Svakom ovulacijom se traumatizira površinski epitel jajnika što dovodi do posljedične upale, stimulacije proliferacije i moguće zloćudne transformacije (10). Stoga će nuliparitet, rana menarha i kasna menopauza djelovati stimulirajuće, a trudnoća i oralni kontraceptivi inhibirajuće na nastanak karcinoma jajnika (4, 5, 11). U usporedbi s nuliparama, žene s jednom iznesenom trudnoćom imaju smanjen rizik za 20-40%. Svaka slijedeća trudnoća smanjuje rizik za nastanak bolesti za 10 do 15% (10, 11). Neke studije svjedoče redukciju rizika kod žena koje su nakon poroda dojile. Za svaki mjesec dojenja smanjuje se rizik od ovarijalnog karcinoma za 2% (12). Oralni kontraceptivi kao važni hormonski čimbenici reduciraju rizik u nastanku bolesti i do 80% ako se uzimaju kontinuirano deset i više godina. Zaštita koju induciraju traje više godina nakon zadnje doze (13). Visoku redukciju rizika u nastanku bolesti, od 30 do 40%, imaju žene koje su histerektomirane, salpingo-ooforektomirane ili su im jajovodi podvezani (14).

Upalne bolesti zdjelice i endometrioza povećavaju rizik od nastanka karcinoma jajnika (15).

Ostali potencijalni čimbenici rizika odnose se na prehranu i stil življenja. Smatra se da izostala tjelesna aktivnost, prehrana s puno laktoze, kolesterola, a malo povrća i vlakana, te kontinuirana i dugotrajna konzumacija alkohola, kofeina i nikotina povećava rizik od nastanka karcinoma jajnika, iako su istraživanja o istim neujednačena, nedovoljno uvjerljiva i proturiječnih rezultata (4, 5).

### **1.3. PATOHISTOLOŠKA KLASIFIKACIJA KARCINOMA JAJNIKA**

Tumori pokrovnog epitela čine 80% tumora jajnika. Važeća klasifikacija karcinoma jajnika, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji, temelji se na morfološkim osobitostima. Na osnovu staničnog tipa, karcinomi jajnika se dijele na:

- Serozne
- Mucinozne
- Endometrioidne
- Svijetlostanične
- Maligne Brennerove tumore
- Karcinome prijelaznog epitela
- Karcinome pločastih stanica
- Miješane karcinome
- Nediferencirane karcinome

Najčešći su serozni karcinomi, čine 60-80% svih karcinoma jajnika (16).

### **1.4. DVOSTRUKI MODEL OVARIJSKE KARCINOGENEZE**

Do nedavno se smatralo da karcinomi jajnika isključivo nastaju iz vlastitog pokrovnog epitela i epitelnih inkluzijskih cista, da se potom šire *per continuitatem* po susjednim organima zdjelice i trbušne šupljine i da daju limfogene i hematogene presadnice. Ovaj epitel se može izdiferencirati u raznim pravcima što rezultira različitim histološkim tipovima karcinoma jajnika (17, 18).

Danas se smatra da serozni karcinomi jajnika nastaju zbog klonalne proliferacije sekretornih stanica iz distalnog fimbrijalnog kraja jajovoda i potom sekundarno zahvaćaju jajnik (19-21).

Morfološka, imunohistokemijska i molekularna istraživanja na seroznim karcinomima rezultirala su formiranjem dvostrukog modela karcinogeneze koji tumore pokrovnog epitela jajnika dijeli u dvije skupine: tip I i tip II (22-24). Prema predloženom modelu, u tumore tipa I spadaju niskogradusni serozni, endometrioidni, klarocelularni i mucinozni karcinomi. Oni su klinički indolentni, izražavaju rezistenciju na kemoterapiju i hormonsku terapiju, a često se dijagnosticiraju u ranijem stadiju bolesti.

Karakteriziraju se mutacijama KRAS (*engl.* V-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog) i BRAF (*engl.* v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1) gena. U tumore tipa II spadaju visokogradusni serozni i endometrioidni karcinomi, nediferencirani karcinomi i karcinosarkomi. Klinički su agresivni, kemoosjetljivi i iako recidiviraju imaju relativno dobru prognozu. Dijagnosticiraju se uglavnom u uznapredovalom stadiju bolesti. Genetski su jako nestabilni tako da u preko 80% slučajeva imaju mutaciju p53 gena, a do 20% slučajeva mutacije BRCA1 i BRCA2 gena (25). Serozni karcinomi tipa I i tipa II razlikuju se prema imunohistokemijskom izražaju p53 proteina, MAPK (*engl.* mitogen-activated protein kinase) i topoizomeraze II $\alpha$ , pa se imunohistokemijsko bojanje na navedene biljege može koristiti u razdvajanju morfološki dvojbениh uzoraka. Pri tome treba imati na umu da su moguća morfološka, imunohistokemijska i molekularna preklapanja poradi moguće transformacije tumora tipa I u tumore tipa II i obratno (26).

#### **1.4.1. Klinički značaj dvostrukog modela ovarijske karcinogeneze**

Razdvajanje seroznih karcinoma jajnika u dvije skupine prema morfologiji, karcinogenezi i molekularnim osobitostima moglo bi imati utjecaja na nove metode prevencije i probira bolesnica za različite terapijske pristupe. Konceptom po kojem serozni karcinomi jajnika nastaju iz jajovoda objašnjava se implantacija stanica tubarnog karcinoma po jajniku i potrbušnici pa se bolest uglavnom i otkrije u uznapredovalom stadiju (19-21). Kako su probir i rana detekcija seroznih karcinoma neuspješni, buduće metode prevencije trebaju biti usmjerene na jajovode. Nositeljicama BRCA mutacija danas se savjetuje profilaktička obostrana salpingo-ooforektomija s ili bez histerektomije. S obzirom na predloženu hipotezu, otvara se mogućnost poštede jajnika odstranjujući samo jajovode čime bi se smanjio rizik nastanka karcinoma, a premenopausalnim ženama potencijalno sačuvala plodnost i hormonska funkcija jajnika (17). Iako u ovom trenutku ne postoje jasne smjernice o kirurškom i sistemnom liječenju bolesnica s karcinomima jajnika tipa I i II, postoje naznake da će do promjena skoro doći. Prošle godine su objavljeni rezultati kliničke studije faze II u kojoj su se bolesnice s recidivirajućim, pretretiranim niskogradusnim karcinomima jajnika liječile selumetinibom. Riječ je o oralnom, snažnom i selektivnom inhibitoru MEK 1 i 2 (*engl.* mitogen-activated protein kinase kinase) kinaza koje su ključne u MAPK signalnom

putu. Medijan preživljenja do progresije bolesti iznosio je 11 mjeseci. Učinkovitost mu se očitovala s 15% objektivnog odgovora i 65% stabilne bolesti uz dobar toksični profil (27).

## **1.5. KLINIČKA SLIKA KARCINOMA JAJNIKA**

Karcinom jajnika se najčešće otkrije u uznapredovalom stadiju bolesti. Jedan od razloga tako kasne dijagnoze leži u činjenici da su simptomi karcinoma jajnika nespecifični i da se javljaju relativno kasno. Nelagoda u trbuhu i povećanje opsega istog, pretakanje crijevnog sadržaja, bol u trbuhu i u donjem dijelu leđa, učestalo mokrenje i bol pri mokrenju, zatvor ili proljev najčešći su simptomi ove bolesti. Nastaju zbog lokalnog rasta tumora, širenja *per continuitatem* po potrbušnici i trbušnoj šupljini te limfogene diseminacije u zdjelične i paraaortalne limfne čvorove. Napredovanjem bolesti razvija se subileus, opća slabost, gubitak apetita i kaheksija. Kada dođe do hematogenog rasapa bolesti, oboljele vrlo često imaju dispneju zbog pleuralnog izljeva i diseminacije u pluća, potom ascites, hepatomegaliju, žuticu zbog jetrenih presadnica, bolove u kostima i patološke prijelome zbog konzumacije skeleta te neurološke ispade poradi presada u centralni živčani sustav (4, 5, 28).

## **1.6. DIJAGNOSTIKA KARCINOMA JAJNIKA**

Dijagnoza ranog stadija bolesti, dok je bolest ograničena na zdjelicu, može se postaviti palpacijom asimptomatskih adneksalnih masa tijekom rutinskog ginekološkog pregleda. Na sreću, većina palpabilnih adneksalnih masa kod premenopauzalnih žena je dobroćudne naravi. Zloćudnih promjena je svega 5%. Kod postmenopauzalnih žena navedene promjene su češće zloćudne prirode i zahtjevaju kiruršku eksploraciju u dijagnostičkom procesu (4).

Transvaginalni ultrazvučni pregled se najčešće koristi u procjeni osobitosti adneksalnih masa u zdjelici (4, 29).

Ostale radiološke tehnike kao što su višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) i magnetska rezonancija (MRI) daju korisne informacije glede točnih dimenzija i odnosa

s okolnim strukturama te detekcije pozitivnih zdjelčnih i paraaortalnih limfnih čvorova (4, 29). Pozitronska emisijska tomografija (PET) pomaže u razdvajanju dobroćudnih od zloćudnih promjena i dobro detektira ostatnu i povratnu bolest (30, 31).

Upotreba ostalih radioloških pretraga ovisi o inicijalnom kliničkom nalazu i prisutnoj simptomatologiji (4).

Serumska razina karcinomskog antigena 125 (CA 125) je povišena u više od 80% seroznih karcinoma jajnika. Međutim, povišena vrijednost CA 125 je tipična i za dobroćudne promjene kao što su endometrioza i upalna stanja u zdjelici, te druge zloćudne bolesti kao što je karcinom dojke. CA 125 je povišen u manje od 50% ranog karcinoma jajnika što ograničava njegovu primjenu kako u probiru tako i u dijagnostici (32). CA 125 je osobito koristan za detekciju povrata bolesti odnosno praćenje odgovora na liječenje (33). Kod postmenopauzalnih žena s asimptomatskim zdjelčnim masama, povišena razina CA 125 pokazuje osjetljivost od 97%, a specifičnost od 78% za karcinom jajnika. U ovoj skupini bolesnica povišen CA 125 predstavlja indikator žurne kirurške eksploracije (34). Obećavajući je novi biljeg, humani epididimis protein 4 (HE4) koji pokazuje visoku specifičnost u razdvajanju dobroćudnih od zloćudnih masa u zdjelici kod žena s povišenim vrijednostima CA 125 (35).

Anamneza, ginekološki pregled, neinvazivne radiološke pretrage te mjerenje razine tumorskih biljega u krvi nije dostatno za postavljanje dijagnoze bolesti. Ona se postavlja patohistološkom ili rjeđe citološkom dijagnozom, nakon eksplorativne laparotomije ili pak nakon biopsije tumora ili citološke analize ascitesa (5, 36).

## **1.7. FIGO KLASIFIKACIJA KARCINOMA JAJNIKA, JAJOVODA I POTRBUŠNICE**

Klinički stadij i prognoza bolesti određuju se prema FIGO klasifikaciji (*franc.* Federation Internationale de Gynecologie et d'Obstetrique - Međunarodno udruženje ginekologa i opstetričara) iz 2014. godine (Tablica 1). Novosti u usporedbi s prethodnom objavom uključuju jedinstvenu klasifikaciju za karcinome jajnika, jajovoda i potrbušnice budući 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. No, i dalje treba inzistirati na definiranju primarnog sijela. Ako nije moguće jasno definirati primarno sijelo, takav slučaj treba definirati kao

"neodređen". Iako u klasifikaciji nije navedeno, smatra se da histološki tip i stupanj diferenciranosti tumora treba uvijek naznačiti jer on utječe na prognozu. Izmjene u stadiju III bolesti temelje se na saznanju da tumorska infiltracija retroperitonealnih limfnih čvorova bez diseminacije po potrbušnici ima bolje preživljenje nego uz zahvaćanje iste. Presadnice u retroperitonealne limfne čvorove moraju biti potvrđene citološki ili histološki. Širenje bolesti s omentuma po površini jetre i slezene (stadij IIIC) treba jasno razlikovati od njihovih izoliranih parenhimnih presadnica (stadij IVB) (37). U Tablici 1 je navedena i TNM klasifikacija karcinoma jajnika koja se često koristi pored FIGO klasifikacije (38).

<b>Tablica 1</b> 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 slijedećih 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, s 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 čvorove
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 čvorove (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-trbušne organe (uključuje ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdomena)

## 1.8. LIJEČENJE KARCINOMA JAJNIKA

### 1.8.1. Kirurško liječenje

Primarno liječenje većine bolesnica s karcinomom jajnika sastoji se od kirurškog liječenja nakon kojeg slijedi kemoterapija (4, 5).

Za mlade bolesnice FIGO stadija IA dobro diferenciranog karcinoma povoljne histologije koje nisu rađale i žele zadržati plodnost, jednostrana salpingo-ooforektomija uz kiruršku procjenu stupnja proširenosti bolesti (biopsija/odstranjenje zdjeličnih i paraaortalnih limfnih čvorova, biopsija peritoneuma i uzorkovanje peritonealnog ispirka) predstavlja kiruršku terapiju izbora (39, 40).

Kirurško liječenje svih ostalih bolesnica neovisno o životnoj dobi, stadiju bolesti, stupnju diferenciranosti i histološkom tipu tumora, svodi se na kiruršku procjenu stupnja proširenosti bolesti uz primarnu citoredukciju. Cilj ovog opsežnog zahvata jest odstraniti tumorsku masu u cijelosti. Primarna citoredukcija uključuje laparotomiju, totalnu abdominalnu histerektomiju s obostranom salpingo-ooforektomijom, suprakoličnu omentektomiju, zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju, apendektomiju, multiple biopsije peritoneuma, potom eksploraciju svih peritonealnih površina i površina parenhimatoznih organa, kao i odstranjenje svake intraabdominalne tumorske mase. Ascites ili peritonealni ispirak se uzorkuje i šalje na citološku analizu (36, 41, 42).

Ostatna bolest nakon primarne citoredukcije predstavlja snažan prediktor ukupnog preživljenja bolesnica s karcinomom jajnika. Brojne kliničke studije svjedoče važnost radikalnosti citoredukcije. Bolesnice s optimalnom citoredukcijom bez ostatnog tumora imaju medijan ukupnog preživljenja (OS, *engl.* overall survival) 100 mjeseci, dok je on kod suboptimalne resekcije značajno manji. Ako je volumen ostatne bolesti do 1 cm<sup>3</sup> medijan OS pada na 36 mjeseci, a ako je volumen ostatne bolesti veći od 1 cm<sup>3</sup> onda je medijan OS manji od 30 mjeseci (41, 43-54).

Uloga sekundarne citoredukcije kod bolesnica s povratom bolesti je dvojben. Do danas ne postoji dokaz razine I koji pokazuje dobit u preživljenju bolesnica nakon operacije po otkrivanju povrata bolesti. Temeljem rezultata niza retrospektivnih studija, te studija DESCTOP I i DESCTOP II, probrale su se bolesnice koje bi mogle imati dobit od sekundarne citoredukcije. To su bolesnice s platina osjetljivim izoliranim



recidivom bez ascitesa, dobrog općeg stanja (ECOG statusa), kojima je primarna citoredukcija bila optimalna, koje nisu primale zdjeličnu/abdominalnu radioterapiju i kod kojih se procjenjuje da bi i sekundarna citoredukcija mogla biti optimalna (46, 47). U tijeku su prospektivne randomizirane kliničke studije, DESC TOP III, GOG 0231 i SOCceR studija, koje će odgovoriti na pitanje treba li platina osjetljiv povrat bolesti inicijalno liječiti kirurški pa kemoterapijom, ili odmah primijeniti kemoterapiju (48).

### **1.8.2. Sistemno liječenje**

Temelj sistemne terapije karcinoma jajnika jest kemoterapija jer je karcinom jajnika kemoosjetljiva bolest. Njena neselektivna citotoksičnost i parenteralna aplikacija čini je teže podnošljivom i ponekad teško provodljivom. Tragajući za učinkovitijom i bolje podnošljivom terapijom, po principima individualizacije liječenja, nastala je ciljana onkološka terapija. Riječ je o lijekovima koji blokiraju ciljne mete u/na stanici koje predstavljaju ključne karike u karcinogenezi i širenju tumorskih stanica. Takva terapija je selektivna, inicijalno citostatična, a razina prihvatljivog toksičnog profila je često proporcionalna učinkovitosti. Primjenjuje se peroralno pa je prihvatljiva od strane bolesnica (4, 5, 49).

Sistemno liječenje karcinoma jajnika dijelimo na prvolinijsku terapiju i terapiju povrata bolesti.

#### **1.8.2.1. Prvolinijska terapija**

Većina bolesnica s karcinomom jajnika nakon primarne citoredukcije prima kemoterapiju.

Izuzetak su oboljele od ranog stadija bolesti, FIGO IA i IB gradusa 1, kojima je dostatan optimalni kirurški zahvat. Njima se savjetuje kliničko praćenje, a razlog tome jest visoko 5-godišnje preživljenje, iznad 90% (50).

Temeljne lijekove u polikemoterapiji jajnika predstavljaju spojevi platine, cisplatin i karboplatin (4, 5).

Ranih osamdesetih godina prošlog stoljeća cisplatin postaje vodeći citostatik u liječenju raka jajnika, sam ili u kombinaciji s drugim citostaticima. Duže vrijeme se istraživala uloga antraciklina, doksorubicina i epirubicina u liječenju raka jajnika. U konačnici,

meta analiza koja je analizirala rezultate deset kliničkih studija je isključila antracikline jer je dobit u preživljenju bila skromna, a kardiotoksičnost izrazita (51).

Devedesetih godina se uvode taksani u kemoterapijske protokole liječenja karcinoma jajnika. U to vrijeme se objavljuju rezultati dviju kliničkih studija (GOG 11 i OV 10) koje su ispitivale učinkovitost i podnošljivost dotadašnjeg standardnog protokola cisplatin/ciklofosfamid s eksperimentalnim cisplatin/paklitaksel protokolom. Kombinacija cisplatina s paklitakselom bila je učinkovitija glede odgovora na liječenje, preživljenja do progresije bolesti i ukupnog preživljenja. Medijan ukupnog preživljenja se produžio na 38 mjeseci. No, navedeni protokol je bio teško podnošljiv. Izazivao je ozbiljnu mijelotoksičnost, nefrotoksičnost i neurotoksičnost. Bolesnice su se tužile na mučninu i povraćanje, te su tijekom aplikacije često razvijale alergijske reakcije (52, 53).

