

Serozni karcinom jajnika niskog gradusa

Grudić, Karlo

Master's thesis / Diplomski rad

2022

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:548689>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Karlo Grudić

Serozni karcinom jajnika niskog gradusa

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb pod vodstvom mentora doc.dr.sc. Joška Lešina i predan je na ocjenjivanje u akademskoj godini 2021./20202.

POPIS OZNAKA I KRATICA

BRAF – engl. B-Raf Proto-Oncogene

BRCA – engl. Breast Cancer Gene

BSO – bilateralna salpingo-oforektomija

OS – engl. overall survival

PFS – engl. progression free survival

ERBB2 – engl. Erb-B2 Receptor Tyrosine Kinase 2

FIGO – engl. Internarional Federation of Gynecology and Obstetrics

GOG – engl. Gynecologic Oncology Group

HE4 – engl. Human epididymis protein 4

HGSOC – engl. High Grade Ovarian Cancer

KRAS – engl. Kirsten Rat Sarcoma Viral Oncogene Homolog

LGSOC – engl. Low Grade Ovarian Cancer

MEK – engl. Mitogen- Activated Protein Kinase

MRI – magnetska rezonancija

PHD – patohistološka dijagnoza

PIK3CA – engl. Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

PTEN – engl. Phosphatase And Tensin Homolog

TAH – totalna abdominalna histerektomija

TP53 – engl. Tumor Protein p-53

UZV – ultrazvuk

WHO – engl. World Health Organisation

SADRŽAJ

| | |
|--|-----------|
| Sažetak | |
| Summary | |
| 1. UVOD..... | 1 |
| 1.1. EPIDEMIOLOGIJA..... | 1 |
| 1.2. ČIMBENICI RIZIKA I PREVENCIJA | 2 |
| 1.3. KLASIFIKACIJA EPITELNIH KARCINOMA OVARIJA | 3 |
| 1.3.1. KLASIFIKACIJA..... | 3 |
| 1.3.2. HISTOLOGIJA | 4 |
| 1.3.3. ŠIRENJE KARCINOMA..... | 5 |
| 1.4. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA | 6 |
| 1.5. LIJEČENJE | 7 |
| 1.5.1. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI..... | 7 |
| 1.5.2. KIRURŠKO LIJEČENJE..... | 9 |
| 1.5.3. KEMOTERAPIJA..... | 10 |
| 1.6. SEROZNI KARCINOM JAJNIKA NISKOG GRADUSA | 11 |
| 1.6.1. EPIDEMIOLOGIJA I HISTOLOGIJA | 11 |
| 1.6.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA..... | 12 |
| 1.6.3. LIJEČENJE | 12 |
| 2. HIPOTEZA..... | 15 |
| 3. CILJEVI RADA..... | 16 |
| 4. ISPITANICI I METODE | 17 |
| 5. REZULTATI..... | 18 |
| 6. RASPRAVA..... | 21 |
| 7. ZAKLJUČCI | 25 |
| 8. ZAHVALE | 26 |
| 9. LITERATURA..... | 27 |
| 10. ŽIVOTOPIS..... | 35 |

Sažetak

Serozni karcinom jajnika niskog gradusa

Serozni karcinom jajnika niskog gradusa je podvrsta karcinoma ovarija kojeg karakterizira manje agresivno ponašanje i bolji klinički ishod od drugih karcinoma ovarija. Bolest se najčešće dijagnosticira ultrazvučno, CT-om ili MR-om. Relativno je kemorezistentan i zbog toga je citoreduktivna operacija zlatni standard u ranim stadijima bolesti. Pacijentice sa višim stadijima bolesti nakon primarne operacije primaju adjuvantnu terapiju. Neoadjuvantna kemoterapija se koristi kod uznapredovale bolesti u kojoj zbog stanja pacijentice operacija nije moguća. Za održavanje remisije se u terapiji primjenjuje se i hormonska terapija i ciljana terapija poput anti-VEGF protutijela bevacizumab. U ovom istraživanju pomoću baze podataka istražujemo ishode liječenja, OS i PFS kod primjene raznih modaliteta kemoterapije i operativnog liječenja i njihov utjecaj na konačnu prognozu kod pacijentica.

Summary

Low grade serous ovarian cancer

Low-grade serous ovarian cancer is a subtype of ovarian cancer characterized by less aggressive behaviour and a better clinical outcome than other ovarian cancers. The disease is most commonly diagnosed by ultrasound, CT, or MR. It is relatively chemoresistant and therefore cytoreductive surgery is the gold standard in the early stages of the disease. Patients with higher stages of the disease receive adjuvant therapy after primary surgery. Neoadjuvant chemotherapy is used in advanced disease in which surgery is not possible due to the patient's condition. To maintain remission, both hormone therapy and targeted therapy such as the anti-VEGF antibody bevacizumab are used in therapy. In this study, we use a database to investigate treatment outcomes, OS and PFS in the application of various modalities of chemotherapy and surgical treatment and their impact on the final prognosis in patients.