Nekoliko godina kasnije objavljeni su rezultati dviju studija koje se ispitivale učinkovitost i podnošljivost karboplatina i paklitaksela u odnosu na cisplatin/paklitaksel, i obje su potvrdile podjednaku učinkovitost, manju toksičnost, jednostavniju aplikaciju i bolju kvalitetu života (54, 55). Temeljem navedenog karboplatin/paklitaksel protokol postaje preferabilna prvolinijska kemoterapija, ali i kontrolni protokol u traganju za novim terapijskim opcijama.

U nastojanju da poboljšamo učinkovitost i podnošljivost onkološke terapije u zadnja dva desetljeća, kroz niz kliničkih studija, istraživale su se nove prvolinijske terapijske opcije.

Tako je danas intraperitonealna kemoterapija sastavljena od cisplatina i paklitaksela indicirana u liječenju bolesnica stadija III s optimalnom citoredukcijom. Hessova meta analiza pokazala je dobit u ukupnom preživljenju od 20% (HR 0.80,  $P=0.0007$ ). Međutim, samo je 42% bolesnica uspjelo primiti planiranu terapiju, pa se poradi složenosti aplikacije i relativno lošijeg toksičnog profila intraperitonealna kemoterapija nije ukorijenila u svakodnevnu kliničku praksu (56).

Uključenje trećeg citostatika (topotekan, gemcitabin, pegilirani liposomalni doksorubicin - PLD) standardnom protokolu nije dalo dobit u liječenju, samo se generirala toksičnost (57).

Karboplatin/docetaksel i karboplatin/PLD predstavljaju alternativu standardnom protokolu kada želimo izbjeći njegovu neurotoksičnost (58, 59).

Povećanjem gustoće doze kemoterapije (dose dense) kroz tjedni paklitaksel s karboplatinom dobila se potencijalno učinkovitija kombinacija od standarda glede

ukupnog preživljenja i bolje podnošljivosti i kao takva predstavlja moguću novu prvolinijsku kemoterapijsku opciju (60).

Zlatnom standardu se priključuju ciljani lijekovi kao što su angiostatici. Bevacizumab (monoklonsko protutijelo usmjereno na vaskularni endotelni čimbenik rasta - VEGF) uz kemoterapiju i potom u terapiji održavanja produžuje vrijeme do progresije bolesti i ima prihvatljiv toksični profil, a u skupini bolesnica s uznapredovalom bolesti i lošim ECOG statusom produžuje ukupno preživljenje (61, 62).

Neoadjuvantna kemoterapija s odgođenom citoreduktivnom kirurgijom predstavlja jednakopravnu terapijsku opciju primarnoj citoredukciji koju slijedi kemoterapija, i to osobito kod starijih bolesnica s jako uznapredovalim karcinomom jajnika stadija III i IV (63).

### **1.8.2.2. Terapija povrata bolesti**

Unatoč činjenici da značajan udio bolesnica ima kompletan klinički odgovor nakon primarne citoredukcije i kemoterapije temeljene na spojevima platine, povrat bolesti je visok. Smatra se da 20% bolesnica neće odgovoriti na prvolinijsku kemoterapiju. Od preostalih koje odgovore, preko 80% razvit će povrat bolesti u medijanu od 11 do 28 mjeseci (51-62). Povrat bolesti je najčešći u zdjelici i trbušnoj šupljini i to u vidu lokalnog recidiva ili peritonealnog rasapa, dok je limfogeni i hematogeni diseminacija znatno rjeđa (63).

Kod povrata bolesti, karcinom jajnika se definira kao kronična i neizlječiva bolest. Ciljevi liječenja usmjereni su na produženje života uz održavanje kvalitete istog i na kontrolu simptoma bolesti. U terapiji recidiva koristimo kemoterapiju, ciljanu terapiju, kirurgiju i radioterapiju.

Vrsta kemoterapijskog protokola ovisi o platini slobodnom intervalu (PFI), a to je vrijeme od zadnjeg ciklusa kemoterapije temeljene na platini do trenutka povrata bolesti. Duži PFI povećava vjerojatnost odgovora na reinicijaciju kemoterapije temeljene na spojevima platine.

Bolesnice kod kojih se povrat bolesti dogodio nakon 6 mjeseci od završetka prvolinijske kemoterapije pripadaju skupini platina-osjetljivih bolesnica. Optimalno liječenje svodi se na polikemoterapiju temeljenu na spojevima platine (karboplatin/paklitaksel, karboplatin/gemcitabin) jer je učinkovitija od same platine

glede preživljenja do progresije bolesti (PFS, *engl.* progression free survival) i OS (65-68). Kombinacija karboplatina i PLD je učinkovitija od karboplatin/paklitaksel protokola glede PFS, ali bez dobiti u OS, i ima prihvatljiviji toksični profil (69). Pridruživanje bevacizumaba karboplatinu i gemcitabinu povećava se stopa odgovora na terapiju, produžuje PFS uz dobru podnošljivost (70). Novost u liječenju platina-osjetljivog BRCA mutiranog recidiva predstavlja olaparib (PARP inhibitor). Terapijski učinak postiže postupkom tumor-selektivne sintetičke letalnosti u probranoj populaciji bolesnica gdje je u terapiji održavanja polučio statistički značajnu dobit u PFS u trajanju od 11.2 mjeseca (HR 0.18,  $P < 0.0001$ ) uz odličnu podnošljivost (71).

Bolesnice koje su progredirale ili imale stabilnu bolest tijekom prvolinijske kemoterapije ili su razvile povrat bolesti unutar mjesec dana po završetku iste pripadaju skupini platina-refrakternih bolesnica, a one koje su odgovorile na prvolinijsku kemoterapiju i razvile povrat bolesti unutar 6 mjeseci od iste pripadaju skupini platina-rezistentnih bolesnica. Optimalno liječenje ovih bolesnica jesu monokemoterapijske opcije (topotekan, etopozid, gemcitabin, PLD, docetaksel, tjedni paklitaksel, ifosfamid) upravo zbog toga što je u usporedbi s polikemoterapijom učinkovitost ista, a toksičnost manja. Nijedan od navedenih citostatika nije superioran drugom, a odabir se temelji na toksičnom profilu istog te općem stanju i pratećoj komorbidnosti bolesnice (72-74). Kod bolesnica lošijeg općeg stanja i pretretiranosti kemoterapijom treba razmotriti i primjenu hormonske terapije (tamoksifen) (75). Pridruživanje bevacizumaba tjednom paklitakselu kod platina-rezistentnog recidiva produžuje se preživljenje bez progresije bolesti i ukupno preživljenje (76). Novost u liječenju navedenog recidiva predstavlja vintafolid, konjugat folne kiseline i vinblastina. Njegova meta su stanice seroznog karcinoma jajnika koje na staničnoj membrani imaju izražene folatne receptore. Kombinacija vintafolida i PLD predstavlja spoj ciljane i citostatske terapije koja je po prvi puta u ovoj skupini bolesnica produžila PFS za 4 mjeseca (HR=0.38,  $P=0.013$ ) (77).

## **1.9. PRAĆENJE BOLESNICA S KARCINOMOM JAJNIKA**

Program praćenja za bolesnice oboljele od karcinoma jajnika temelji se na pojavnosti povrata bolesti, vremenu i lokalizaciji javljanja istog, terapijskim opcijama i odgovoru na provedeno liječenje.

Još uvijek ne postoji prospektivna analiza s dokazima razine I o optimalnom programu praćenja nakon primarnog liječenja bolesnica s karcinomom jajnika, kao ni potvrda o dobiti u preživljenju za niz ponuđenih programa praćenja. Sadašnje preporuke temelje se na nizu retrospektivnih studija prema kojima su anamneza i klinički pregled, uključujući ginekološki pregled, najvažniji dijagnostički postupci. Radiološke i laboratorijske pretrage se koriste kod sumnje na povrat bolesti.

Program praćenja bolesnica s karcinomom jajnika teži individualizaciji i personalizaciji, odnosno trebao bi biti prilagođen procijenjenom riziku povrata bolesti nakon primarne terapije te učinkovitosti terapije povrata bolesti za svaku pojedinu bolesnicu (Tablica 2) (78).

<b>Tablica 2</b> Shema praćenja bolesnica s karcinomom jajnika	
I i II godina praćenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svaka 2-4 mjeseca anamneza i klinički pregled (uključujući ginekološki pregled)</li> <li>• Mjerenje CA 125 je izborno, kod svakog pregleda ako je inicijalno bio povišen</li> <li>• Laboratorijske pretrage (KKS, DKS i biokemijske pretrage krvi) u slučaju kliničke indikacije</li> <li>• Radiološke pretrage (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/abdomena i zdjelice, MRI ili PET) u slučaju kliničke indikacije</li> </ul>
III godina praćenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svakih 4-6 mjeseci anamneza i klinički pregled (uključujući ginekološki pregled)</li> <li>• Mjerenje CA 125 je izborno, kod svakog pregleda ako je inicijalno bio povišen</li> <li>• Laboratorijske pretrage (KKS, DKS i biokemijske pretrage krvi) u slučaju kliničke indikacije</li> <li>• Radiološke pretrage (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/abdomena i zdjelice, MRI ili PET) u slučaju kliničke indikacije</li> </ul>
IV i V godina praćenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Svakih 6 mjeseci anamneza i klinički pregled (uključujući ginekološki pregled)</li> <li>• Mjerenje CA 125 je izborno, kod svakog pregleda ako je inicijalno bio povišen</li> <li>• Laboratorijske pretrage (KKS, DKS i biokemijske pretrage krvi) u slučaju kliničke indikacije</li> <li>• Radiološke pretrage (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/abdomena i zdjelice, MRI ili PET) u slučaju kliničke indikacije</li> </ul>
Nakon V godine praćenja	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Godišnje anamneza i klinički pregled (uključujući ginekološki pregled)</li> <li>• Mjerenje CA 125 je izborno, kod svakog pregleda ako je inicijalno bio povišen</li> <li>• Laboratorijske pretrage (KKS, DKS i biokemijske pretrage krvi) u slučaju kliničke indikacije</li> <li>• Radiološke pretrage (RTG torakalnih organa, MSCT torakalnih organa/abdomena i zdjelice, MRI ili PET) u slučaju kliničke indikacije</li> </ul>

## **1.10. KEMOREZISTENCIJA NA SPOJEVE PLATINE**

Rezistencija na kemoterapiju predstavlja glavni razlog neuspjeha liječenja bilo da se javi tijekom prvolinijske kemoterapije (primarna rezistencija) ili nakon kraćeg ili dužeg razdoblja od odgovora na istu (sekundarna rezistencija). Kod bolesnica s karcinomom jajnika fenomen kemorezistencije se odnosi prvenstveno na preparate platine – cisplatin i karboplatin. Iako su mehanizmi kemorezistencije složeni i isprepleteni, jako je bitno njihovo poznavanje i razumijevanje radi potencijale selekcije bolesnica u skupine platina-rezistentnih, odnosno platina-osjetljivih. Skupina platina-rezistentnih bolesnica mogla bi se poštedjeti toksične i neučinkovite kemoterapije temeljene na spojevima platine. Danas tragamo za biomarkerima kemorezistencije koji će pomoći u tom naumu. Međutim, postoje dvije otežavajuće činjenice. Prva se odnosi na kemorezistenciju kao višezročan i promijenljiv proces, a druga na činjenicu da je prvolinijska kemoterapija kombinacija dvaju lijekova koji se daju istovremeno i da je nastalu rezistenciju ponekad nemoguće isključivo prepisati jednom od njih (79).

### **1.10.1. Spojevi platine**

Cisplatin je spoj metala platine čija cis-konfiguracija ima veliku ulogu u aktivnosti molekule. U plazmi je inaktivan, ali pošto uđe u stanicu otpušta ione klora i postaje reaktivna molekula koja stvara kovalentne veze s brojnim makromolekulama (28). Poseban afinitet pokazuje prema deoksiribonukleinskoj kiselini (DNA) gdje dovodi do stvaranja unutarlančanih i međulančanih ukriženih sveza s posljedičnim konformacijskim promjenama iste. Posljedice navedenog učinka cisplatine su blokiranje replikacije i zastoj staničnog ciklusa u S-fazi, popravak oštećene DNA i oporavak, ili programirana stanična smrt (apoptoza) (80). Ostali mehanizmi cisplatinke citotoksičnosti su oštećenje mitohondrija, smanjenje aktivnosti ATPaza i poremećen stanični transport (81).

Cisplatin se unosi u organizam intravenskim putem, a izlučuje uglavnom bubrezima. Najvažnije neželjene posljedice su nefrotoksičnost, neurotoksičnost, ototoksičnost, mijelotoksičnost i visoka emetogenost. Cisplatin predstavlja jedan od najučinkovitijih i najšire primjenjivanih citostatika (5, 28).

Karboplatin je derivat cisplatina sa sličnim mehanizmom i indikacijskim područjem. Ima povoljniji toksični profil, ali nešto jače izraženu mijelosupresiju (5, 28).

### **1.10.2. Molekularni mehanizmi platinske rezistencije**

Molekularni mehanizmi rezistencije na spojeve platine se složeni, višezročni i promjenjivi.

Radi lakšeg razumijevanja podijeljeni su u 3 skupine, i još uvijek nije poznato koji je od njih klinički najvažniji (79).

#### **1. Reducirana ili otežana akumulacija lijeka u stanici**

Nastaje zbog inhibicije ulaska lijeka u stanicu, pojačanog izbacivanja lijeka iz stanice ili zbog jednog i drugog. Ulaz lijeka u stanicu ovisan je o ekstracelularnom pH, o aktivnom transportu vezanom uz bakar, o osobitostima stanične membrane te o opsegu i funkciji gena koji kontroliraju endocitozu i transmembranski transport (82). Cisplatin ulazi u stanicu pasivno difuzijom i/ili aktivnim transportom pomoću bakra. Mutacije gena koji kodira transporter ovisan o bakru (CTR1) i/ili blokada transporta pridonosi platinskoj rezistenciji (83). Izlaz cisplatina iz stanice događa se zahvaljujući članovima obitelji transportnih proteina među kojima je najvažniji P-glikoprotein. Pretjerana izraženost ovog transmembranskog proteina uzrokuje kemorezistenciju i označava lošu prognozu onkoloških bolesnika (84).

#### **2. Unutarstanična inaktivacija lijeka**

Glutation je unutarstanični tiol koji detoksicira mnoštvo staničnih toksina i citostatika, među ostalim i cisplatin. Dio intracelularnog cisplatina se konvertira u cisplatin-tiol konjugat učešćem glutacion-transferaze i u toj formi je inaktivan. Sva stanja koja gomilaju glutacion i eksprimiraju glutacion-transferazu a time i cisplatinske konjugate pridonose smanjenju udjela aktivnog staničnog cisplatina (85).

#### **3. Pojačan popravak DNA oštećenja**

DNA oštećena cisplatinom popravljiva se na razne načine: izrezivanjem nukleotida, izrezivanjem baza, popravljivanjem krivo sparenih baza i homolognom rekombinacijom (79).

Popravak DNA izrezivanjem nukleotida jest najvažniji način popravka cisplatinških oštećenja. Jedan od proteina koji prepoznaje i popravljiva cisplatinške DNA-adukte jest ERCC1 (*engl.* excision repair cross-complementation group 1). Svaka pretjerana



izraženost ERCC1 povećava sposobnost stanice na popravak ozljeda i uzrokuje neosjetljivost na cisplatin. Unatoč brojnim studijama koje su proučavale povezanost pretjerane ekspresije ili polimorfizma ERCC1 s preživljenjem i kemoosjetljivošću kod bolesnica s karcinomom jajnika, prognostička i prediktivna uloga ERCC1 za sada nije utvrđena (79, 82, 86).

Popravljači krivo sparenih baza predstavljaju složen sustav post-replikacijskog popravka DNA koji se odigrava u 3 koraka: inicijacija, ekscizija i resinteza. Inaktivacija popravljača krivo sparenih baza dovodi do mikrosatelitske nestabilnosti, a ona je temelj cisplatinске rezistencije (79, 82, 87).

Dvostruki lomovi DNA popravljaju se mehanizmom rekombinacije, i tu prednjači homologna rekombinacija koja se odigrava zahvaljujući, među ostalim, BRCA1 i BRCA2 genima. Kada su navedeni geni mutirani stanica ne popravlja dvostruke lomove DNA. Tada se potiču drugi mehanizmi popravka kao što je popravak izrezivanjem baza koji je pod kontrolom PARP sistema. Kada su i oni mutirani ili inhibirani, stanica se ne može oporaviti i ona umire. Taj slijed događanja nazivamo "sintetička letalnost" i koristimo ga kao terapijski cilj kod BRCA mutiranih tumora. Olaparib predstavlja obećavajuću ciljnu terapiju kod bolesnica s BRCA mutiranim seroznim karcinomom jajnika (79, 82, 88).

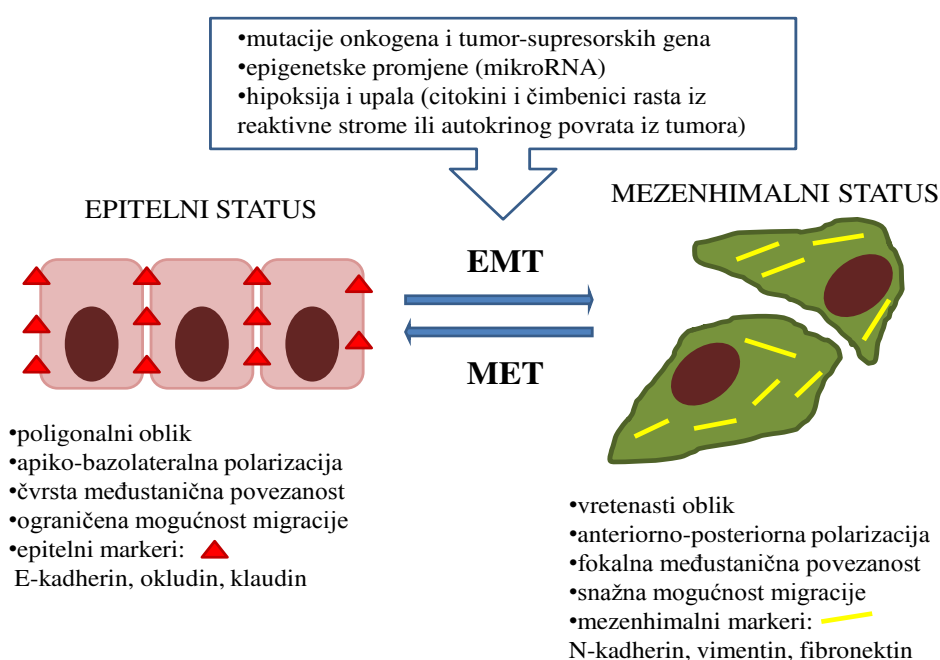
U eventualnu četvrtu skupinu spadali bi molekularni mehanizmi rezistencije koji djeluju nakon cisplatinškog oštećenja DNA, a to su čimbenici inhibicije apoptoze (89). Novi potencijalni molekularni čimbenik cisplatinске rezistencije jest epitelno-mezenhimalna preobrazba (89).

### **1.10.3. Epitelno-mezenhimalna preobrazba**

Epitelno-mezenhimalna preobrazba (EMT, *engl.* epithelial-mesenchymal transition) je proces koji ima važnu ulogu u remodeliranju tkiva tijekom embriogeneze i prilikom cijeljenja rana.

U onkologiji epitelno-mezenhimalna preobrazba podrazumijeva fenotipsku i funkcionalnu promjenu tumorskih stanica. One gube epitelne osobitosti kao što su stanična polarizacija i međusobna povezanost, i stječu mezenhimalne osobitosti od kojih je najvažnija sposobnost slobodnog kretanja i širenja. Ova promjena ne znači samo međustanično odvajanje i invaziju strome unutar primarnog tumora nego i prodor

tumorskih stanica u cirkulaciju i formiranje udaljenih presadnica. Ne iznenađuje činjenica da se u presadnici često događa obrnuti proces, mezenhimalno-epitelna preobrazba (MET, *engl.* mesenchymal-epithelial transition), budući je za staničnu proliferaciju i posljedični rast presadnice često potrebna epitelna diferencijacija (90). Epitelno-mezenhimalnu preobrazbu potiču brojni unutarstanični i vanstanični čimbenici. Od unutarstaničnih stimulatora najvažnije su mutacije onkogeni i tumor-supresorskih gena ili epigenetske promjene kao što su utjecaj mikroRNA ili metilacija genskih promotora. Hipoksija i upala, odnosno citokini i čimbenici rasta iz reaktivne strome ili autokrinog povrata iz tumora predstavljaju najvažnije vanstanične poticatelje EMT. Koliko je interakcija tumorskih i podležućih stromalnih stanica bitna, pokazuje činjenica da su promjene osobite za ovu preobrazbu najizraženije na rubovima tumora gdje je stromalna interakcija najznačajnija (87, 90-92).



Slika 1 Shematski prikaz osobitosti epitelno-mezenhimalne preobrazbe i mezenhimalno-epitelne preobrazbe

Ishod navedenih promjena jest supresija izraženosti E-kadherina na tumorskim stanicama. Po završetku preobrazbe stanice poprime vretenast izgled, odnosno morfološki nalikuju fibroblastima te izražavaju mezenhimalne biljege kao što su vimentin, fibronektin i N-kadherin (90-92).

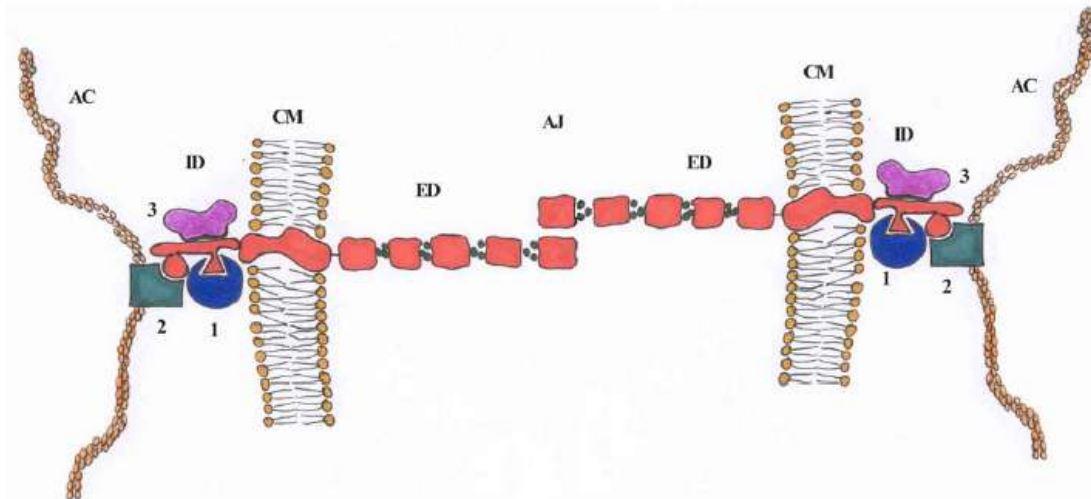
Tumorske matične stanice (CSC) su mala subpopulacija tumorskih stanica koja ima sposobnost samoobnove i formiranja staničnih osobitosti tipičnih za tumor. One su sposobne izbjeći imunološku obranu i relativno su rezistentne na radioterapiju i kemoterapiju.

EMT inducira nastanak stanica nalik tumorskim matičnim stanicama čime se objašnjava mogućnost invazije i metastaziranja tumora, odnosno nastanka rezistencije na onkološku terapiju (93). Stanice nalik matičnim tumorskim stanicama mogu se prepoznati temeljem biljega koji su osobiti za svako tumorsko sijelo. Tako stanice karcinoma dojke i gušterače imaju izražen CD44 i CD24 i ESA, planocelularni karcinomi glave i vrata i karcinom prostate CD44, tumori mozga CD113, a karcinom jajnika CD117 (94-97). Identifikacija navedene subpopulacije stanica koje nastaju tijekom preobrazbe predstavlja jednu od važnih meta u razvoju novih ciljanih terapija.

#### **1.10.3.1. E-kadherin**

E-kadherin je biljeg EMT. Riječ je o složenoj molekuli, odnosno kalcij-ovisnom transmembranskom glikoproteinu koji je izražen na površini epitelnih stanica. Sastoji se od velike ekstracelularne domene, kratkog transmembranskog segmenta i unutarstanične domene. Preko katenina je povezan s aktinom staničnog citoskeleta i predstavlja najvažniju molekulu međustanične povezanosti u epitelnom tkivu (92, 98, 99).

Humani E-kadherin gen nalazi se na 16. kromosomu i sastoji se od 16 egzona i 15 introna (98). Transkripcijski čimbenici važni za izraženost E-kadherina su brojni: cink-prstenasti protein (ZEB1, ZEB2), bHLM protein (Twist) i ostali (Snail, Slug) i svi oni su represori E-kadherina. Različiti signalni putevi kao što su TGF- $\beta$  put (*engl.* transforming growth factor  $\beta$ ), Wnt kaskade, PI3K/AKT put (*engl.* phosphatidylinositol-3-kinase/serine-threonine kinase) i mikroRNA vezani su s navedenim transkripcijskim čimbenicima (92).



Slika 2. Shematski prikaz E-kadherina (CM-stanična membrana, AJ-međustanične veze, ED-ekstralcelularna domena, ID-intracelularna domena, AC-aktin citoskeleta, 1- $\beta$ -katenin, 2- $\alpha$ -katenin, 3-p120). Prema Pećina-Šlaus. *Cancer Cell Int.* 2003;3:17

Epitelno-mezenhimalna preobrazba, odnosno izraženost E-kadherina varira među različitim tipovima karcinoma (92, 99). Zdravo tkivo jajnika nema izražen E-kadherin, a karcinom jajnika često ima izražen E-kadherin neovisno o histološkom tipu i stupnju diferencijacije. Ono što je osobito kod ovarijalnih karcinoma jest što je E-kadherin izražen i u primarnom tumoru i u presadnicama. Štoviše, izraženost E-kadherina u stanicama peritonealnog ili pleuralnog izljeva je često veća nego kod primarnog tumora što upućuje da je epitelno-mezenhimalna preobrazba kod ovih tumora djelomična (93, 99, 100). Izuzetak predstavlja i lobularni karcinom dojke, bilo primarni ili metastatski, koji nema eksprimiran E-kadherin (99).

Tijekom genetskih ili epigenetskih promjena, odnosno tijekom EMT događa se gubitak E-kadherina na tumorskim stanicama. One postaju agresivne na način da metastaziraju i ne odgovaraju na onkološku terapiju (92). Budući navedene promjene definiraju E-kadherin kao tumor-supresor, slijedila su istraživanja prognostičkog i prediktivnog utjecaja E-kadherina kod onkoloških bolesnika.

Prognostička uloga E-kadherina ispitivana je kod bolesnica s ovarijalnim karcinomima. Temeljem rezultata niza studija sažetih u Pengovoj meta-analizi, a koje se ispitivale povezanost E-kadherina s preživljenjem, E-kadherin se definirao kao snažni prognostički pokazatelj. Njegova pozitivna izraženost kod bolesnica s uznapredovalim stadijem bolesti rezultirala je dužim ukupnim preživljenjem, odnosno boljom prognozom (101).

Prediktivna uloga E-kadherina istraživana je kod različitih tumorskih sijela. Ekspresija E-kadherina, uz KRAS analizu, mogla bi se povezati s osjetljivošću na ciljanu terapiju cetuksimabom kod metastatskog kolorektalnog karcinoma. Ipak, ova spoznaja traži potvrdu u velikim i dobro dizajniranim prospektivnim studijama (102).

## **2. CILJEVI ISTRAŽIVANJA I HIPOTEZA**

### **2.1. Ciljevi**

Osnovni (primarni) ciljevi ovog retrospektivnog istraživanja su, primjenom metode imunohistokemije, na uzorcima uznapredovalih slabo diferenciranih seroznih karcinoma jajnika utvrditi imunohistokemijsku izraženost E-kadherina te pregledom osnovnih parametara učinkovitosti liječenja iz povijesti bolesti i drugih registara utvrditi:

- povezanost izraženosti E-kadherina s razinom odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine
- povezanost izraženosti E-kadherina s dužinom trajanja odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine

Sekundarni ciljevi istraživanja su prikazati:

- povezanost izraženosti E-kadherina s dužinom preživljenja do napredovanja bolesti
- povezanost izraženosti E-kadherina s dužinom ukupnog preživljenja
- povezanost izraženosti E-kadherina s kliničkim pokazateljima: dob bolesnice, klinički stadij, ostatna bolest nakon operacije i broj ordiniranih ciklusa kemoterapije

### **2.2. Hipoteza**

Očekujemo da će bolesnice s uznapredovalim slabo diferenciranim seroznim karcinomima jajnika koje imaju imunohistokemijski pozitivan E-kadherin bolje odgovoriti na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine i imati duže trajanje odgovora na istu, odnosno da će imati duže vrijeme do napredovanja bolesti i duže ukupno preživljenje.

### **3. ISPITANICE I METODE ISTRAŽIVANJA**

#### **3.1. Ispitanice**

U istraživanje je uključeno 98 bolesnica oboljelih od uznapredovalog stadija slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika koje su kirurški liječene na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split i Odjelu za ženske bolesti i porode OB Zadar u razdoblju od 28. veljače 1996. do 28. veljače 2013. godine.

Operativni materijal analiziran je na Kliničkom zavodu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split te Odjelu za patologiju, sudsku medicinu i citologiju OB Zadar i tada je postavljena dijagnoza uznapredovalog slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika.

Bolesnice uključene u studiju su imale cjelovitu medicinsku dokumentaciju iz koje se jasno vidi da su inicijalno liječene primarnom kirurškom citoredukcijom koju je slijedila kemoterapija temeljena na spojevima platine, da su praćene po smjernicama dobre kliničke prakse temeljem kojih je definiran odgovor na liječenje i trajanje istog, odnosno preživljenje do napredovanja bolesti i ukupno preživljenje. Parafinske kocke svih ispitanica bile su dostupne za provjeru histološkog tipa i stupnja diferenciranosti tumora kao i za imunohistokemijsku analizu izraženosti E-kadherina.

Iz istraživanja su isključene bolesnice koje su primale neoadjuvantnu kemoterapiju, koje su odbile predloženu kemoterapiju, koje nisu bile kvalitetno praćene, bolesnice čije parafinske kocke nisu bile dostupne kao i one kojima se naknadnom provjerom dokazala druga patohistološka dijagnoza, ali i sve one koje su nakon operacije liječene i praćene u drugim ustanovama.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju (povijesti bolesti bolesnica liječenih na Klinici za onkologiju i radioterapiju KBC Split i Odjela za onkologiju OB Zadar) prikupljeni su klinički podaci o dobi bolesnice, datumu operacije, kliničkom stadiju bolesti, primijenjenom kirurškom liječenju, ostatnoj bolesti nakon kirurškog liječenja, primijenjenom onkološkom liječenju, odgovoru na onkološko liječenje i trajanju istog, datumu pojave napredovanja bolesti i dužini razdoblja bez znakova napredovanja bolesti te kliničkom ishodu bolesti.

Klinički stadij bolesti definiran je prema standardima Međunarodne federacije za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) (37).

Ostatna bolest nakon kirurškog liječenja definirana je temeljem intraoperacijskog nalaza ginekologa-operatera te postoperativnog nalaza kompjuterizirane tomografije abdomena i zdjelice. Bolesnice su prema ostatnoj bolesti nakon primarne kirurške citoredukcije klasificirane u 3 skupine:

- optimalno resecirane (nema vidljive postoperativne ostatne bolesti)
- suboptimalno resecirane (ostatna bolest)
- nepoznati status ostatne bolesti (42-45).

Sve bolesnice su primile polikemoterapiju temeljenu na spojevima platine. Većina bolesnica, njih 87 (89%), primilo je kombinaciju paklitaksela i spojeva platine: 84 bolesnice (86%) su primile TC protokol (paklitaksel, karboplatin/cisplatin), 2 bolesnice (2%) su primile TCG protokol (cisplatin, gemcitabin i paklitaksel), 1 bolesnica (1%) je primila TEC protokol (cisplatin, epirubicin i paklitaksel). Sve ostale, 11%, su primile kemoterapiju temeljenu na spojevima platine, ali bez paklitaksela: 7 bolesnica (7%) je primilo CAP protokol (cisplatin, doksorubicin i ciklofosfamid), 2 bolesnice (2%) su primile CC protokol (cisplatin i ciklofosfamid), 1 bolesnica (1%) je primila PE protokol (cisplatin i etoposid) i 1 bolesnica (1%) je primila monokemoterapiju s cisplatinom (51-54, 57, 60).

Sve bolesnice su praćene po smjernicama dobre kliničke prakse, i to prve dvije godine svaka 2-4 mjeseca, treću godinu svaka 4-6 mjeseci, četvrtu i petu godinu svakih 6 mjeseci, a nakon 5. godine jednom godišnje (78, 103-105).

Odgovor na kemoterapiju definiran je prema RECIST 1.1 kriterijima kao:

- potpuni odgovor
- djelomični odgovor
- stabilna bolest
- napredovanje (progresija) bolesti

Potpuni odgovor (CR, *engl.* complete response) je definiran povlačenjem svih ciljnih lezija, a djelomični odgovor (PR, *engl.* partial response)  $\geq 30\%$ -tnim smanjenjem zbira dimenzija ciljnih lezija. Progresija bolesti (PD, *engl.* progression of disease) je definirana  $\geq 20\%$ -tnim povećanjem zbira dimenzija poznatih ciljnih lezija kao i pojavom jedne ili više novih lezija. Stabilna bolest (SD, *engl.* stable disease) je definirana smanjenjem zbira dimenzija ciljnih lezija za manje od 30%, odnosno povećanjem zbira dimenzija ciljnih lezija manje od 20% (106).



Objektivni odgovor na liječenje (OR, *engl.* objective response) definiran je zbirom bolesnica koje su odgovorile na kemoterapiju potpunim odgovorom (CR) i djelomičnim odgovorom (PR) (106).

Klinička dobit liječenja (CB, *engl.* clinical benefit) definirana je zbirom bolesnica koje su odgovorile na kemoterapiju potpunim odgovorom (CR), djelomičnim odgovorom (PR) i stabilnom bolesti (SD) (106).

Kemoosjetljivost na spojeve platine definirana je prema platina-slobodnom intervalu kao:

- platina-osjetljiva
- platina-rezistentna
- platina-refraktorna.

Bolesnice kojima bolest napreduje ili imaju stabilnu bolest tijekom prvolinijske kemoterapije ili pak dožive povrat bolesti unutar mjesec dana od završetka iste pripadaju skupini "platina-refrakternih" bolesnica. Bolesnice koje odgovore na kemoterapiju i razviju povrat bolesti unutar 6 mjeseci od završetka iste pripadaju skupini "platina-rezistentnih", a one koje dožive povrat bolesti nakon 6 mjeseci od završetka kemoterapije pripadaju skupini "platina-osjetljivih" bolesnica (25).

Preživljenje do napredovanja bolesti (PFS, *engl.* progression free survival) definirano je razdobljem od operacije do pojave po RECIST-u definiranih kriterija rasta postojećih ili pojave novih mjerljivih lezija, dijagnoze novog primarnog tumora ili smrti bolesnice (107).

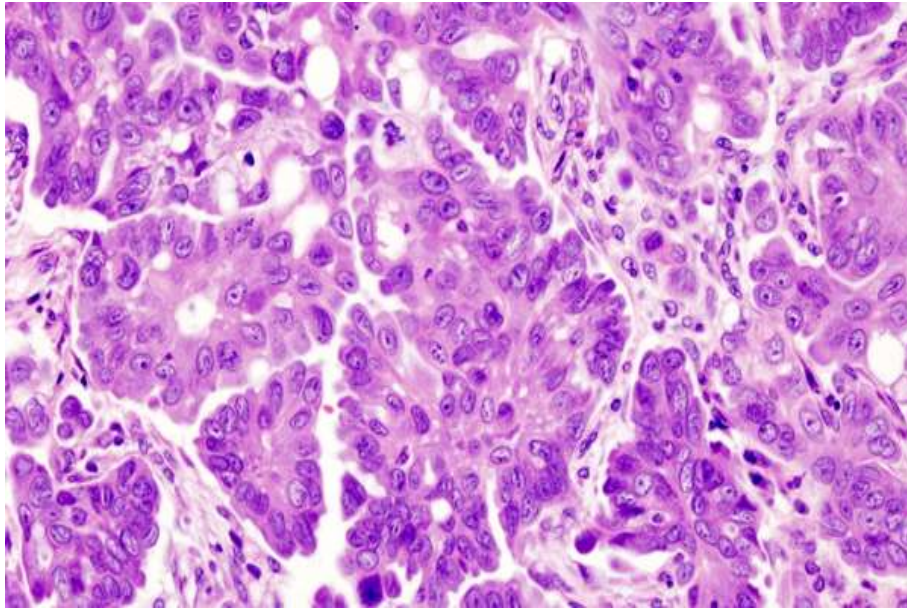
Ukupno preživljenje (OS, *engl.* overall survival) definirano je razdobljem od operacije do zadnjeg pregleda ili smrti bolesnice (107).

Bolesnice su se pratile u istraživanju do 31.01.2014.

## **3.2. Metode istraživanja**

### **3.2.1. Patohistološka analiza**

Ponovnim pregledom arhiviranih patohistoloških stakala određen je histološki tip i stupanj diferencijacije tumora prema klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije. Slika 3 prikazuje primjer seroznog karcinoma jajnika visokog gradusa koji je bio preduvjet uključenja u studiju.