1. UVOD

Rak jajnika je naziv za više vrsta novotvorina koje imaju različite histopatološke, molekularne i kliničke slike kao i prognoze. Najčešći histološki tip čini epitelijalni karcinom jajnika koji nalazimo u 90-95% slučajeva, a rijetki su tumori zametnog epitela i karcinomi strome ovarija koji predstavljaju 5-10% raka jajnika. [1]

1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Na svjetskoj razini karcinom jajnika je 7. najčešći karcinom i 8. uzrok smrti kod žena. Prosječno petogodišnje preživljenje je ispod 45%. [2] Godišnje se u svijetu dijagnosticira 225 000 novih slučajeva karcinoma jajnika, a 145 000 žena umre od iste bolesti. Visoka incidencija je opisana u Zapadnoj Europi i Sjevernoj Americi (10-12/100 000), a niska u područjima Kine i Afrike (3/100 000). Najveća stopa je zabilježena u Rusiji i Velikoj Britaniji. [3] Što se tiče Hrvatske u 2019. godini bilo je dijagnosticirano 485 novih slučajeva karcinoma ovarija, a umrle su 352 žene. Standardizirana stopa je bila 12.2/100 000 što govori o visokoj prevalenciji slično kao i u Zapadnoj Europi. [4] U SAD-u se od kraja 1990 ih godina bilježi pad incidencije i danas je karcinom ovarija 9. po incidenciji, ali je zato 5. uzrok smrti od malignih oboljenja kod žena. Bolest se prosječno dijagnosticira u ranim šezdesetim godinama života. [1] U svijetu se bilježi pad incidencije u razvijenim zemljama, dok se u srednje i slabo razvijenim zemljama bilježi rast što možemo i povezati sa povećanjem prosječne životne dobi u tim zemljama. [2] Sveukupno preživljenje se unatoč dugogodišnjim istraživanjima i dalje nije povećalo. To je i razlog zašto je karcinom jajnika i dalje glavni uzrok smrti kod malignih oboljenja ženskog spolnog sustava. Tu činjenicu možemo povezati s nedostatkom simptoma na početku bolesti, nedostatkom specifičnih biomarkera i činjenicom da se bolest većinom otkrije u kasnijim stadijima što smanjuje efikasnost i sužuje mogućnosti terapije. [5]

1.2. ČIMBENICI RIZIKA I PREVENCIJA

Na pojavu karcinoma jajnika utječu mnogi reproduktivni, genetski faktori te faktori okoliša. Iako genetički čimbenici predstavljaju značajnu predispoziciju tek 20% pacijentica ima nasljednu bolest. Ostalih 80% pacijentica mogu imati druge faktore koje pridonose karcinogenezi. Većina ih je povezana s neprekinutim ovulacijskim ciklusima tijekom života. Tako rana menarha i kasna menopauza predstavljaju faktor rizika za karcinom ovarija. Nuliparitet udvostručuje rizik, dok multipare imaju smanjen rizik nakon svakog poroda do 5. djeteta nakon kojeg rizik ostaje isti. Dojenje djeluje protektivno i smanjuje rizik isto kao i dugotrajno korištenje kontracepcijskih pilula koje smanjuju rizik za 50%. Kirurški zahvati poput histerektomije i podvezivanje jajovoda također smanjuju rizik. Nasuprot tome nadomjesna hormonska terapija povećava rizik. Od etničkih skupina najveću predispoziciju imaju pripadnice bijele rasa s područja Sjeverne Amerike i Europe i Aškenazi Židovke. Stanja poput endometrioze, zdjelične upalne bolesti, policističnih jajnika, dijabetesa i debljine također povećavaju rizik. [1][2]

Obiteljska anamneza pojave bolesti u prvom koljenu (majka, kćer ili sestra) povećava rizik od pojave karcinoma tri puta. Čak 90% naslijeđenih karcinoma ima BRCA1 ili BRCA2 mutaciju, ali ta mutacije se može pojaviti i kod žena bez obiteljske anamneze. BRCA geni kodiraju dvije molekule koje su uključene u proces popravka i rekombinacije DNA što dovodi do povećane genske nestabilnosti i povećava rizik za malignu transformaciju. Samo nasljeđivanje mutacija je autosomno dominantno. [1] Sama BRCA1 mutacija po procjenama nosi 40-50% rizik za pojavu karcinoma do 70-e godine, dok BRCA2 nosi rizik od 10-20%. Osim BRCA mutacija kod Lynch sindroma pacijentice imaju 10-12% šanse za razvoj karcinoma ovarija uz karcinom endometrija i kolona. [1,2] Kod karcinoma ovarija nalazimo i KRAS, BRAF, PTEN, PIK3CA, ERBB2 i TP53 mutacije. [5]