**Slika 3** Serozni karcinom visokog gradusa (H&E, 400x, Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu KBC Split)

### 3.2.2. Imunohistokemijska analiza

Nakon provjere histološkog tipa i stupnja diferenciranosti tumora, reprezentativni rezovi tumorskog tkiva bojani su primjenom imunohistokemijske LSAB metode, prema standardnom protokolu, u Laboratoriju za imunohistokemiju Kliničkog zavoda za patologiju, sudsku medicinu i citologiju KBC Split.

Uzorci tumora za analizu dobiveni su 3-5 $\mu$ m rezovima arhiviranih parafinskih blokova te potom bojani standardnom metodom hemalaun-eozin i imunohistokemijski.

Za imunohistokemijsku analizu, histološki rezovi su nakon deparafiniranja i rehidracije obrađeni zagrijavanjem u mikrovalnoj peći (750 W, 110° C) u citratnom puferu. Ohlađeni rezovi ispirani su u destiliranoj vodi i PBS puferu te inkubirani s H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> radi blokiranja endogene peroksidaze. Nakon ispiranja u destiliranoj vodi i otopini PBS-a uzorci su inkubirani s primarnim protutijelom za E-kadherin (mišje, klon NCH-38, DAKO, Denmark) u razrijeđenju 1:100. Slijedilo je ispiranje s PBS-om i inkubacija sa streptavidinom. Nakon ispiranja u PBS-u preparat je inkubiran s kromogen diaminobenzidinom (DAKO) u vlažnoj komori, te je kontrastno bojan hematoksilinom, dehidriran u gradijentu alkohola, izbistren u ksilolu i prekriven kanada balzomom i pokrovnim stakalcem. U cilju točnog i reproducibilnog bojanja, korišten je normalni

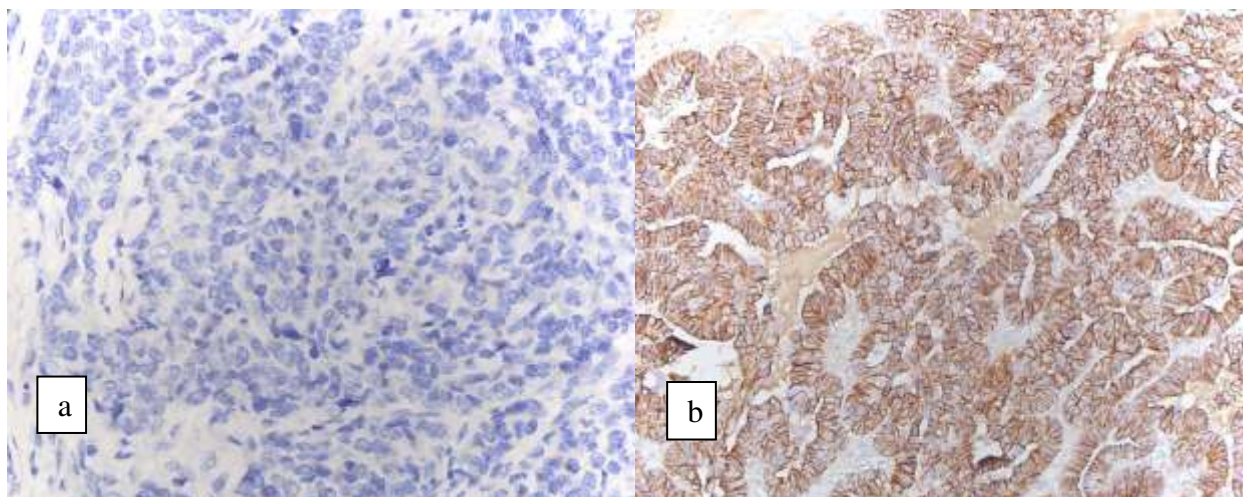
epidermis kao pozitivna kontrola jer ima jaku i homogenu ekspresiju E-kadherina na staničnoj membrani.

Rezultate su očitavali dva neovisna promatrača koji nisu poznavali kliničke podatke.

Imunohistokemijska izraženost E-kadherina je procijenjena korištenjem semikvantitativnog sustava bodovanja, u rasponu od 0, 1+, 2+ i 3+. Izraženost E-kadherina je definirana kroz slijedeće četiri skupine:

- 0: izostala membranska obojenost tumorskih stanica
- 1+: nepotpuna ili diskretna membranska obojenost tumorskih stanica
- 2+: kompletna membranska obojenost u < 10% tumorskih stanica
- 3+: kompletna membranska obojenost u  $\geq 10\%$  tumorskih stanica

Za statističke analize, u skladu s podacima iz literature, sve četiri skupine su dodatno sažete u dvije skupine: E-kadherin pozitivna skupina (skupina 3+) i E-kadherin negativna skupina (skupina 0, 1+ i 2+) (Slika 4). U svojoj meta-analizi, Peng i suradnici su definirali da je granična vrijednost pozitivnosti obojenost membrana u  $\geq 10\%$  tumorskih stanica (101). Takva granica koristila se u većini objavljenih studija (108-114).



**Slika 4** Imunoreaktivnost E-kadherina kod visokogradusnog seroznog karcinoma jajnika. a. E-kadherin negativni serozni karcinom jajnika (x400), b. E-kadherin pozitivni serozni karcinom jajnika (x400, Klinički zavod za patologiju i sudsku medicinu KBC Split)

### 3.3. Statistički postupci

Za analizu povezanosti prisutne, odnosno odsutne imunohistokemijske izraženosti E-kadherina i kliničkih parametara korišten je  $\chi^2$  test.

U analizi preživljenja prema svim varijablama korištena je Kaplan-Meierova metoda i log-rank test. Utjecaj ispitivanih varijabli na preživljenje i relativni rizik smrtnog ishoda i napredovanja bolesti analiziran je Coxovom uninominalnom i multinominalnom analizom.

Zaključivanje o statističkim hipotezama u ovom istraživanju provedeno je uz razinu značajnosti  $P \leq 0.05$  kod svih primijenjenih testova.

Pri statističkoj obradi podataka korišten je program SPSS verzija 16.0 for Windows.

## 4. REZULTATI

### 4.1. Obilježja ispitanica

U ispitivanje je uključeno 98 žena oboljelih od uznapredovalog FIGO stadija III (80 bolesnica, 82%) i FIGO stadija IV (18 bolesnica, 18%), slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika, operiranih na Klinici za ženske bolesti i porode KBC Split i Odjelu za ženske bolesti i porode OB Zadar u vremenskom razdoblju od 1996. do 2013. godine.

Nakon medijana praćenja od 27.5 mjeseci, 58 bolesnica (59%) je umrlo, a preostalih 40 bolesnica (41%) je živo. Među živim bolesnicima, 17 bolesnica (17%) je razvilo povrat bolesti i liječe se kemoterapijom, a 23 bolesnice (23%) su bez znakova povrata bolesti (Tablica 3).

Medijan dobi uključenih bolesnica bio je 58 godina (raspon 38–79 godina) (Tablica 3). Imunohistokemijska izraženost E-kadherina bila je pozitivna kod 74 bolesnice (76%) i negativna kod 24 bolesnice (24%) (Tablica 3).

Slijedeći RECIST 1.1 kriterije, 70 bolesnica (71%) imalo je potpuni odgovor na liječenje, 8 bolesnica (9%) djelomični odgovor na liječenje, 5 bolesnica (5%) stabilnu bolest, a kod 15 bolesnica (15%) bolest je progredirala na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine (Tablica 3).

Temeljem platina-slobodnog intervala kojim se definirala kemoosjetljivost, 62 bolesnice (63%) su imale kemoosjetljiv tumor, 24 bolesnice (25%) kemorezistentan tumor, a 12 bolesnica (12%) kemorefrakterni tumor. U daljnjim analizama bolesnice s kemorezistentnim i kemorefrakternim tumorima združene su u jednu zajedničku skupinu kemorezistentnih tumora (Tablica 3).

Medijan preživljenja do progresije bolesti bio je 16 mjeseci (raspon 4-142 mjeseca), a medijan ukupnog preživljenja bio je 31 mjesec (raspon 7-142 mjeseca) (Tablica 3).

**Tablica 3** Prikaz broja (%) žena oboljelih od uznapredovalog seroznog karcinoma jajnika prema kvalitativnim varijablama i medijana (min-max) kvantitativne varijable, ukupno i u odnosu na status bolesti na kraju praćenja

		N(%)			
		Status bolesti na kraju praćenja			
		Ukupno (N=98)	Mrtve (N=58)	Žive s povratom bolesti (N=17)	Žive bez povrata bolesti (N=23)
Dob		58(38-79)	56,5(38-75)	62(40-79)	58(38-77)
PFS		16(4-142)	12,5(4-109)	17(5-47)	26(12-142)
OS		31(7-142)	30(7-110)	26(17-111)	36(12-142)
Dob	≤58	52(53)	32(55)	6(35)	14(61)
	>58	46(47)	26(45)	11(65)	9(39)
FIGO stadij	IIIB	2(2)	1(2)	0	1(4)
	IIIC	78(80)	43(74)	15(88)	20(87)
	IV	18(18)	14(24)	2(12)	2(9)
Kirurško liječenje	Optimalno	15(15)	6(11)	3(18)	6(27)
	Suboptimalno	78(80)	48(89)	14(82)	16(73)
	Nepoznato	5(5)			
Broj kemoterapijskih ciklusa	≤6	66(67)	34(59)	12(71)	20(87)
	>6	32(33)	24(41)	5(29)	3(13)
Odgovor na kemoterapiju	CR	70(71)	33(57)	14(82)	23(100)
	PR	8(9)	7(12)	1(6)	0
	SD	5(5)	5(9)	0	0
	PD	15(15)	13(22)	2(12)	0
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljivi	62(63)	25(43)	14(82)	23(100)
	Rezistentni	24(25)	21(36)	3(18)	0
	Refrakterni	12(12)	12(21)	0	0
E-kadherin	Pozitivan	74(76)	37(64)	14(82)	23(100)
	Negativan	24(24)	21(36)	3(18)	0

*N* broj, *PFS* preživljenje do progresije bolesti, *OS* ukupno preživljenje, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti

## 4.2. Analize odgovora na kemoterapiju i kemoosjetljivosti

Rezultati povezanosti imunohistokemijske izraženosti E-kadherina i razine odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine, odnosno kemoosjetljivosti na spojeve platine kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog karcinoma jajnika prikazani su u Tablici 4.

Nije dokazana statistički značajna povezanost između izraženosti E-kadherina i kliničkih parametara kao što su dob bolesnice ( $\leq 58$  vs  $>58$ ) ( $P=0.729$ ), FIGO stadij bolesti (III vs IV) ( $P=0.720$ ), radikalnosti kirurške terapije (optimalno vs suboptimalno) ( $P=0.091$ ) i broja ciklusa kemoterapije ( $\leq 6$  vs  $> 6$ ) ( $P=0.675$ ) (Tablica 4).

Odgovor na kemoterapiju izražavali smo kroz objektivni odgovor na liječenje odnosno kliničku dobit liječenja.

U skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina za 1.8 puta je više ispitanica s objektivnim odgovorom na kemoterapiju nego u skupini s negativnom izraženošću E-kadherina. U skupini s negativnom izraženošću E-kadherina za 4.5 puta je više bolesnica koje su na kemoterapiju odgovorile sa stabilnom bolesti i napredovanjem iste nego u skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina ( $\chi^2=17.1$ ;  $P<0.001$ ).

U skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina za 1.76 puta je više ispitanica s kliničkom dobiti od kemoterapije nego u skupini s negativnom izraženošću E-kadherina. U skupini s negativnom izraženošću E-kadherina za 9 puta je više bolesnica koje su progredirale na kemoterapiju nego u skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina ( $\chi^2=22.8$ ;  $P<0.001$ ).

Kemoosjetljivost na preparate platine definirali smo kroz osjetljivost i rezistentnost. U skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina za 3.4 puta je više bolesnica s kemoosjetljivom bolešću nego u skupini s negativnom izraženošću E-kadherina. U skupini s negativnom izraženošću E-kadherina 9.2 puta je više bolesnica s kemorezistentnom bolešću nego u skupini s pozitivnom izraženošću E-kadherina ( $\chi^2=24.6$ ;  $P<0.001$ ).

Zaključak jest da je pozitivna izraženost E-kadherina bila statistički značajno povezana s boljim odgovorom na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine izraženu kroz objektivni odgovor, odnosno kliničku dobit liječenja ( $\chi^2_1=17.1$ ,  $\chi^2_2=22.8$ ;  $P<0.001$ ) i s kemoosjetljivošću na istu ( $\chi^2=24.6$ ;  $P<0.001$ ) (Tablica 4).

**Tablica 4** Prikaz povezanosti izraženosti E-kadherina (pozitivan vs negativan) i kliničkih varijabli kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N(%)		E-kadherin		<i>P</i>
				Ukupno	Pozitivan	
Dob	≤ 58	52(53)	40(54)	12(50)	0.729	
	> 58	46(47)	34(46)	12(50)		
FIGO stadij	III	80(82)	61(83)	19(79)	0.720	
	IV	18(18)	13(17)	5(21)		
Kirurško liječenje	Optimalno	15(15)	14(20)	1(5)	0.091	
	Suboptimalno	78(80)	57(80)	21(95)		
Broj kemoterapijskih ciklusa	≤ 6	66(67)	49(66)	17(71)	0.675	
	> 6	32(33)	25(34)	7(29)		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)	78(80)	66(89)	12(50)	<0.001	
	SD+PD	20(20)	8(11)	12(50)		
Odgovor na kemoterapiju 2	CR+PR+SD(CB)	83(85)	70(94)	13(54)	<0.001	
	PD	15(15)	4(6)	11(46)		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv	62(63)	57(77)	5(21)	<0.001	
	Rezistentan	36 (37)	17(23)	19(79)		

*N* broj,  $\chi^2$  hi kvadrat, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *OR* objektivni odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti, *CB* klinička dobit liječenja



### 4.3. Analize preživljenja

Analiza preživljenja Log rank testom za preživljenje do progresije bolesti (PFS) prema ispitivanim pokazateljima prikazana je u Tablici 5.

**Tablica 5** Analiza preživljenja Log rank testom za preživljenje do progresije bolesti (PFS) prema ispitivanim pokazateljima kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N	Median (SE)(95%CI) (mjeseci)	Log rank	P
Dob	≤58	52	17(2)(13-21)	0.714	0.398
	>58	46	9(1)(6-12)		
FIGO stadij	III	80	20(2)(16-24)	8.4	0.004
	IV	18	10(2)(6-14)		
Kirurško liječenje	Optimalno	15	21(2)(18-24)	2.4	0.122
	Suboptimalno	78	16(1)(14-18)		
Broj ciklusa kemoterapije	≤ 6	66	18(2)(15-21)	1.1	0.303
	> 6	32	16(2)(12-20)		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)	78	21(2)(16-26)	88	<0.001
	SD+PD	20	7(1)(6-8)		
Odgovor na kemoterapiju 2	CR+PR+SD(CB)	83	21(3)(16-26)	68	<0.001
	PD	15	6(1)(4-8)		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv	62	26(2)(22-29)	11	<0.001
	Rezistentan	36	9(1)(7.5-10)		
E-kadherin	Pozitivan	74	24(8)(16-30)	37	<0.001
	Negativan	24	9(1.5)(6-12)		

*N* broj, *SE* standardna greška, *CI* confidence interval, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *OR* objektivni odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti, *CB* klinička dobit liječenja

Nije dokazano da su dob bolesnica ( $\leq 58$  vs  $> 58$ ) ( $P=0.398$ ), radikalnost kirurškog liječenja (optimalno vs suboptimalno) ( $P<0.122$ ) i broj ciklusa kemoterapije ( $\leq 6$  vs  $> 6$ ) ( $P=0.303$ ) statistički značajno povezani s preživljenjem do progresije bolesti (Tablica 5).

Statistički značajna povezanost uočena je između preživljenja do progresije bolesti i FIGO stadija bolesti (III vs IV) ( $P = 0.004$ ), objektivnog odgovora na kemoterapiju (CR+PR vs SD+PD) ( $P < 0.001$ ), kliničke dobiti liječenja (CR+PR+SD vs PD) ( $P < 0.001$ ), osjetljivosti na spojeve platine (osjetljiv vs rezistentan) ( $P < 0.001$ ) i izraženost E-kadherina (pozitivna vs negativna) ( $P < 0.001$ ) (Tablica 5).

Bolesnice s FIGO III stadijem imale su medijan PFS 2 puta duži nego bolesnice s FIGO IV stadijem (LR=8.4,  $P < 0.004$ ) (Tablica 5).

Bolesnice s objektivnim odgovorom na liječenje imale su medijan PFS 3 puta duži nego skupina bolesnica koja je na kemoterapiju odgovorila stabilnom bolesti, odnosno progresijom bolesti (LR=88,  $P < 0.001$ ), a bolesnice s kliničkom dobiti liječenja imale se medijan PFS 3.5 puta duži nego bolesnice koje su progredirale na kemoterapiju (LR=68,  $P < 0.001$ ) (Tablica 5).

Kemosjetljive bolesnice imale su 2.9 puta duži medijan PFS nego kemorezistentne bolesnice (LR= 11,  $P < 0.001$ ) (Tablica 5).

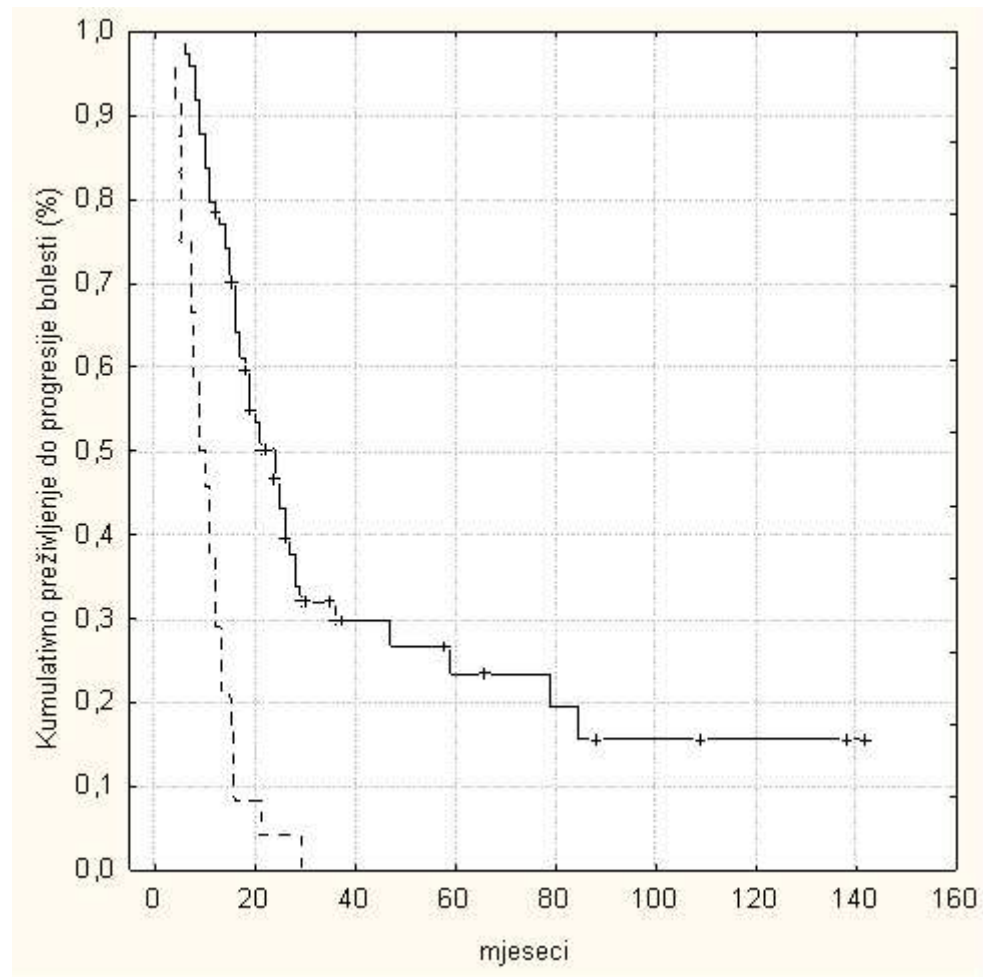
Medijan PFS je bio 27 puta duži u skupini bolesnica s pozitivnom izraženošću E-kadherina nego u skupini s negativnom izraženošću E-kadherina (LR=37,  $P < 0.001$ ) (Tablica 5).

Coxova regresijska uninominalna analiza preživljenja do progresije bolesti (PFS) je pokazala statistički značajnu povezanost PFS s FIGO stadijem bolesti (III vs IV) ( $P=0.006$ ), objektivnim odgovorom na liječenje (CR+PR vs SD+PD) ( $P<0.001$ ), kliničkom dobiti liječenja (CR+PR+SD vs PD) ( $P<0.001$ ), osjetljivošću na spojeve platine (osjetljiv vs rezistentan) ( $P<0.001$ ) i s izraženošću E-kadherina (pozitivna vs negativna) ( $P<0.001$ ) (Tablica 6; Slika 5).

**Tablica 6** Coxova regresijska uninominalna analiza dobi bolesnica, FIGO stadija bolesti, radikaliteta kirurškog liječenja, broja kemoterapijskih ciklusa, objektivnog odgovora na liječenje, kliničke dobiti liječenja, kemoosjetljivosti i izraženosti E-kadherina s preživljenjem do progresije bolesti kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika.

		N	HR(95%CI)	P
Dob	≤ 58*	52	1.21(0.77-1.8)	0.408
	> 58	46		
FIGO stadij	III*	80	2.21(1.3-3.9)	0.006
	IV	18		
Kirurško liječenje	Optimalno	15	1.7(0.85-3.4)	0.134
	Suboptimalno	78		
Broj ciklusa kemoterapije	≤ 6	66	1.3(0.8-2.0)	0.314
	> 6*	32		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)*	78	11.6(6.2-22)	<0.001
	SD+PD	20		
Odgovor na kemoterapiju 2	CR+PR+SD(CB)*	83	9.3(4.9-17.7)	<0.001
	PD	15		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv*	62	19.5(9.7-38.9)	<0.001
	Rezistentan	36		
E-kadherin	Pozitivan*	74	4.3(2.5-7)	<0.001
	Negativan	24		

\* referalna razina, N broj, HR odnos rizika, CI confidence interval, CR potpuni odgovor na liječenje, PR djelomični odgovor na liječenje, OR objektivni odgovor na liječenje, SD stabilna bolest, PD progresija bolesti, CB klinička dobit liječenja



**Slika 5** Preživljenje do progresije bolesti i izraženost E-kadherina kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika. Puna linija predstavlja PFS bolesnica s pozitivnom izraženošću E-kadherina (N=74). Isprekidana linija predstavlja PFS bolesnica s negativnom izraženošću E-kadherina (N=24). Bolesnice s pozitivnom izraženošću E-kadherina imale su medijan PFS 24 mjeseca, a bolesnice s negativnom izraženošću E-kadherina imale su medijan PFS 9 mjeseci ( $P<0.001$ ).

Coxova multinominalna regresijska analiza PFS je potvrdila da je veći broj ciklusa (>6) i osjetljivost na spojeve platine povezana sa dužim PFS. Objektivni odgovor na liječenje je pokazao 93%-tnu, graničnu statistički značajnu povezanost s PFS ( $P=0.066$ ). Nasuprot tome, klinička dobit liječenja nije pokazala statistički značajnu povezanost s PFS ( $P=0.235$ ) (Tablica 7).

**Tablica 7** Multinominalna analiza dobi bolesnica, FIGO stadija bolesti, radikaliteta kirurškog liječenja, broja ciklusa kemoterapije, objektivnog odgovora na liječenje, osjetljivosti na spojeve platine i izraženosti E-kadherina na preživljenje do progresije bolesti kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N	HR(95%CI)	P
Dob	≤ 58*	52	1.0(0.6-1.7)	0.907
	> 58	46		
FIGO stadij	III*	80	0.83(0.4-1.8)	0.633
	IV	18		
Kirurško liječenje	Optimalno	15	1.4(0.6-3.0)	0.405
	Suboptimalno	78		
Broj kemoterapijskih ciklusa	≤ 6	66	1.9(1.1-3.5)	0.029
	> 6*	32		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+P (OR)*	78	2.3(0.95-5.4)	0.066
	SD+PD	20		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv*	62	17.5(7-44)	<0.001
	Rezistentan	36		
E-kadherin	Pozitivan*	74	1.35(0.7-2.7)	0.4
	Negativan	24		

\* referalna razina, N broj, HR odnos rizika, CI confidence interval, CR potpuni odgovor na liječenje, PR djelomični odgovor na liječenje, OR objektivni odgovor na liječenje, SD stabilna bolest, PD progresija bolesti

Analiza preživljenja Log rank testom za ukupno preživljenje (OS) prema ispitivanim pokazateljima prikazana je u Tablici 8.

**Tablica 8** Analiza preživljenja Log rank testom za ukupno preživljenje (OS) prema ispitivanim pokazateljima kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N	Medijan (SE)(95%CI) (mjeseci)	Log rank	P
Dob	≤ 58	52	47(10)(27-67)	0.21	0.645
	> 58	46	42(8)(27-57)		
FIGO stadij	III	80	19(4)(11-27)	7.8	0.005
	IV	18	55(6)(42-68)		
Kirurško liječenje	Optimalno	15	72(15)(43-101)	4.1	0.043
	Suboptimalno	78	42(5)(32-52)		
Broj ciklusa kemoterapije	≤ 6	66	49(11)(26-72)	1.25	0.264
	> 6	32	38(12)(15-61)		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)	78	60(7)(47-73)	67.6	<0.001
	SD+PD	20	17(3)(12-22)		
Odgovor na kemoterapiju 2	CR+PR+SD(CB)	83	56(7)(43-69)	62	<0.001
	PD	15	13(2)(9-17)		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv	62	72(14)(45-99)	71	<0.001
	Rezistentan	36	21(2)(18-24)		
E-kadherin	Pozitivan	74	61(5)(52-70)	35.6	<0.001
	Negativan	24	22(2)(19-25)		

*N* broj, *SE* standardna greška, *CI* confidence interval, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *OR* objektivni odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti, *CB* klinička dobit liječenja

Nije dokazano da su dob bolesnica (≤ 58 vs > 58) ( $P = 0.645$ ) i broj ciklusa kemoterapije (≤ 6 vs > 6) ( $P = 0.264$ ) statistički značajno povezani s ukupnim preživljenjem (Tablica 8).

Statistički značajna povezanost uočena je između ukupnog preživljenja i FIGO stadija bolesti (III vs IV) ( $P=0.005$ ), radikalnosti kirurškog liječenja (optimalno vs suboptimalno) ( $P=0.043$ ), objektivnog odgovora na kemoterapiju (CR+PR vs SD+PD)

( $P < 0.001$ ), kliničke dobiti liječenja (CR+PR+SD vs PD) ( $P < 0.001$ ), osjetljivosti na spojeve platine (osjetljiv vs rezistentan) ( $P < 0.001$ ) i izraženost E-kadherina (pozitivna vs negativna) ( $P < 0.001$ ) (Tablica 8).

Bolesnice s FIGO III stadijem bolesti imale su medijan OS 2.9 puta duži nego bolesnice s FIGO IV stadijem (LR=7.8,  $P=0.005$ ) (Tablica 8).

Optimalno resecirane bolesnice imale su medijan ukupnog preživljenja 1.7 puta duži od bolesnica suboptimalno reseciranih (LR=4.1,  $P=0.043$ ) (Tablica 8).

Bolesnice s objektivnim odgovorom imale su medijan OS 3.8 puta duži nego skupina bolesnica koja je na kemoterapiju odgovorila stabilnom bolesti, odnosno progresijom bolesti (LR=67.6,  $P < 0.001$ ), a bolesnice s kliničkom dobiti liječenja imale su medijan OS 4.3 puta duži nego bolesnice koje su progredirale na kemoterapiju (LR=62,  $P < 0.001$ ) (Tablica 8).

Kemoosjetljive bolesnice imale su 3.4 puta duži medijan OS nego kemorezistentne bolesnice (LR= 71,  $P < 0.001$ ) (Tablica 8).

Medijan OS je bio 2.8 puta duži u skupini bolesnica s pozitivnom izraženošću E-kadherina nego u skupini s negativnom izraženošću E-kadherina (LR=35.6,  $P < 0.001$ ) (Tablica 8).

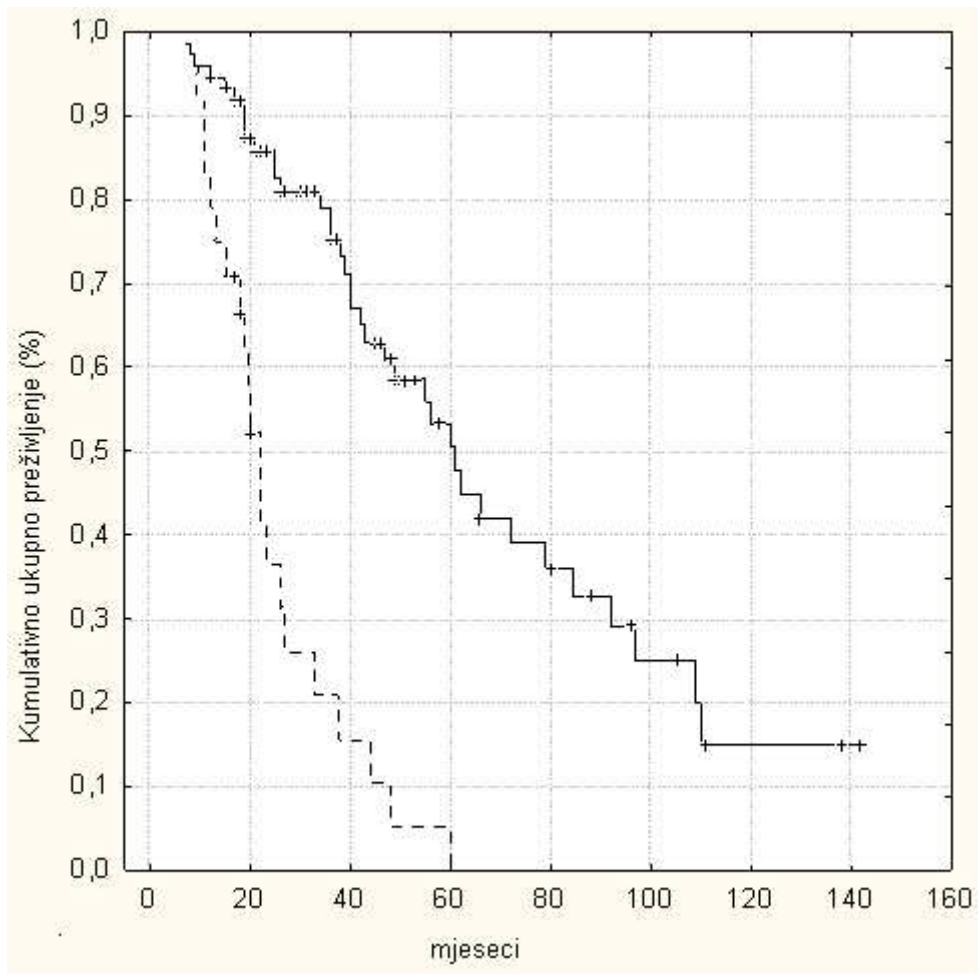
Uninominalna analiza ukupnog preživljenja (OS) pokazala je statistički značajnu povezanost ukupnog preživljenja s FIGO stadijem bolesti (III vs IV) ( $P=0.007$ ), s objektivnim odgovorom na liječenje (CR+PR vs SD+PD) ( $P<0.001$ ), s kliničkom dobiti liječenja (CR+PR+SD vs PD) ( $P<0.001$ ), s osjetljivošću na spojeve platine (osjetljiv vs rezistentan) ( $P<0.001$ ) i s izraženošću E-kadherina (pozitivna vs negativna) ( $P<0.001$ ) (Tablica 9; Slika 6).

**Tablica 9** Uninominalna analiza dobi bolesnika, FIGO stadija bolesti, radikaliteta kirurškog liječenja, broja ciklusa kemoterapije, objektivnog odgovora na liječenje, kliničke dobiti liječenja, osjetljivosti na spojeve platine i izraženosti E-kadherina s ukupnim preživljenjem kod 98 bolesnika s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N	HR(95%CI)	P
Dob	≤58*	52	1.13(0.67-1.9)	0.647
	>58	46		
FIGO stadij	III*	80	2.3(1.3-4.3)	0.007
	IV	18		
Kirurško liječenje	Optimalno*	15	2.34(0.99-5.5)	0.051
	Suboptimalno	78		
Broj kemoterapijskih ciklusa	≤6	66	1.35(0.79-2.3)	0.269
	>6*	32		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)*	78	11.2(5.5-22.6)	<0.001
	SD+PD	20		
Odgovor na kemoterapiju 2	CR+PR+SD(CB)*	83	12(5.5-26)	<0.001
	PD	15		
Osjetljivost na kemoterapiju	Osjetljiv*	62	11.9(5.9-24)	<0.001
	Rezistentan	36		
E-kadherin	Pozitivan*	74	5.1(2.8-9.3)	<0.001
	Negativan	24		

\* referalna razina, *N* broj, *HR* odnos rizika, *CI* confidence interval, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *OR* objektivni odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti, *CB* klinička dobit liječenja





**Slika 6** Ukupno preživljenje i izraženost E-kadherina kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika. Puna linija predstavlja OS kod bolesnica s pozitivnom izraženošću E-kadherina (N=74). Isprekidana linija predstavlja OS bolesnica s negativnom izraženošću E-kadherina (N=24). Bolesnice s pozitivnom izraženošću E-kadherina imaju medijan OS 61 mjesec, a bolesnice s negativnom izraženošću E-kadherina imaju medijan OS 22 mjeseca ( $P<0.001$ ).

Coxova multinominalna analiza ukupnog preživljenja je potvrdila da je pozitivna izraženost E-kadherina statistički značajno povezana s dužim ukupnim preživljenjem ( $P=0.01$ ) (Tablica 10).

**Tablica 10** Multinominalna analiza dobi bolesnica, FIGO stadija bolesti, radikaliteta kirurškog liječenja, broja ciklusa kemoterapije, objektivnog odgovora na liječenje, osjetljivosti na spojeve platine i izraženosti E-kadherina na ukupno preživljenje kod 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika

		N	HR(95%CI)	P
Dob	≤ 58*	52	1.11(0.62-2.0)	0.718
	> 58	46		
FIGO stadij	III*	80	1.62(0.79-3.3)	0.190
	IV	18		
Kirurško liječenje	Optimalno*	15	1.35(0.53-3.5)	0.525
	Suboptimalno	78		
Broj ciklusa kemoterapije	≤ 6	66	0.72(0.38-1.4)	0.317
	> 6*	32		
Odgovor na kemoterapiju 1	CR+PR(OR)*	78	1.8(0.73-4.3)	0.209
	SD+PD	20		
Osjetljivost na spojeve platine	Osjetljiv*	62	9.3(3.7-23)	<0.001
	Rezistentan	36		
E-kadherin	Pozitivan*	74	2.7(1.3-5.9)	0.01
	Negativan	24		

\* referalna razina, *N* broj, *HR* odnos rizika, *CI* confidence interval, *CR* potpuni odgovor na liječenje, *PR* djelomični odgovor na liječenje, *OR* objektivni odgovor na liječenje, *SD* stabilna bolest, *PD* progresija bolesti

## 5. RASPRAVA

Rak jajnika predstavlja vodeći uzrok smrtnosti među ginekološkim tumorima u razvijenim zemljama svijeta (1, 2). Simptomi ove bolesti su nespecifični i javljaju se relativno kasno. Unatoč razvoju slikovnih dijagnostičkih metoda i kirurških tehnika bolest se uglavnom dijagnosticira u uznapredovalom stadiju pa se posljedično kasni s pravovremenim liječenjem (4, 5). To su neki od razloga zašto je ukupno petogodišnje preživljenje oboljelih od karcinoma jajnika oko 45% (1, 4, 5).

Standardni pristup u liječenju novodijagnosticiranih bolesnica sastoji se od optimalne primarne citoredukcije i kemoterapije koja je temeljena na spojevima platine, odnosno paklitaksel/karboplatin protokolu (54, 115). Unatoč nastojanju da se drugačijim načinima aplikacije navedene kemoterapije produži ukupno preživljenje, ono se nije značajno promijenilo od uvođenja paklitaksela (52). Nažalost, još uvijek nismo svjedoci značajnijeg napretka u liječenju, odnosno selekciji pacijenata za optimalnu terapiju. Poradi navedenog, postoji potreba za usavršavanjem postojeće kemoterapije, odnosno za razvojem i primjenom ciljane sistemne terapije kao i za definiranjem prediktivnih pokazatelja koji će olakšati odabir bolesnica za liječenje. Svjedoci smo naglog i širokog razvoja prediktivnih eseja u liječenju karcinoma dojke i pluća (Mamma print, Oncotype DX, ALK i EGFR ispitivanja) koji su preduvjet za primjenu personalizirane i individualizirane terapije (116-119). Slične promjene nužne su i kod raka jajnika.