Ne postoji idealan probir za karcinom jajnika koji je financijski isplativ. Osnovni problem prevencije je nemogućnost detektiranja premalignih lezija i ranih stadija bolesti. Glavni smjerovi razvoja prevencije su longitudinalno praćenje biomarkera, detekcija tumorske DNA u cervikalnoj citologiji ili uzorcima lavaže uterusa. [6]

Prevenција kod žena s BRCA mutacijama uključuje profilaktičku salpingoovarijektomija nakon rađanja ili 40-e godine. Kako bi se uklonile poteškoće preuranjene menopauze moguća je samo salpingektomija i nakon menopauze dodatna ovarijektomija. U slučaju da pacijentice odbijaju operaciju izbor je kombinirani pregled zdjelice, transvaginalni ultrazvuk i određivanje tumorskog biljega CA-125. [1]

1.3. KLASIFIKACIJA EPITELNIH KARCINOMA OVARIJA

1.3.1. KLASIFIKACIJA

Karcinom jajnika nije jedinstvena bolest, već se razlikuje po histološkom tipu, stupnju zrelosti, molekularnim promjenama i samom odgovoru na kemoterapiju. Zbog toga je došlo do promjene WHO klasifikacije 2014. koja epitelijalne karcinome dijeli na serozne, mucinozne, endometroidne, klarocelularne, Brennerov tumor, mješovite, mikrocelularne i neidentificirane. [1] [7] Pošto su naknadno otkriveni različiti mehanizam nastanka i kliničkog ponašanja karcinoma, novu klasifikacija je karcinome također podijelila na tip 1 i tip 2. Tumori i njihova podjela navedeni su u Tablici 1. [5]

Tablica 1. Podjela epitelnih karcinoma jajnika po novoj klasifikaciji WHO iz 2014. godine. [5]

| TIP 1 | TIP 2 |
|---|--|
| Serozni karcinom jajnika niskog gradusa | Serozni karcinom visokog gradusa |
| Endometroidni karcinom jajnika niskog gradusa | Endometroidni karcinom visokog gradusa |
| Klarocelularni karcinomi | Nediferencirani karcinomi |
| Mucinozni karcinomi | Karcinosarkomi |

Tip 1 tumori najčešće sporije rastu, niskog su gradusa, ograničeni na jajnik, nastaju iz prekursorskih lezija i klinički su često ograničeni za jajnik i time lakše vidljivi na UZV pregledu. Ti tumori čine 25% karcinoma jajnika. Pošto nastaju od prekursorskih lezija, serozne i endometroidne povezujemo s benignim cističnim tumorima koji prelaze u atipične i na kraju u karcinom. Za prekancerozno žarište mucinoznih i klarocelularnih karcinoma se smatra da je to endometrioza. Kod tih tumora često nalazimo KRAS, BRAF, PIK3CA, ERBB2, PTEN i CTNNB1 mutacije. [5]

Tip 2 tumori često jako brzo rastu, visokog su gradusa i često se otkrivaju u visokom FIGO stadiju neograničeni na jajnik. Sami tumori su morfološki slični zbog nuklearne atipije i genetski nestabilni. Kod njih često nalazimo mutacije TP53, BRCA 1 i 2. Čine 75% karcinoma jajnika i odgovorni su za 90% smrti od te bolesti. [5]

1.3.2. HISTOLOGIJA

Serozni tumori čine 75% epitelijalnih karcinoma i dijele se na tumore visokog gradusa (high grade) i niskog gradusa (low grade). High grade čini 85% seroznih karcinoma i zaslužni su za većinu smrtnosti, mikroskopski pokazuju više od 12 mitozna na 10 HMP i kod njih su česte TP53, BRCA1 i 2 mutacije. Low grade čini 15% karcinoma, tumor pokazuje manje od 12 mitozna na 10 HMP, u 50% slučajeva kod njih nalazimo KRAS i BRAF mutacije. [7] Endometroidni čine 10% karcinoma i pretpostavlja se da nastaju od žarišta endometrioze, često su niskog gradusa i imaju bolju prognozu. Mucinozni čine 5-10% seroznih karcinoma, često se zamjene s primarnim karcinomima probavnog sustava. U slučaju da se rano otkriju prognoza im je dobra. Klarocelularni čine 5-10% karcinoma, često su povezani sa ranijom dobi, najčešće su ograničeni na jajnik i zdjelicu, a ako se proširi često ima lošu prognozu zbog rezistencije na kemoterapiju. Brennerov tumor čini manje od 5% karcinoma, nalik je na primarni karcinom mokraćnog mjehura i ima dobru prognozu u odnosu na ostale epitelijalne karcinome jajnika. Mješoviti karcinom ima minimalno 10% prisutnih stanica sekundarnog tipa, a neidentificirani karcinomi su toliko loše diferencirani da se ne mogu svrstati u niti jednu kategoriju. Mikrocelularni tip karcinoma je iznimno rijedak i maligne prirode s izrazito lošom prognozom zbog brze invazije. [1] [7]

Kliničku sliku karcinoma jajnika često zna oponašati primarni peritonealni karcinom. Ta vrsta karcinoma nastaje iz stanica potrbušnice i u slučaju BRCA mutacija može nastati simultano na više mjesta. [10] Sam karcinom može nastati i nekoliko godina nakon odstranjenja jajnika. Prema nekim istraživanjima podrijetlo polovine tih karcinoma je od fimbrija jajovoda. [11]

Sam nastanak karcinoma jajnika prije je bio objašnjen takozvanom „teorijom ovulacije“ gdje karcinom jajnika nastaje od pokrovnog epitela tijekom ciklusa oštećenja, reparacije i inkluzije površine epitela jajnika. Nastanak karcinoma se po toj teoriji događa zbog metaplazije pokrovnog epitela jajnika iz dobroćudnih lezija u granične te na kraju zloćudne lezije. [5] Ta teorija nije objašnjavala nastanak seroznih karcinoma jajnika visokog gradusa koji nisu imali prekursorske lezije. Otkriveno da taj karcinom može nastati od epitela jajovoda i fimbrija jajovoda u obliku malignih nakupina stanica koje se kasnije prošire na jajnik bez prethodnih prekanceroznih lezija. Klinički i histološki se karcinom jajnika ne razlikuje od karcinoma jajovoda često se operiraju i liječe na isti način. Sam karcinom jajovoda se rijetko nalazi jer mora biti prisutan na fimbrijama ili jajovodu bez da invadira jajnik ili uterus [12]

1.3.3. ŠIRENJE KARCINOMA

Mogući načini širenja su hematogeno, limfogeno, ali se najčešće odvaja direktno po peritonealnoj šupljini. Svojim rastom karcinom probija epitel jajnika i strujanjem peritonealne tekućine širi se implantacijom u bilo koji dio abdominalne šupljine. Svojim rastom većinom ne invadira visceralne organe, nego stvara žarište na površini. Najčešće metastaze su u drugi jajnik, crijeva, jetra, omentum i desna strana dijafragme. Limfatične metastaze su najčešće oko ilijačnih, para aortalnih, ingvinalnih i supraklavikularnih limfnih čvorova. Hematogene metastaze su najčešće u pluća, pleuru i jetru. U uznapredovalom stadiju uz karcinomatozu peritoneuma javlja se i ascites. [1] [13]

1.4. DIJAGNOZA I KLINIČKA SLIKA

Simptomi karcinoma jajnika su obično bol u truhu, nadutost, umor, probavne tegobe, konstipacija, iregularna menstrualna krvarenja, krvavi iscjedak iz rodnice i bol u leđima. Sumnju na karcinom pobuđuje trajanje simptoma duže od 6 mjeseci. Također simptomi mogu biti povećanje opsega trbuha, mokraćna urgencija, bol u zdjelici, mučnina, povraćanje i ileus. [8] Bimanualnim pregledom možemo napipati tumorsku tvorbu u zdjelici iako ne postoje standardni znakovi koji bi takve tvorbe diferencirali od benignih osim što tvorba može biti solidnija, nepravilne površine i fiksirana. Ascites i perkutana muklina također može biti indikativna za karcinom jajnika, dapače ako palpiramo tumor u zdjelici s kliničkim znakovima ascitesa velika je šansa da se radi o karcinomu jajnika. Ostali klinički znakovi mogu biti uvećana tumorska tvorba zbog invazije omentuma i pleuralni izljev u slučaju udaljenih metastaza. [1]

Od laboratorijskih pretraga kod pacijentica često nailazimo trombocitozu i hiponatrijemiju. CA 125 je važan tumorski marker i povišen je čak u 90% nemucinoznih karcinoma iako nije specifičan. [1] Naime sam marker može biti povećan kod benignih tvorbi, trudnoće, endometrioze i zdjelčne upalne bolesti te lažno negativan u nižim stadijima bolesti. Od biljega koristi se i HE4 protein u kombinaciji s CA125 čini ROMA indeks.[8]

Od slikovnih metoda koristi se transvaginalni ultrazvuk, CT i MRI. Transvaginalni ultrazvuk je najčešće korištena metoda. Kod pregleda sumnju na malignost pokazuje iregularan, solidan, ehogen, multilokularan tumor veći od 5 centimetara s mogućim papilarnim protruzijama, te ascites u Douglasovom prostoru. [13] PET-CT može otkriti metastaze u abdomenu i jetru gdje su najčešća sjela i pomoći u planiranju daljnjih postupaka. RTG pluća može otkriti pleuralni izljev ili plućne metastaze. Kolonoskopski se može dokazati prodor karcinoma u kolon ili eventualni primarni karcinom kolona sa metastazama u zdjelicu. Paracenteza se izbjegava zbog nespecifičnosti i indicirana je jedino ako se radi o ascitesu bez tumorske tvorbe zdjelice. [1] [9]