Spojevi platine su temeljni lijekovi kod karcinoma jajnika i čine sastavni dio zlatnog standarda prvolinijske kemoterapije (54, 55). Iako je odgovor na prvolinijsku kemoterapiju visok, 20% bolesnica ne odgovori na nju, a većina onih koje odgovore razviju povrat bolesti u medijanu od 11 do 28 mjeseci (25, 51-62). Lošu prognozu imaju bolesnice koje progrediraju tijekom terapije ili unutar 6 mjeseci od završetka liječenja. Ako se povrat bolesti dogodi nakon 6, odnosno 12 mjeseci od zadnjeg ciklusa kemoterapije bolesnice su kemoosjetljive i imaju veliku vjerojatnost da ponovno odgovore na spojeve platine (25).

Rezistencija na kemoterapiju uzrokuje izostanak odgovora na liječenje i doprinosi visokoj smrtnosti. Poznavanje molekularnih mehanizama kemootpornosti od temeljne je važnosti u rješavanju ovog problema (120). Brojne predkliničke i kliničke studije svjedoče o važnosti epitelno-mezenhimalne preobrazbe u karcinogenezi, invaziji i metastaziranju tumora, ali i razvoju otpornosti na kemoterapiju i radioterapiju (121).

Stoga bi blokada ove preobrazbe kod bolesnica s rakom jajnika mogla predstavljati važnu metu novih terapija (122).

Epitelno-mezenhimalna preobrazba je složen slijed događanja važan u embriogenezi i cijeljenju rana. U onkologiji podrazumijeva fenotipske i funkcionalne promjene tumorskih stanica. One gube epitelne osobitosti kao što su stanična polarizacija i međusobna povezanost, i stječu mezenhimalne osobitosti. Fenotipske promjene očituju se vretenastim izgledom i pojavom mezenhimalnih biljega (90). Lokalna invazija, metastaziranje i rezistencija na onkološku terapiju predstavljaju najvažnije funkcionalne promjene, a tumače se činjenicom da tijekom EMT nastaje populacija tumorskih stanica nalik tumorskim matičnim stanicama koje su osobite po tome što imaju sposobnost samoobnavljanja i otpornosti na imunološki sustav i onkološku terapiju. Takve stanice imaju razvijene mehanizme kemorezistencije: ne dopuštaju ulazak lijekova u stanicu, imaju razrađene i funkcionalne mehanizme popravka oštećene DNA te sposobnost izmicanja apoptozi (90, 93-97).

Tijekom EMT tumorske stanice gube E-kadherin (90, 92). To je složeni glikoprotein koji je bitan u međustaničnoj povezanosti u epitelnom tkivu (90, 92, 98). Stanice bez izraženosti E-kadherina su agresivne i sklone metastaziranju i razvoju rezistencije na kemoterapiju (92, 98, 99, 123).

Proces EMT je osobit kod karcinoma jajnika. E-kadherin je izražen na površini stanica primarnog tumora i na površini stanica metastaze. Štoviše, izraženost E-kadherina u stanicama peritonealnog i pleuralnog izljeva je veća nego kod primarnog tumora što ukazuje da je preobrazba kod ovih tumora djelomična (93, 99, 100).

Temeljem svega navedenog, slijedilo je istraživanje utjecaja ove preobrazbe preko izraženosti E-kadherina na odgovor na kemoterapiju i trajanje istog kod bolesnica s karcinomom jajnika.

U ovoj retrospektivnoj studiji, pozitivna izraženost E-kadherina bila je statistički značajno povezana s boljim odgovorom na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine ( $P < 0.001$ ) i s kemoosjetljivošću na preparate platine ( $P < 0.001$ ) u bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika. Pregledom dostupne medicinske literature i prema našim spoznajama, ovo je prvi rad koji je istraživao povezanost između E-kadherina i učinkovitosti prvolinijske kemoterapije temeljene na spojevima platine kod prethodno navedene skupine bolesnica. Specifičnost istraživanja leži u tome što je naša populacija bolesnica bila selektirana, odnosno sastojala se samo od uznapredovalog stadija (FIGO III i IV), slabo

diferenciranog (gradus III) seroznog karcinoma jajnika, što nije bio slučaj u dosadašnjim istraživanjima na ovom području.

Boldar i suradnici su ove godine objavili rezultate rada u kojem je istraživana uloga  $\beta$ -katenina i E-kadherina kao mogućih prediktivnih i prognostičkih čimbenika kod karcinoma jajnika.  $\beta$ -katenin je jedna od važnih karika EMT i s E-kadherinom sudjeluje u formiranju i održavanju stanične adhezije. Istraživana je povezanost imunohistokemijske izraženosti  $\beta$ -katenina i odgovora na kemoterapiju temeljenu na spojevima platine kod 42 bolesnice s uznapredovalim karcinomom jajnika. Studiji se može prigovoriti poradi malog i neselektiranog uzorka, odnosno uključeni su svi histološki tipovi karcinoma jajnika koji uz različite morfološke i kliničke osobitosti imaju i različit odgovor na kemoterapiju. Iako je analiza pokazala da bolesnice s objektivnim odgovorom na kemoterapiju imaju smanjenu ekspresiju  $\beta$ -katenina, zbog malog i nehomogenog uzorka rezultati istraživanja su upitni (114).

Prediktivna uloga E-kadherina ispitivana je u bolesnika s različitim vrstama tumora (102, 124-130). Pozitivna korelacija između izraženosti E-kadherina i odgovora na kemoterapiju potvrđena je kod bolesnika s karcinomom dojke i debelog crijeva (102, 124-126). Koo i suradnici su procijenili utjecaj različitih patoloških i bioloških čimbenika kod trostruko negativnog karcinoma dojke na odgovor na kemoterapiju u *in vitro* uvjetima. Sukladno našim rezultatima, pozitivna izraženost E-kadherina pokazala je visoku kemoosjetljivost za mnoge citostatike, posebno za vinorelbin (124). Još jedna studija koja je procijenila kemoosjetljivost u *in vitro* uvjetima pokazala je da tumorske stanice dojke s pozitivnom izraženošću E-kadherina imaju manju osjetljivost na cisplatin, dok je osjetljivost na etopozid i 5-FU ostala neizmijenjena (125). Nakamoto i suradnici proučavali su E-kadherin kao potencijalni prediktor odgovora na cetuksimab kod oboljelih od metastatskog karcinoma debelog crijeva. Pozitivna izraženost E-kadherina značajno je korelirala s učinkovitošću cetuksimaba kod bolesnika s nemutiranim KRAS-om. Navedena korelacija nije potvrđena kod bolesnika s mutiranim KRAS-om, usprkos pozitivnoj izraženošći E-kadherina. Rezultati su uputili na zaključak da imunohistokemijska analiza izraženosti E-kadherina i određivanje KRAS mutacije zajedno predstavljaju osjetljiviji biomarker nego sama analiza KRAS mutacije (102). S druge strane, negativna korelacija između ekspresije E-kadherina i odgovora na kemoterapiju potvrđena je kod leiomiosarkoma, karcinoma želuca i nemikrocelularnog karcinoma pluća (127-130). Talijanska studija je imala dizajn sličan našem, štoviše analiziran je utjecaj izraženosti E-kadherina na odgovor na kemoterapiju

temeljenu na spojevima platine kod bolesnika s lokalno-uznapredovalim i metastatskim karcinom želuca. Uključila je 70 konsekutivnih bolesnika s karcinomom želuca koji su liječeni cisplatin/5-fluorouracilom i cisplatin/5-fluorouracil/epirubicinom. Preko 80% bolesnika imalo je pozitivno izražen E-kadherin. Studija nije pokazala povezanost izraženosti E-kadherina i kemoosjetljivosti na terapiju temeljenu na cisplatinu (129).

Produženje ukupnog preživljenja kod onkoloških bolesnika jest najvažniji i najviše procjenjivan primarni cilj u kliničkim studijama. U ovom radu istražili smo povezanost izraženosti E-kadherina s ukupnim preživljenjem, odnosno preživljenjem do progresije bolesti. Uninominalna analiza preživljenja je potvrdila da je E-kadherin prognostički čimbenik za bolesnice s karcinomom jajnika.

Multinomialna analiza izraženosti E-kadherina i preživljenja do progresije bolesti nije pokazala statistički značajnu razliku ( $P=0.4$ ) što je u skladu s rezultatima Diana i suradnika. Oni su imunohistokemijski analizirali izraženost E-kadherina u 100 uzoraka seroznog karcinoma jajnika, svih stupnjeva diferenciranosti i svih stadija bolesti (FIGO I-IV). Bolesnice s pozitivnom izraženošću E-kadherina imale su duže preživljenje do progresije bolesti, i duže ukupno preživljenje, iako razlika nije bila statistički značajna (111). Za razliku od navedenog, Cho i suradnici su objavili rezultate studije u kojoj je smanjena izraženost E-kadherina bila u korelaciji s razvojem i opsegom peritonealne diseminacije bolesti, sa smrtni povezane s tumorom i s ukupnom stopom preživljenja (109).

Multinomialna analiza za ukupno preživljenje u našoj studiji je pokazala da su bolesnice s platina-osjetljivim tumorima ( $P<0.001$ ) kao i one s pozitivnom izraženošću E-kadherina ( $P=0.01$ ) povezane s dužim ukupnim preživljenjem. Rezultati su u skladu s ranije objavljenim studijama (108-110, 112, 113, 131, 132).

Povezanost izraženosti E-kadherina s kliničkim i patološkim značajkama tumora i s ukupnim preživljenjem kod bolesnica sa seroznim karcinomom jajnika FIGO stadija III i IV analizirao je Bačić sa suradnicima. Negativna izraženost E-kadherina se pokazala kao značajan neovisan prediktor lošijeg preživljenja (129). Slično tome, Daraï je analizirao izraženost E-kadherina i N-kadherina u dobroćudnim, granično zloćudnim i zloćudnim tumorima jajnika. Bolesnice s karcinomom jajnika i negativnom izraženošću E-kadherina imale su statistički značajno kraće preživljenje u odnosu na bolesnice s pozitivnim E-kadherinom. Ovi rezultati su također potvrdili saznanje da se E-kadherin i N-kadherin različito izražavaju u karcinogenezi jajnika te bi posljedično mogli imati vrijednu dijagnostičku i prognostičku ulogu (110). Štoviše, Faleiro-Rodrigues i

suradnici su analizirali izraženost E-kadherina kod 104 bolesnice s različitim histološkim tipom primarnog karcinoma jajnika, svih stupnjeva diferenciranosti i svih FIGO stadija bolesti. Prema multinominalnim analizama, negativan E-kadherin i prisutnost ostatnog tumora nakon primarne citoredukcije definirani su kao nezavisni prognostički čimbenici za ukupno preživljenje (112). Slično gore navedenim rezultatima, Blechschmidt je sa suradnicima imunohistokemijski analizirao izraženost E-kadherina i njegovog represora Snail kod primarnog i metastatskog karcinoma jajnika različitih histoloških tipova i FIGO stadija III i IV kod 48 pacijentica. Pokazali su da su svi primarni tumori i njihove presadnice sa smanjenom izraženošću E-kadherina statistički značajno povezani s kraćim ukupnim preživljenjem (108). U korejskoj studiji je utvrđeno da je smanjena izraženost E-kadherina kod 72 bolesnice s različitim stupnjevima diferenciranosti seroznog karcinoma jajnika povezana s lošim preživljenjem (132). U skladu s prethodnim istraživanjima, Ho i suradnici su analizirali imunohistokemijski ekspresiju E-kadherina kod 61 bolesnice s uznapredovalim karcinomom jajnika FIGO stadija IIC-IV. Stopa petogodišnjeg ukupnog preživljenja bolesnica s pozitivno izraženim E-kadherinom bila je znatno viša nego u skupini s negativnim E-kadherinom. Stopa petogodišnjeg ukupnog preživljenja bolesnica koje su imale pozitivan E-kadherin i primale kemoterapiju temeljenu na paklitakselu je bila statistički značajno viša nego u skupini koja je primala kemoterapiju bez paklitaksela. Navedena korist nije potvrđena u skupini s negativno izraženim E-kadherinom. Paklitaksel-temeljena kemoterapija i imunohistokemijski pozitivna izraženost E-kadherina predstavljaju dva neovisna prognostička čimbenika za ukupno preživljenje kod karcinoma jajnika (113).

Konačno, Pengova meta-analiza koja je zbirno analizirala rezultate 9 studija u kojoj je uključeno 915 pacijenata potvrdila je da je smanjena izraženost E-kadherina povezana s lošim ukupnim preživljenjem. Kako je studijska populacija bila koncentrirana na FIGO stadije III i IV, navedena korelacija se odnosi na uznapredovale stadije karcinoma jajnika (101).

Međutim, negativni rezultati drugih kliničkih studija čine ovo područje nedovoljno jasnim i nameću potrebu za daljnjim, većim i preciznijim prospektivnim istraživanjima (133-135).

Tako su Voutilainen i suradnici analizirali izraženost E-kadherina,  $\beta$ - i  $\gamma$ -katenina kod različitih histoloških tipova 305 primarnih karcinoma jajnika i 44 presadnice. Statistički značajna razlika između izraženosti E-kadherina i OS nije dokazana (133). U skladu s

negativnim rezultatima prethodne studije, Koensgen i suradnici su objavili rezultate svog istraživanja u kojem izraženost E-kadherina na malom uzorku (12 bolesnika s primarnim rakom jajnika i 15 bolesnika s recidivom raka jajnika) nije pokazala statistički značaj na ukupno preživljenje (134). Konačno, Huang i suradnici su ispitivali povezanost vaskularnog endotelnog faktora rasta C (VEGF-C), matriksne metaloproteinaze-2 (MMP-2) i E-kadherina s prognozom kod epitelnih karcinoma jajnika. Njihovi rezultati su potvrdili da izraženost VEGF-C, MMP-2 i E-kadherina sudjeluje u invaziji i limfnom presađivanju što u konačnici rezultira kraćim ukupnim preživljenjem (135).

Za razliku od većine istraživanja prognostičke i prediktivne uloge E-kadherina, u našem istraživanju smo kroz kvalitetnu selekciju bolesnica (uznapredovali stadiji i visoki gradus seroznog karcinoma jajnika) te brojem bolesnica (N=98) i dužinom praćenja (medijan 27.5 mjeseci) osigurali podlogu za izradu kvalitetnih rezultata. S druge strane, u potencijalna ograničenja ovog istraživanja mogli bi se spomenuti isti parametri, relativno mali broj bolesnika s rakom jajnika i kratki medijan praćenja. Naime, u onkološkim ili drugim medicinskim studijama nikad nije previše bolesnika niti dovoljno dugačko praćenje istih. Unatoč kraćem medijanu praćenja, i činjenici da je medijan PFS u našoj studiji 16 mjeseci, a medijan OS 31 mjesec, vjerujemo da je dužina praćenja bolesnica u ovom radu dovoljna da opravda rezultate istraživanja. Ipak vrijedno je navesti, da je prema našim saznanjima ovo najveće i najselektivnije istraživanje prediktivne i prognostičke uloge E-kadherina kod raka jajnika, uključujući uznapredovale stadije slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika.

U zaključku možemo reći da navedeni rezultati ukazuju da je imunohistokemijska izraženost E-kadherina mogući prediktivni biljeg za prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na preparatima platine kod bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog karcinoma jajnika. Rezultati su također potvrdili prognostičku vrijednost E-kadherina za navedenu skupinu bolesnica s karcinomom jajnika.



## 6. ZAKLJUČCI

1. Bolesnice s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika koje imaju pozitivnu izraženost E-kadherina na površini tumorskih stanica imaju bolji odgovor na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine ( $P < 0.001$ ).
2. Bolesnice s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika koje imaju pozitivnu izraženost E-kadherina na površini tumorskih stanica imaju duže trajanje odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine ( $P < 0.001$ ).
3. Bolesnice s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika koje imaju pozitivnu izraženost E-kadherina na površini tumorskih stanica imaju duže preživljenje do progresije bolesti prema rezultatima uninominalne analize ( $P < 0.001$ ).
4. Bolesnice s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika koje imaju pozitivnu izraženost E-kadherina na površini tumorskih stanica imaju duže ukupno preživljenje prema rezultatima uninominalne ( $P < 0.001$ ) i multinominalne analize ( $P = 0.01$ ).
5. Pozitivna izraženost E-kadherina kod bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika nije povezana s dobi bolesnice ( $P = 0.729$ ), kliničkim stadijem bolesti ( $P = 0.720$ ), ostatnom bolesti nakon primarne citoredukcije ( $P = 0.091$ ) niti s brojem ordiniranih ciklusa prvolinijske kemoterapije ( $P = 0.675$ ).

## 7. SAŽETAK

Cilj ovog istraživanja bio je analizirati povezanost imunohistokemijske izraženosti E-kadherina i učinkovitosti prvolinijske kemoterapije temeljene na spojevima platine kod bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika. Izraženost E-kadherina je analizirana imunohistokemijski na parafinskim tumorskim blokovima od 98 bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika i potom istraživana povezanost s kliničkim značajkama (stadij bolesti definiran prema Međunarodnoj federaciji za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) i ostatna bolest nakon primarne citoredukcije), s odgovorom na kemoterapiju temeljenu na spojevima platine (definiran prema RECIST 1.1 kriterijima), s kemoosjetljivošću (definiranu prema platina slobodnom intervalu) te s preživljenjem do progresije bolesti (PFS) i ukupnim preživljenjem (OS).

Imunohistokemijska izraženost E-kadherina bila je pozitivna u 74 uzorka, i negativna u 24 uzorka seroznog karcinoma jajnika. Izraženost E-kadherina nije bila povezana s FIGO stadijem, ostatnim tumorom nakon primarne citoredukcije i brojem ciklusa kemoterapije. Pozitivna izraženost E-kadherina je statistički značajno povezana s boljim odgovorom na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine ( $P < 0.001$ ) i s kemoosjetljivošću na spojeve platine ( $P < 0.001$ ). Osim toga, pozitivna izraženost E-kadherina je povezana s dužim preživljenjem do progresije bolesti ( $P < 0.001$ ) i ukupnim preživljenjem ( $P < 0.001$ ). Multinomialna analiza za ukupno preživljenje je pokazala da pozitivna izraženost E-kadherina jest nezavisni predskazatelj kemoosjetljivosti na spojeve platine ( $P < 0.001$ ) i dužeg ukupnog preživljenja ( $P = 0.01$ ).