1.5. LIJEČENJE

1.5.1. ODREĐIVANJE STADIJA BOLESTI

Određivanje stadija bolesti nužan je korak u planiranju liječenja pacijentica. Sam stadij bolesti određuje se kirurški nakon uklanjanja tumora i citoredukcije. Iako je slikovnim metodama moguće odrediti invaziju i područja zahvaćena tumorom, staging se uvijek treba raditi kirurški sa PHD-om. Nova klasifikacija FIGO iz 2014. godine jednako klasificira karcinome ovarija, jajovoda i primarnog peritonealnog karcinoma. Određivanje stadija karcinoma prema FIGO klasifikaciji je prikazana u Tablici 2. [14]

Tablica 2.FIGO klasifikacija raka jajovoda, jajnika i primarnog peritonealnog raka [14]

| STADIJ | ZNAČAJKE |
|--------|---|
| I | Tumor ograničen na jajnike (ili jajovode) |
| IA | Tumor ograničen na jedan jajnik (ili jajovod); bez zloćudnih stanica u ispirku; bez tumora na vanjskoj površini jajnika; intaktna kapsula jajnika |
| IB | Tumor na oba jajnika ili jajovoda, bez zloćudnih stanica u ispirku; bez tumora na vanjskoj površini jajnika; intaktna kapsula jajnika |
| IC1 | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika (ili jajovoda) s izlivanjem njegova sadržaja |
| IC2 | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika (jajovoda) s rupturom kapsule jajnika prije kirurškog zahvata ili s tumorom na površini jajnika |
| IC3 | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika (jajovoda) sa zloćudnim stanicama u ascitesu ili peritonealnom ispirku |

| | | |
|-----|---------------|---|
| II | | Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika (ili jedan ili oba jajovoda) sa širenjem na tkivo zdjelice (ispod ruba zdjelice) ili primarni rak peritoneuma |
| | IIA | Širenje na i/ili metastaze u maternicu i/ili jajovode (i/ili jajnike) |
| | IIB | Širenje tumora na drugo zdjelično tkivo |
| III | | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika s histološkim ili citološkim potvrđenim peritonealnim implantatima izvan zdjelice i/ili pozitivnim regionalnim limfnim čvorovima |
| | IIIA1 | Zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova |
| | IIIA1 (I) | Metastaze <10mm |
| | IIIA1 (II) | Metastaze >10mm |
| | IIIA2 | Mikroskopske peritonealne metastaze (izvan zdjelice) ± zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova |
| | IIIB | Makroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice promjera <2 cm ± zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova; zahvaćenost površine jetre/slezene |
| | IIIC | Makroskopske peritonealne metastaze izvan zdjelice promjera >2 cm ± zahvaćenost regionalnih limfnih čvorova; zahvaćenost površine jetre/slezene |
| IV | | Pojava udaljenih metastaza (isključujući peritonealne metastaze) |
| | IVA | Pleuralni izljev s citološkom potvrdom z zloćudnih stanica |
| | IVB | Parenhimalne metastaze u jetri/slezeni, metastaze u organima izvan trbušne šupljine (uključujući preponske limfne čvorove i limfne čvorove izvan trbušne šupljine) |

1.5.2. KIRURŠKO LIJEČENJE

1.5.2.1. KIRURŠKO LIJEČENJE RANIH STADIJA

Kada je bolest ograničena na jajnik govorimo o ranom stadiju bolesti. Prema novoj klasifikaciji to obuhvaća i stadije IC1 do IC3. [14] Operaciji se pristupa rezom medijalne laparotomije. Zatim se uzima uzorak slobodne tekućine ako je ima ili ispirak zdjelišta. Inspekcijom i palpacijom provjeravamo malu zdjelicu, omentum, parakolične recesuse i dijafragmu zajedno sa crijevima i mezenterijem. Uklanja se tumorska masa i pazi se da ne dođe do ruptur ciste. Zatim se pristupa ektrafascijalnoj histerektomiji s obostranom salpingoovarijektomijom. Sljedeći postupak je omentektomija i multiple biopsije peritoneuma na nasumičnim mjestima. [15] Nakon toga radi se zdjelična i paraaortalna limfadenektomija. Svi ovi postupci mogu biti obavljeni laparoskopski. Pristup očuvanja plodnosti u ranim stadijima u obliku jednostrane salpingoovarijektomije uz dodatnu kemoterapiju može biti opcija za mlade žene koje planiraju imati djecu. [1]