Rezultati ovog istraživanja su ukazali da je pozitivna izraženost E-kadherina predskazatelj boljeg odgovora na prvolinijsku kemoterapiju temeljenu na spojevima platine, bolje kemoosjetljivosti na spojeve platine i povoljnijeg kliničkog ishoda kod bolesnica s uznapredovalim stadijem slabo diferenciranog seroznog karcinoma jajnika. Negativna izraženost E-kadherina predstavlja značajan neovisni predskazatelj lošijeg preživljenja do progresije bolesti i ukupnog preživljenja. Vrlo je vjerojatno da E-kadherin kao biljeg uz prognostičku ima i prediktivnu vrijednost. Temeljem izraženosti E-kadherina bolesnice s uznapredovalim slabo diferenciranim seroznim karcinomom jajnika mogle bi se probirati glede prvolinijske kemoterapije, te bi se inicijalno refraktorne bolesnice mogle poštedjeti toksične i neučinkovite sistemske terapije. Uz

potencijalnu farmakoeкономsku uštedu za društvo, ovi rezultati otvaraju vrata ciljane onkološke terapije koja bi bila usmjerena na najvažnije karike epitelno-mezenhimalne preobrazbe, ali isto tako predstavljaju poticaj za daljna istraživanja u patogenezi karcinoma jajnika.

## 8. SUMMARY

The purpose of our study was to analyze correlation between immunoexpression of E-cadherin and efficacy of first line platinum-based chemotherapy in patients with advanced-stage, high-grade serous ovarian carcinoma.

The expression of E-cadherin was analyzed immunohistochemically in formalin-fixed, paraffin-embedded samples from 98 patients with advanced-stage, high-grade serous ovarian cancer and related to clinical features (stage according to the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) and residual tumors after initial cytoreductive surgery), response to platinum-based chemotherapy (according to Response Evaluation Criteria in Solid tumors (RECIST 1.1 criteria)), platinum sensitivity (according to platinum free interval (PFI) as platinum-refractory, platinum-resistant and platinum-sensitive) and patients progression free survival (PFS) and overall survival (OS).

E-cadherin immunostaining was positive in 74 and negative in 24 serous ovarian carcinomas. E-cadherin immunoreactivity was not associated with FIGO stage, residual tumor after initial cytoreductive surgery and number of chemotherapy cycles. Positive E-cadherin expression predicts significantly better response to first line platinum-based chemotherapy ( $P<0.001$ ) and platinum sensitivity ( $P<0.001$ ). Moreover, positive E-cadherin expression predicts significantly longer PFS ( $P<0.001$ ) and OS ( $P<0.001$ ). The multivariate analysis for OS showed that positive E-cadherin expression is predictor to platinum sensitivity ( $P<0.001$ ) and longer OS ( $P=0.01$ ).

Positive E-cadherin expression seems to be a predictor of better response to first line platinum-based chemotherapy, platinum sensitivity and favorable clinical outcome in patients with advanced-stage serous ovarian cancer. Negative E-cadherin expression was shown to be significant, independent predictor of poorer PFS and OS. E-cadherin as a marker has predictive and prognostic value. Based on E-cadherin expression, patients with advanced poorly differentiated serous ovarian cancer could be screened with regard to first-line chemotherapy, and all of these with initially refractory tumours could be spared from the toxic and ineffective systemic therapy. Except potentially farmoeconomic savings for society, these results open the door to targeted oncology therapies that would aim at the most important links in the epithelial-mesenchymal

transformation but also represent a stimulus for further research into the pathogenesis of ovarian cancer.

## 9. LITERATURA

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M i sur. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2012. Available from: <http://globocan.iarc.fr>, zadnji uvid 10/studeni/2014.
2. SEER Cancer Statistics Factsheets: Ovary Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>, zadnji uvid: 10/studeni/2014.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Incidencija raka u Hrvatskoj 2011. Bilten br 36.
4. Fleming GF, Ronnett BM, Seidman J, Zaino RJ, Rubin SC. Epithelial ovarian cancer. U: Barakat RR, Markman M, Randall ME, ur. Principles and Practice of Gynecologic Oncology. 5. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009, str.763-836.
5. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian Cancer, Fallopian Tube Carcinoma, and Peritoneal Carcinoma. U: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. Cancer - Principles & Practice of Oncology. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str.1368-1391.
6. Chan JK, Urban R, Cheung MK i sur. Ovarian cancer in younger vs older women: a population-based analysis. Br J Cancer 2006;95:1314-20.
7. McLaughlin JR, Risch HA, Lubinski J i sur. Reproductive risk factors for ovarian cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations: a case-control study. Lancet Oncol 2007;8:26-34.
8. Lakhani SR, Manek S, Penault-Llorca F 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. Brinton LA, Moghissi KS, Scoccia B, Westhaff CL, Lamb EJ. Ovulation induction and cancer risk. Fertil Steril 2005;83:261-74.
11. Risch HA, Marrett LD, Howe GR. Parity, contraception, infertility, and the risk of epithelial ovarian cancer. Am J Epidemiol 1994;140:585-97.
12. Danforth KN, Tworoger SS, Hecht JL, Rosner BA, Colditz GA, Hankinson SE. Breastfeeding and risk of ovarian cancer in two prospective cohorts. Cancer Causes Control 2007;18:517-23.

13. Bosetti C, Negri E, Trichopoulos D i sur. Long-term effects of oral contraceptives on ovarian cancer risk. *Int J Cancer* 2002;102:262-5.
14. Hankinson SE, Hunter DJ, Colditz GA i sur. Tubal ligation, hysterectomy, and risk of ovarian cancer. A prospective study. *JAMA* 1993;270:2813-8.
15. Brinton LA, Sakoda LC, Sherman ME i sur. Relationship of benign gynecologic diseases to subsequent risk of ovarian and uterine tumors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:2929-35.
16. Tavassoli FA, Devilee P, ur. World Health Organisation Classification of Tumors. *Patology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Organs*. Lyon: IARC Press; 2003, str.117-45.
17. Kuhn E, Kurman RJ, Shih IM. Ovarian cancer is an imported disease: Fact or fiction? *Curr Obstet Gynecol Rep* 2012;1:1-9.
18. Damjanov I. Ovarij (jajnik). U: Jukić i sur, ur. *Patologija ženskog spolnog sustava* (3. izd). Zagreb: AGM;1999, str.178-95.
19. Li J, Fadare O, Xiang L, Kong B, Zheng W. Ovarian serous carcinoma: recent concepts and its origin and carcinogenesis. *J Hematol Oncol* 2012;5:8.
20. Roh MN, Yassin Y, Miron A i sur. High-grade fimbrial-ovarian carcinomas are unified by altered p53, PTEN and PAX2 expression. *Mod Pathol* 2010;23:1316-24.
21. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A i sur. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. *Am J Surg Pathol* 2007;31:161-9.
22. Shih M, Kurman RJ. Ovarian tumorigenesis: a proposed model based on morphological and molecular genetic analysis. *Am J Pathol* 2004;164:1511-8.
23. Kurman RJ, Shih IM. The origin and pathogenesis of epithelial ovarian cancer: a proposed unifying theory. *Am J Surg Pathol* 2010;34:433-43.
24. Nik NN, Vang R, Shih IM, Kurman RJ. Origin et pathogenesis of pelvis (ovarian, tubal, and primary peritoneal) serous carcinoma. *Ann Rev Pathol* 2014;9:27-45.
25. Kim A, Ueda Y, Naka T, Enomoto T. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Exp Clin Cancer Res* 2012;31:14.
26. Šundov D, Čarić A, Mrklić I i sur. P53, MAPK, topoisomerase II alpha and Ki67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. *Diagn Pathol* 2013;8:21.

27. Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V i sur. Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: an open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2013;14:134-40.
28. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. *Klinička onkologija*. Zagreb: Medicinska Naklada; 2013, str.176.
29. Black SS, Butler SL, Goldman PA, Scroggins MJ. Ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer* 2007;109:167-9.
30. Risum S, Hogdall C, Loft A i sur. The diagnostic value of PET/CT for primary ovarian cancer – a prospective study. *Gynecol Oncol* 2007;105:145-9.
31. Bristow RE, del Carmen MG, Pannu HF i sur. Clinically occult recurrent ovarian cancer: patient selection for secondary cytoreductive surgery using combined PET/CT. *Gynecol Oncol* 2003;90:519-28.
32. Bast RC Jr, Knapp RC. Use the CA 125 antigen in diagnosis and monitoring of ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1985;19:354-6.
33. Davis HM, Zurawski VR Jr, Bast RC Jr, Klug TL. Characterization of the CA 125 antigen associated with human epithelial ovarian carcinomas. *Cancer Res* 1986;46:6143-8.
34. Niloff JM, Bast RC Jr, Schaeztl EM, Knapp RC. Predictive value of CA 125 antigen levels in second-look procedures for ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:981-6.
35. Anastasi E, Granato T, Falzarano R i sur. The use of HE4, CA125 and CA 72-4 biomarkers for differential diagnosis between ovarian endometrioma and epithelial ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2013;6:44.
36. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 2002;20:1248-59.
37. 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.
38. Edge S, Byrd DR, Compton CC, Fritz AG, Greene PL, Troffi A. *AJCC Cancer Staging Manual*. 7.izd. New York: Springer; 2010, str.649-55.
39. Schlearth AC, Chi DS, Poynor EA, Barakat RR, Brown CL. Long-term survival after fertility-sparing surgery for epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009;19:1199-204.



40. Satoh T, Hatae M, Watanabe Y i sur. Outcomes of fertility-sparing surgery for stage I epithelial ovarian cancer: a proposal for patient selection. *J Clin Oncol* 2010;28:1727-32.
41. Fader AN, Rose PG: Role of surgery in ovarian carcinoma. *J Clin Oncol* 2007;25:2873-83.
42. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y i sur. The addition of extensive upper abdominal surgery to achieve optimal cytoreduction improves survival in patients with stages III-IV epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2006;103:1083-90.
43. du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, Pfisterer J. Role of surgical outcomes as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomised phase 3 multicentre trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovarie (GINECO). *Cancer* 2009;115:1234-44.
44. Chi DS, Eisenhauer EL, Živanović O i sur. Improved progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol* 2009;114:26-31.
45. Wimberger P, Wehling M, Lehmann N i sur. Influence of residual tumor on outcome in ovarian cancer patients with FIGO stage IV disease: an exploratory analysis of the AGO-OVAR (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Ovarian Cancer Study Group). *Ann Surg Oncol* 2010;17:1642-8.
46. Harter P, du Bois A, Hahmann A i sur. Surgery in recurrent ovarian cancer: Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESCTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol* 2006;13:1702-10.
47. Harter P, Sehouli J, Reuss A i sur. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESCTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21:289-95.
48. van de Laar R, Zusterzeel PL, Van Gorp T i sur. Cytoreductive surgery followed by chemotherapy versus chemotherapy alone for recurrent platinum sensitive epithelial ovarian cancer (SOCceR trial): a multicenter randomized controlled study. *BMC Cancer* 2014;14:22.
49. Soubrier C. Ovarian cancer: emerging molecular-targeted therapies. *Biologics* 2012;6:147-54.

50. Trimbos JB, Parmar M, Vergote I i sur. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy in Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trial of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:105-12.
51. Marchetti C, Pisano C, Facchini G i sur. First-line treatment of advanced ovarian cancer: current research and prospectives. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010;10:47-60.
52. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF 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.
53. Piccart MJ, Bertelsen K, James K i sur. Randomized Intergroup Trial of Cisplatin-Paclitaxel versus Cisplatin-Cyclophosphamide in Women with Advanced Epithelial Ovarian Cancer: Three-Year Results. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:699-708.
54. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE i sur. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: A Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2003;21:3194-200.
55. du Bois A, Lück HJ, Meier W i sur. A randomized clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-9.
56. Hess LM, Benham HM, Herzog TJ i sur. A meta analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007;17:561-70.
57. Bookman MA, Brady MF, McGuire WP i sur. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: A phase III trial of the Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009;27:1419-25.
58. Vasey PA, Jajson GC, Gordon A i sur. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1682-91.
59. Pignata S, Scambia G, Ferrandina G i sur. Carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus pegylated liposomal doxorubicin as first-line treatment for patients with ovarian cancer: the MITO-2 randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:3628-3635.

60. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F i sur. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomized controlled trial. *Lancet* 2009;374:1331-8.
61. Burger RA, Brady MF, Bookman MA i sur. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2473-83.
62. Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J i sur. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011;365:2484-96.
63. Vergote I, Trope CG, Amant F i sur. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC i IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010;363:943-53.
64. Gadducci A, Cosio A, Zola P i sur. The clinical outcome of epithelial ovarian cancer patients with apparently isolated lymph node recurrence: A multicentre retrospective Italian study. *Gynecol Oncol* 2010;116:358-63.
65. Fung-Kee-Fung M, Oliver T, Elit L, Oza A, Hirte HW, Bryson P. Optimal chemotherapy treatment for women with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol* 2007;14:195-208.
66. Gonzales-Martin AJ, Calvo E, Bover I i sur. Randomized phase II trial of carboplatin versus paclitaxel in platinum-sensitive recurrent advanced ovarian carcinoma: a GEICO (Grupo Espanol de Investigacion en Cancer de Ovario) study. *Ann Oncol* 2005;16:749-55.
67. Palmar MK, Lederman JA, Columbo N i sur. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer: the ICON4/AGO-OVAR-2.2 trial. *Lancet* 2003; 361:2099-106.
68. Pfisterer J, Plante M, Vergote I i sur. 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.
69. Pujade-Lauraine E, Wagner U, Aavall-Lundqvist E i sur. Pegylated Liposomal Doxorubicin and Carboplatin compared with Paclitaxel and Carboplatin for patients with platinum-sensitive ovarian cancer in late relapse. *J Clin Oncol* 2010;28:3323-9.
70. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA i sur. OCEANS: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent epithelial ovarian, primary peritoneal, or fallopian tube cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:2039-45.

71. Ledermann J, Harter P, Gourley C i sur. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:852-61.
72. Ferrandina G, Ludovisi M, Lorusso D i sur. Phase III trial of gemcitabine compared with pegylated liposomal doxorubicin in progressive or recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:890-6.
73. Gordon AN, Tonda M, Sun S i sur. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in phase 3 randomized study of recurrent and refractory ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;95:1-8.
74. Sehouli J, Stengel D, Harter P i sur. Topotecan weekly versus conventional 5-day schedule in patients with platinum-resistant ovarian cancer: A randomized multicenter phase II trial of the North-Eastern German Society of Gynecological Oncology Ovarian Cancer study group. *J Clin Oncol* 2011;29:242-8.
75. Perez-Gracia JL, Carrasco EM. Tamoxifen therapy for ovarian cancer in the adjuvant and advanced setting: systematis review of the literature and implications for the future research. *Gynecol Oncol* 2002;84:201-9.
76. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B i sur. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol* 2014;32:1302-8.
77. Naumann RW, Coleman RL, Burger RA i sur. PRECEDENT: A Randomized Phase II Trial Comparing Vintafolide (EC145) and Pegylated Liposomal Doxorubicin (PLD) in Combination Versus PLD Alone in Patients With Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31:4400-6.
78. Vrdoljak E, Miše PB, Jelavić BT, Tomić S, Šundov D, Strikić A. Optimal follow-up of ovarian cancer patients. MEMO 2014, publikacija u tisku
79. Tapia G, Diaz-Padilla I. Molecular Mechanisms of Platinum Resistance in Ovarian Cancer. U: Diaz-Padilla I, ur.Ovarian Cancer – A Clinical and Translational Update. ISBN: 978-953-51-1030-9, InTech, DOI: 10.5772/55562. Available from: <http://www.intechopen.com/books/ovarian-cancer-a-clinical-and-translational-update/molecular-mechanisms-of-platinum-resistance-in-ovarian-cancer>
80. Jordan P, Carmo-Fonseca M. Molecular mechanisms involved in cisplatin cytotoxicity. *Cell Mol Life Sci* 2000;57:1229-35.

81. Zamzami N, Kroemer G. The mitochondrion in apoptosis: how Pandora's box opens. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001;2:67-71.
82. Reed E. Platinum Analogs. U: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, ur. *Cancer – Principles & Practice of Oncology*. 9. izd. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2011, str.386-92.
83. Song IS, Savaraj N, Siddik ZH i sur. Role of human copper transporter Ctr1 in transport of platinum-based antitumor agents in cisplatin-sensitive and cisplatin-resistant cells. *Mol Cancer Ther* 2004;3:1543-9.
84. Samimi G, Varki NM, Wilczynski S, Safaei R, Alberts DS, Howell SB. Increased in expression of the copper transporter ATP7A during platinum drug-based treatment is associated with poor survival in ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2003;9:5853-9.
85. Kelland L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2007;7:573-84.
86. Selvakumaran M, Pisarcik DA, Bao R, Yeung AT, Hamilton TC. Enhanced cisplatin cytotoxicity by disturbing the nucleotide excision repair pathway in ovarian cancer cell lines. *Cancer Res* 2003;63:1311-6.
87. Gifford G, Paul J, Vasey PA, Kaye SB, Brown R. The acquisition of hMLH1 methylation in plasma DNA after chemotherapy predicts poor survival for ovarian cancer patients. *Clin Cancer Res* 2004;10:4420-6.
88. Farmer H, McCabe N, Lord CJ i sur. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
89. Stewart DJ. Mechanisms of resistance to cisplatin and carboplatin. *Crit Rev Oncol Hematol* 2007;63:12-31.
90. Stewart CJ, McCluggage WG. Epithelial-mesenchymal transition in carcinomas of the female genital tract. *Histopathology* 2013;62:31-43.
91. Vergara D, Merlot B, Lucot JP i sur. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian cancer. *Cancer Lett* 2010;291:59-66.
92. Iwatsuki M, Mimori K, Yokobori T i sur. Epithelial-mesenchymal transition in cancer development and its clinical significance. *Cancer Sci* 2010;101:293-9.
93. Ahmed N, Abibaker K, Findlay J, Quinn M. Epithelial mesenchymal transition and cancer stem cell-like phenotypes facilitate chemoresistance in recurrent ovarian cancer. *Curr Cancer Drug Targets* 2010;10:268-78.