Adjuvantna kemoterapija kod pacijentica stadija IA nije potrebna. [16] Praćenje se provodi 3-6 puta godišnje prvu godinu, dva puta godišnje iduće tri i potom jednom godišnje. Kod pregleda radi se ginekološki pregled, UZV, CT abdomena i se prate vrijednosti CA 125. [1]

1.5.2.2. KIRURŠKO LIJEČENJE KASNIH STADIJA

Oko 70% pacijentica će prilikom dijagnoze imati FIGO stadij III ili IV. Idealan pristup je citoreduktivna kirurgija bez ostatne bolesti što je dokazano u mnogim studijama. Nakon citoreduktivne operacije pristupa se adjuvantnoj kemoterapiji. Petogodišnje preživljenje bez ostatne bolesti nakon operacije je 60%, ako je ostatna bolest 0.1-1 cm preživljenje je 35%, a ako je >2 cm preživljenje je 20%. [17] Sam protokol operacije je jednak kao i kod low grade opisan u prošlom poglavlju.

Otvaranjem trbušne šupljine procjenjujemo je li moguća totalna citoredukcija, u slučaju da nije pristupa se poštudnom zahvatu u obliku histerektomije i obostrane salpingoovarijektomij, ako to nije moguće učini se biopsija jajnika i endometrija za histološku potvrdu bolesti.

U slučaju invazije karcinoma na rektum radi se en block resekcija, egzentracija zdjelice ili niska resekcija rektuma. [1] Prema nekim istraživanjima paraaortalna i zdjelična limfadenektomija povećava ukupno preživljenje kod pacijentica bez rezidualne bolesti, ali ne i kod pacijentica s rezidualnom bolesti. Prema istraživanju Benedetti-Panici iz 2005 limfadenektomija kod rezidualne bolesti <1cm povećava interval bez progresije za 6 mjeseci, ali ne utječe na sveukupno preživljenje.[19] Ako pacijentice nisu kandidatkinje za citoreduktivnu operaciju zbog proširenosti bolesti ili općeg lošeg stanja pristupa se neoadjuvantnoj kemoterapiji najčešće u 3-4 ciklusa paklitaksela i cisplatine, nakon toga operacija. Citoreduktivna operacija se može ponoviti u više navrata ako nije postignuta optimalna resekcija tumora za vrijeme primarne operacije ili je bolest bila znatno proširena [18] [21]

1.5.3. KEMOTERAPIJA

Veliki problem kod liječenja predstavlja rezistencija mikroskopskih metastaza koje nisu bile uklonjene tijekom primarne citoredukcijske terapije. Rezidualni tumor s vremenom postane rezistentan na kemoterapiju i to je razlog da se unatoč novoj terapiji i dalje samo 20% pacijentica izliječi s kemoterapijom. Najčešće se primjenjuje kombinacija karboplatine i paklitaksela u 6 ciklusa. Retrogradnom analizom protokola GOG 157 pokazao je dulje razdoblje bez progresije bolesti kod pacijentica koje su primile 6 umjesto 3 ciklusa adjuvantne kemoterapije karboplatine i paklitaksela. Druge terapijske mogućnosti su bevacizumab i tjedni paklitaksel. [1] [21] Dodatna mogućnost u terapiji je intraperitonealna kemoterapija s cisplatinom u kombinaciji s intravenskom za koju su indikacije optimalna citoredukcija i mala rezidualna bolest.

Prema istraživanju van Driela iz 2018. primjenom intraperitonealne kemoterapije kod pacijentica sa FIGO III stadijem i primarne citoredukcije preživljenje se povećava za 11.8 mjeseci, a razdoblje bez progresije bolesti za 3.5. mjeseca. Loše strane intraperitonealne kemoterapije su povećana toksičnost, gastrointestinalne nuspojave, neutropenija i neurotoksičnost. Pazopanib i bevacizumab također povećava period bez progresije bolesti. [22] Kod nadzora pacijentica rade se ginekološki pregledi s fizikalnim pregledom, prate se razine CA 125 i u slučaju progresije bolesti ili pojave novih simptoma pacijentica se šalje na slikovne pretrage.

U fazi kliničkih ispitivanja kao terapija održavanja su dodatni ciklusi paklitaksela, bevacizumaba i pazopaniba. U slučaju relapsa primjenjuje se tamoksifen uz paklitaksel, doksorubicin, docetaksel ili topotekan. Kombinacija bevacizumaba s topotekanom, paklitakselom ili doksorubicinom ima 27% stopu odgovora. Kod pojave recidiva nakon 6-12 mjeseci primjenjuje se kombinacija karboplatine s paklitakselom ili gemcitabinom. Kod većine pacijentica primjenjuje se 2-3 ciklusa kemoterapije i reevaluira se učinak praćenjem CA 125 i praćenjem tumora slikovnim metodama, u slučaju izostanka odgovora prelazi se na drugu liniju kemoterapije. [1]

1.6. SEROZNI KARCINOM JAJNIKA NISKOGRADUSA

1.6.1. EPIDEMIOLOGIJA I HISTOLOGIJA

Serozni karcinom je najčešća vrsta tumora ovarija. 90% seroznih karcinoma su high grade, a ostalih 10% su low grade. LGSOC je manje agresivan klinički oblik tumora i ima bolju prognozu od HGSOC. Za LGOC je karakteristično da se češće pojavljuje u mlađoj dobi (medijan dobi je od 43 do 46.5 godina života) i povezan je s manjom osjetljivošću na kemoterapiju i dužim sveukupnim preživljenjem. Patogeneza nastanka low grade karcinoma je usko povezana s border line tumorima za koje se smatra da su predstadij.

Većina LGSOC ima postupan razvoj od adenofibroma ili cistadenoma, koji prelazi u serozni borderline tumor. Dokaz tome je i činjenica da se u histološkim preparatima često nalazi low grade i borderline tumor što govori o razvoju od premaligne lezije u malignu.

LGSOC također može nastati de novo. Imaju genetsku sličnosti s borderline tumorima sa KRAS i BRAF mutacijama koje iznimno rijetko nalazimo u high grade tumorima i nedostatku TP53 mutacije u low grade tumorima. Mikroskopski za LGSOC je karakteristična blaga do umjerena nuklearna atipija i manje od 12 mitoza na 10 polja jakog povećanja, Ki-67 indeks proliferacije je također nizak. Na površini tumorske stanice češće nalazimo estrogenske i progesteronske receptore.[24] [25]

1.6.2. KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOZA

Bolest se najčešće dijagnosticira u uznapredovalim stadijima (FIGO II-IV). Simptomi bolesti su nadutost, disfagija, urinarna inkontinencija, te abdominalna i zdjelična bol. Ultrazvučno tumor najčešće izgleda kao multilokularna solidna cistična tvorba, s papilarnim projekcijama i kalcifikacijama. Od slikovnih metoda primjenjuje se UZV, CT, MRI ili PET-CT. CA-125 također može biti indikativan za LGSOC, ali u kombinaciji s ostalim dijagnostičkim metodama. [24][26]

1.6.3. LIJEČENJE

Kirurško liječenje low grade karcinoma ovarija je dominantna metoda liječenja. Naglasak je na citoreduktivnoj operaciji bez rezidualne bolesti ako je to dozvoljava stanje pacijentice. Kod pacijentica sa bolesti ograničene na jajnik operacija se sastoji od bilateralne salpingoovarijektomije, histerektomija i peritonealnog i retroperitonealnog stupnjevanja bolesti. U slučaju nemogućnosti operacije primjenjuje se neoadjuvantna terapija s kasnijom operacijom, poštudna operacija ili biopsija. Kod odabranih pacijentica s FIGO stadijem IA-IC1 može se primijeniti pristup očuvanja plodnosti u obliku jednostrane salpingoovarijektomije, kirurškog staginga i endometrijalne biopsije.[24] [25]

Citoredukcija bez ostatne bolesti je zlatni standard liječenja karcinoma ovarija. Tome svjedoči i studija GOG 182 istraživanja gdje su pacijentice bez rezidualne bolesti imale produženo vrijeme bez progresije bolesti i sveukupno preživljenje u odnosu na pacijentice s rezidualnom bolesti 0.1-1cm i rezidualnom bolesti >1 cm. [27] Tu činjenicu potvrđuje studija Kang J et al. koja govori o kompletnoj citoredukcijskoj operaciji kao jedinom neovisnom prognostičkom faktorom za preživljenje pacijentica. To povezuje s činjenicom da sporo rastući tumor lakše postaje rezistentan na kemoterapiju i time naglašava potrebu za kirurškim uklanjanjem svih ostataka bolesti. [28]

Adjuvantna terapija nije potrebna kod stadija FIGO IA i IB. [24][25]

Kod viših stadija bolesti FIGO II-IV najčešći je pristup adjuvantna terapija sa 6 ciklusa paklitaksela u kombinaciji s cisplatinom.