94. Mani SA, Guo W, Liao MJ i sur. The epithelial-mesenchymal transition generates cells with properties of stem cells. *Cell* 2008;133:704-15.
95. Biddle A, Mackenzie IC. Cancer stem cells and EMT in carcinoma. *Cancer Metastasis Rev* 2012;31:285-93.
96. Alison MR, Lin WR, Lim SML, Nicholson LJ. Cancer stem cells: in the line of fire. *Cancer Treat Rev* 2012;38:589-98.
97. Luo L, Zeng J, Liang B i sur. Ovarian cancer cell with the CD117 phenotype are highly tumorigenic and are related to chemotherapy outcome. *Exp Mol Pathol* 2011;91:596-602.
98. Pećina-Šlaus N. Tumor suppressor gene E-cadherin and its role in normal and malignant cells. *Cancer Cell Int* 2003;3:17.
99. Rodriguez FJ, Lewis-Tuffin LJ, Anastasiadis PZ. E-cadherin's dark side: Possible role in tumor progression. *Biochim Biophys Acta* 2012;1826:23-31.
100. Davidson B, Tropé CG, Reich R. Epithelial-mesenchymal transition in ovarian carcinoma. *Front Oncol* 2012;2:33.
101. Peng HL, He L, Zhao X. Association of reduced immunohistochemical expression of E-cadherin with a poor ovarian cancer prognosis – results of meta-analysis. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:2003-7.
102. Nakamoto K, Nagahara H, Maeda K i sur. Expression of E-cadherin and KRAS mutation may serve as biomarkers of cetuximab-based therapy in metastatic colorectal cancer. *Oncol Lett* 2013;5:1295-300.
103. Salani R, Backes FJ, Fung MF i sur. Posttreatment surveillance and diagnosis of recurrence in women with gynecologic malignancies: Society of Gynecologic Oncologists recommendations. *Am J Obstet Gynecol* 2011;204:466-78.
104. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian cancer including Fallopian Tube Cancer and primary peritoneal cancer. Version 3.2014. [http://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/ovarian.pdf](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf), [zadnji uvid 7/kolovoz/2014](http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf).
105. Gadducci A, Cosio S. Surveillance of patients after initial treatment of ovarian cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2009;71:43-52.
106. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J i sur. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline ( version 1.1). *Eur J Cancer* 2009;45:228-47.
107. FDA definition of overall survival. Guidelines of industry. <http://www.google.hr/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&ved=0CC8QFj>

AA&url=http%3A%2F%2Fwww.fda.gov%2Fdownloads%2FDrugs%2F...%2FGuidanc  
es%2Fucm071590.pdf&ei=mGT7U7HBH8ztaKm3gNgI&usg=AFQjCNGVEI4LsS0rn  
73B-RQ9JDv2Am7gJg&sig2=z6fMn-dYCLtCcju8gImJbA&bvm=bv.73612305,d.d2k,  
zadnji uvid 10/kolovoz/2014.

108. Blechschmidt K, Sassen S, Schmalfeldt B, Schuster T, Höfler H, Backer KF. The E-cadherin repressor Snail is associated with lower overall survival of ovarian cancer patients. *Br J Cancer* 2008;98:489-95.

109. Cho EY, Choi Y, Chae SW i sur. Immunohistochemical study of the expression of adhesion molecules in ovarian serous neoplasms. *Pathol Int* 2006;56:62-70.

110. Daraï E, Scoazec JY, Walker-Combrouze F i sur. Expression of cadherins in benign, borderline, and malignant ovarian epithelial tumors: a clinicopathologic study of 60 cases. *Hum Pathol* 1997;28:922-8.

111. Dian D, Brüning A, Mylonas I. E-cadherin as prognostic marker in human serous carcinomas of the ovary: an immunohistochemical analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2011;284:437-43.

112. Faleiro-Rodrigues C, Macedo-Pinto I, Pereira D, Lopes CS. Prognostic value of E-cadherin immunoprotein expression in patients with primary ovarian carcinomas. *Ann Oncol* 2004;15:1535-42.

113. Ho CM, Cheng WF, Lin MC i sur. Prognostic and predictive values of E-cadherin for patients of ovarian clear cell adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2010;20:1490-7.

114. Bodnar L, Stanczak A, Cierniak S i sur. WNT/ $\beta$ -catenin pathway as a potential prognostic and predictive marker in patients with advanced ovarian cancer. *J Ovarian Res* 2014;7:16.

115. du Bois A, Lück HJ, Meier W i sur. A randomised clinical trial of cisplatin/paclitaxel versus carboplatin/paclitaxel as first-line treatment of ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1320-9.

116. Cardoso F, Piccart-Gebhart M, Van't Veer L i sur. The MINDAC trial: the first prospective clinical validation of a genomic tool. *Mol Oncol* 2007;1:246-51.

117. Chang JC, Makris A, Gutierrez MC i sur. Gene expression patterns in formalin-fixed, paraffin-embedded core biopsies predict docetaxel chemosensitivity in breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat* 2008;108:233-40.

118. Garber K. ALK, lung cancer, and personalized therapy: portent or future? *J Natl Cancer Inst* 2010;102:672-5.

119. Lin CC, Yang JC. Optimal management with patients with non-small cell lung cancer and epidermal growth receptor mutations. *Drugs* 2011;71:79-88.
120. Bagnato A, Rosano L. Understanding and overcome chemoresistance in ovarian cancer: emerging role of the endothelin axis. *Curr Oncol* 2012;19:36-8.
121. Bast RC Jr, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer* 2009;9:415-28.
122. Rosano L, Cianfrocca R, Spinella F. Acquisition of chemoresistance and EMT phenotype is linked with activation of the endothelin A receptor pathway in ovarian carcinoma cells. *Clin Cancer Res* 2011;17:2350-60.
123. Berx G, van Roy F. Involvement of members of cadherin superfamily in cancer. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2009;1:a003129.
124. Koo JS, Jung W, Jeong J. The predictive role of E-cadherin and androgen receptor on in vitro chemosensitivity in triple negative breast cancer. *Jpn J Clin Oncol* 2009;39:560-8.
125. Fricke E, Hermannstädter C, Keller G i sur. Effect of wild-type and mutant E-cadherin on cell proliferation and responsiveness to the chemotherapeutic agents cisplatin, etoposide and 5-fluorouracile. *Oncology* 2004;66:105-9.
126. Hofmann G, Balić M, Dandachi N i sur. The predictive value of serum soluble E-cadherin levels in breast cancer patients undergoing preoperative systemic chemotherapy. *Clin Biochem* 2013;46:1585-9.
127. Witta SE, Gemmill RM, Hirsch FR i sur. Restoring E-cadherin expression increases sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in lung cancer cell lines. *Cancer Res* 2006;66:944-50.
128. Ravi V, Yang J, Araujo DM i sur. The role of E-cadherin expression in response and outcome in patients with leiomyosarcoma treated with chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29 suppl:abstr 10096.
129. Graziano F, Mandolesi A, Ruzzo A i sur. Predictive and prognostic role of E-cadherin protein expression in patients with advanced gastric carcinomas treated with palliative chemotherapy. *Tumour Biol* 2004;25:106-10.
130. Spreafico A, Gregorc V, Dziadziuszko R i sur. Serum E-cadherin does not associate with response to gefitinib in patients with non-small cell lung cancer (NSCLC): P3-088. *J Thorac Oncol* 2007;2:pS716.



131. Bačić B, Haller H, Mrklič I, Košta A, Carić A, Tomić S. Prognostic role of E-cadherin in patients with advanced serous ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet 2013;287:1219-24.
132. Shim HS, Yoon BS, Cho NH. Prognostic significance of paried epithelial cell adhesion molecule and E-cadherin in ovarian serous carcinoma. Hum Pathol 2009;40:693-8.
133. Voutilainen KA, Anttila MA, Sillanpää SM i sur. Prognostic significance od E-cadherin-catenin complex in epithelial ovarian cancer. J Clin Pathol 2006;59:460-7.
134. Koensgen D, Freitag C, Klaman I i sur. Expression and localization of E-cadherin in epithelial ovarian cancer. Anticancer Res 2010;30:2525-30.
135. Hoang KJ, Sui LH. The relevance and role of vascular endothelial growth factor C, matrix metalloproteinase-2 and E-cadherin in epithelial ovarian cancer. Med Oncol 2012;29:318-23.

## ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

**Ime:** Branka Petrić Miše

**Kućna adresa:** Ulica Antuna Branka Šimića 27, 21000 Split, Hrvatska

**Telefon/Fax:** +385 21 556 468

**E-mail:** [brapemi@gmail.com](mailto:brapemi@gmail.com)

**Vrijeme i mjesto rođenja:** 24. kolovoza 1969., Split, Hrvatska

**Državljanstvo:** Hrvatsko

**Bračni status:** Udana, majka troje djece

### Radna adresa:

Klinika za Onkologiju i Radioterapiju  
KBC Split  
Spinčićeva 1, 21000 Split, Hrvatska  
Telefon: + 385 (0)21 556 468  
Telefax: + 385 (0)21 556 460

### Obrazovanje, akademski stupnjevi i aktivnosti:

- 1994. - doktor medicine, Medicinski fakultet Zagreb, Medicinski studij Split.
- 1996-2000. - rad u HP DZ Korčula i HP Split
- 1995-1998. - znanstveni magistarski studij iz Kliničke predijatrije, Medicinski fakultet Zagreb
- 2005. - magistar znanosti iz znanstvenog područja biomedicine i zdravstva, znanstvenog polja kliničkih medicinskih znanosti, znanstvene grane pedijatrije, Medicinski fakultet Zagreb
- 2000-2006. - specijalizant iz radioterapije i onkologije, Klinika za onkologiju i radioterapiju, KBC Split
- 2006. - specijalist onkologije i radioterapije KBC Split

- 2007. - asistent na Katedri za Kliničku onkologiju Medicinskog fakulteta u Splitu

#### **Članstva i funkcije u znanstvenim i strukovnim organizacijama:**

- Hrvatsko onkološko društvo
- Hrvatsko ginekološko onkološko društvo

#### **Radovi objavljeni u časopisima koji se indeksiraju u Current Contents**

1. Vrdoljak E, **Miše BP**, Lukić B, Curić Z, Bošković L, Tica I. Long-Lasting Control of Triple-Negative Metastatic Breast Cancer with the Novel Drug Combination Ixabepilone and Capecitabine - Case Report. *Onkologie* 2010;33:53-6.
2. Šundov D, Caric A, Mrklič I, Gugić D, Čapkun V, Drmić Hofman I, **Miše BP**, Tomić S: P53, MAPK, topoisomerase II alpha and Ki 67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. *Diag Pathol* 2013;8:21.
3. **Miše BP**, Telesmanić VD, Tomić S, Šundov D, Čapkun V, Vrdoljak E. Correlation between E-cadherin immunoexpression and efficacy of first line platinum-based chemotherapy in advanced high grade serous ovarian cancer. *Pathol Oncol Res* 2014, DOI 10.1007/s12253-014-9827-1, tisak publikacije u tijeku
4. **Miše BP**, Jelavić TB, Strikić A, Hrepić D, Tomić K, Wolfgang H, Tomić S, Prskalo T, Vrdoljak E. Long follow up of patients with locally advanced cervical cancer treated with concomitant chemobrachyradiotherapy with cisplatin and ifosfamide followed by consolidation chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2014, DOI 10.1097/IGC.0000000000000336, tisak publikacije u tijeku

## Radovi koji se citiraju u drugim indeksnim publikacijama

1. Vrdoljak E, Durdov MD, Prusac IK, Tomić S, Rozga A, **Miše BP**, Alfirević D, Bezić J, Forenpoher G, Karaman I, Pisac VP, Rakanović S. Correlation between standard IHC method and HercepTest in detection of HER2/neu over expression in breast cancer. Libri Oncol 2001; 29:8-12.
2. Tomek R, Oresković LB, Vrdoljak E, Soldić Z, Podolski P, Plestina S, Gugić D, Vojnović Z, **Miše BP**, Tomić S, Fajdić J, Vrdoljak DV, Drinković I, Brkljačić B, Mustać E; Croatian Oncologic Society HLZ-a. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with invasive breast cancer. Lijec Vjesn, Zagreb 2012;134:1-5.
3. Vrdoljak E, Haller H, Ćorušić A, Jelavić TB, Matković V, Strinić T, Begonja RK, Barišić D, Tomić S, Babić D, Kukura V, **Miše BP**, Padovan RŠ, Matić M, Puljiz M, Krašević M, Froebe A, Topolovec Z, Hajredini A, Mozetič DV, Mamula O, Bolanča IK, Fischer AB. Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with uterine cervical cancer – Croatian Oncology Society and Croatian Society for Gynecology and Obstetrics as Croatian Medical Association units and Croatian Society for Gynecological Oncology. Lijec Vjesn, Zagreb 2013;135:225-9.
4. Vrdoljak E, **Miše BP**, Jelavić TB, Tomić S, Šundov D, Strikić A. Optimal follow up of ovarian cancer patients. MEMO 2014, DOI 10.1007/s12254-014-0188-y, tisak publikacije u tijeku

## Publicirani radovi u ostalim časopisima:

1. Vrdoljak E, Omrčen T, Mikuš S, **Petrić Miše B**. Karcinom jajnika. Medicus 2001;10:207-11.
2. Vrdoljak E, Bošković L, **Petrić Miše B**, Boraska Jelavić T, Viculin J, Strikić A, Ban M. News in oncological treatment. Medix 2012;100:179-87.

### **Sudjelovanje u pisanju medicinskih knjiga:**

1. Samija M, Vrdoljak E, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada, Zagreb, 2006.
2. Vrdoljak E, Šamija M, Kusić Z, Petković M, Gugić D, Krajina Z. Klinička onkologija. Medicinska naklada Zagreb, 2013.

### **Kongresni sažeci:**

1. Marušić E, Krželj V, Čavčić M, **Petrić B**. Deficit glukoza-6-fosfat dehidrogenaze i novorođenačka žutica. *Pediatrica Croatica* 2000;9:1-18.
2. Krželj V, Balarin L, Zlodre S, Terzić J, Jakšić J, Marušić E, **Petrić B**. Fluorescent spot test screening for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Dalmatia. *Europapeditrics* 2000, 115.
3. Krželj V, Terzić J, **Petrić B**, Marušić E, Markić J, Meštović J. Glucose-6-phosphate dehydrogenase gene mutation in Dalmatia. *Acta Pediatrica Espanola* 2002;60:116.
4. Vrdoljak E, Omrčen T, Prskalo T, Ilić FN, Boban M, **Miše BP**, Boraska T, Šitum K, Hrepić D, Janković S, Hamm W. Konkomitantna kemoradioterapija u liječenju raka vrata maternice – mogućnost daljnjeg unapređenja liječenja. Knjiga sažetaka. *HDRO* 2003; 16.
5. Vrdoljak E, Omrčen T, Prskalo T, Ilić NF, Boban M, **Miše BP**, Jelavić TB, Šitum K, Hrepić D, Janković S, Hamm W. Konkomitantna radiobrahiradiokemoterapija u liječenju raka vrata maternice – mogućnost daljnjeg unapređenja liječenja. Knjiga sažetaka, *HDRO* 2003; 26.
6. Vrdoljak E, **Petrić Miše B**. Protokol za adjuvantno sustavno liječenje raka dojke u vrlo mladih žena. Zbornik radova 17. Znanstvenog sastanka o bolestima dojke. 2007; 225-38.

7. **Petrić Miše B.** Rak jajnika – novosti u liječenju raka jajnika. Knjiga sažetaka. HOK 2014; 56
8. Bezić J, Šundov D, **Miše BP**, Mrklič I, Perak RB, Burazer MP, Tomić S. P53, MAPK, topo II alpha and Ki67 immunohistochemical expression and KRAS/BRAF mutation in ovarian serous carcinomas. Knjiga sažetaka. Bled 2014
9. Omrčen T, Ledina D, Jelavić BT, Boban M, Mikuš S, Božić M, **Miše BP**, Bošković L, Ban M, Prskalo T, Strikić A, Viculin J, Vrdoljak E. Croatia Hand-foot syndrome as a potential biomarker for the effectiveness of sunitinib in renal cell carcinoma. Knjiga sažetaka. CEOC 2014
10. Šundov D, **Miše BP**, Mrklič I, Perak RB, Tomić S. Significance of p53, MAPK, TOPO II  $\alpha$  immunoexpression and clinicopathological features for estimation of ovarian cancer. Knjiga sažetaka. CEOC 2014
11. **Miše BP**, Telesmanić DV, Tomić S, Šundov D, Čapkun V, Vrdoljak E. Correlation between E-cadherin immunoexpression and efficacy of first line platinum-based chemotherapy in advanced high grade serous ovarian cancer. Knjiga sažetaka. CEOC 2014
12. Omrčen T, Ledina D, Jelavić TB, Boban M, **Miše BP**, Mikuš S, Bošković L, Ban M, Prskalo T, Božić M, Viculin J, Strikić A, Vrdoljak E. Combination of adjuvant radiotherapy and androgen deprivation therapy after radical prostatectomy in high risk prostate cancer patients – retrospective analysis in single institution. Knjiga sažetaka. CEOC 2014

## ZNANSTVENI PROJEKTI

- Istraživanje nasljedne nedostatne aktivnosti glukoza-6-fosfat dehidrogenaze (0216010)
- Randomised double blind trial in postmenopausal women with primary breast cancer who have received adjuvant tamoxifen for 2-3 years, comparing subsequent adjuvant exemestan treatment with further tamoxifen. Pharmacia Upjohn sponsored trial. 960EXE031-C/13/96
- A phase III, randomized, open-label, multicenter, international study comparing the combination of SU5416/Irinotecan/ 5-Fluorouracil/Leucovorin versus Irinotecan/5-Fluorouracil/Leucovorin alone as first-line therapy of patients with previously untreated metastatic colorectal cancer
- A phase II multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, dose ranging, parallel group study of the efficacy and safety of GW597599 when administered as 2.5 mg, 7.5 mg, 15 mg, and 25 mg oral tablets in combination with ondasetron hydrochloride and dexamethasone for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting in cancer subjects receiving highly emetogenic cisplatin-based chemotherapy. NKE20001
- A Phase III Trial Of Novel Epothilone BMS-247550 Plus Capecitabine Versus Capecitabine Alone In Patients With Advanced Breast Cancer Previously Treated With An Anthracycline And A Taxane. CA163-048
- A Randomized, Double-blind, Multicenter, Placebo-controlled Study of Adjuvant Lapatinib in Women with Early-Stage ErbB2 Overexpressing Breast Cancer. EGF 05485
- A Phase III randomized study evaluating the efficacy and safety of continued and re-induced bevacizumab in combination with chemotherapy for patients with locally recurrent or metastatic breast cancer after first-line chemotherapy

and bevacizumab treatment. MO22998

- Upotreba nesteroidnih inhibitora aromataze u svakodnevnoj kliničkoj praksi liječenja bolesnica s ranim invazivnim hormonski osjetljivim rakom dojke: neintervencijsko, multicentrično ispitivanje. ANA-2010/01-HR
- A randomized Multicenter, Double-blind, Placebo-controlled Comparison of Chemotherapy plus Trastuzumab plus Placebo versus Chemotherapy plus Trastuzumab plus Pertuzumab as Adjuvant Therapy in Patients with Operable HER 2 Positive Primary Breast Cancer.