LGSOC je relativno rezistentan na kemoterapiju. [29] Objektivna stopa reakcije na kemoterapiju je 23% prema metaanalizi 4 AGO-OVAR studija. Kao terapija održavanja koristi se endokrini terapija inhibitorima aromataze, tamoksifen i leuprolid acetat. [25] [30] Fader AN. et al. su nakon primarne citoredukcije koristili hormonalnu monoterapiju kao adjuvantnu terapiju. Trogodišnje preživljenje kod pacijentica je bilo 92.6%, a trogodišnje razdoblje bez progresije je bilo postignuto kod 79% pacijentica. [31] Kod uznapredovale bolesti nakon neoadjuvantne terapije, radi se citoreduktivna operacija s ciljem smanjenja tumorske mase. Moguće je i nakon primarne operacije opet operirati pacijenta i ukloniti eventualna tumorska žarišta koja nisu bila vidljiva tijekom prve operacije. Taj pristup se zove *second look* operacija. [26]

Kod relapsa bolesti terapijske mogućnosti su reoperacija, kemoterapija, endokrini terapija ili primjena bevacizumaba. Relaps će se dogoditi u otprilike 80% pacijentica. Reoperacija je opcija kod pacijentica s manjim brojem metastatskih ležišta i dobrom osjetljivošću na platinu. Totalna citoredukcija bez ostatne bolesti je u tom slučaju povezana s boljim sveukupnim preživljenjem. [32][26] Kemoterapija kod relapsa ima dosta nisku uspješnost. [29] Endokrini terapija je dobra opcija u liječenju relapsa i kao terapija održavanja pošto LGOC često na sebi ima estrogenske receptore. Primjenjuje se tamoksifen, fulvestrant, leuprolid i anastrozol.

U studiji Gersenson et al. postotak odgovora na hormonsku terapiju kod rekurentnog LGSOC je bio 9%, preživljenje bez progresije 7.4 mjeseci i preko 60% bolesnica je imalo stabilnu bolest duže od 6 mjeseci. Razdoblje bez progresije se produljilo na 65 mjeseci, u usporedbi s 26 mjeseci koje su bile samo praćene.[33] I studija MD Anderson centra za rak su dokazale učinak hormonske terapija uznapredovali LGSOC. Sveukupna stopa odgovora je bila 9%, a razdoblje bez progresije bolesti je bilo 11 mjeseci. [34] Učinak progesteronskog ili estrogenskog statusa tumora na prognozu bolesti su teme daljnjih istraživanja. Isto tako je u fazi II istraživanja kombinacija hormonske terapije sa CDK4/6 inhibitorima. [25]

Zbog slabog odgovora na konvencionalnu terapiju ciljana terapija je novi pristup u liječenju LGSOC. Jedan od pristupa je anti VEGF protutijelo Bevacizumab. Koristi se kao dodatak primarnoj terapiji ili kao monoterapija. Opisani su slučajevi monoterapije bevacizumabom s odgovorom u trajanju od 15 do 22 mjeseca. [26]

Najveća korist od bevacizumaba je kod pacijentica u visokom stadiju bolesti s visokom mogućnošću relapsa. Iako su u studijama ima malen broj pacijenata i različite načine primjene u smislu broja ciklusa načelno se može zaključiti da pozitivno utječe na sveukupno preživljenje, razdoblje bez progresije bolesti ali samo u kombinaciji sa standardnom kemoterapijom. U istraživanjima sveukupna stopa odgovora na bevacizumab se kreće od 40-47.5% do 55%. Ciljna terapija koja inhibira MEK kinazu također je terapijska opcija u obliku inhibitora MEK kinaze poput selumetiniba, binimetiniba i trametiniba. U usporedbi sa standardnom kemoterapijom, MEK inhibitori su pokazali bolju stopu odgovora na terapiju i produženo razdoblje bez progresije. [25] [30] O tome govori i studija GOG 0281 gdje je uspoređena terapija trametinibom u usporedbi sa liječničkim izborom kemoterapije. Razdoblje bez progresije je povećano sa 13 mjeseci kod ciljane terapije i 7,2 mjeseca sa standardom. Kod trametinib je imao postotak odgovora na terapiju 26, a standardna kemoterapija 6.2% [35] Daljnja istraživanja o patogenezi tumora su potrebna i uključuju uz spomenute MEK i CDK inhibitore ciljanu terapiju za IGF-1R, BRAF i PI3K signalne puteve. [26]

2. HIPOTEZA

Citoredukcijska operacija, neoadjuvantna i adjuvantna kemoterapija povećava PFS i OS kod pacijentica sa seroznim karcinomom jajnika niskog gradusa. Primjena bevacizumaba i endokrine terapije kod pacijentica sa uznapredovalom bolešću povećava PFS i OS.

3. CILJEVI RADA

Pomoću baze podataka, u kojoj pratimo vrijeme dijagnoze, stadij bolesti, primjenu raznih modaliteta adjuvantne i neoadjuvantne kemoterapije, vrstu operacije, veličinu preostale bolesti, vrijeme progresije bolesti, sekundarnu operaciju, primjenu daljnje kemoterapije, bevacizumaba i endokrine terapije, pratimo i analiziramo ishode liječenja, OS i PFS kod 25 pacijentica kojima je patohistološki dijagnosticiran serozni karcinom jajnika niskog gradusa.

4. ISPITANICI I METODE

Ispitanice u ovom istraživanju su pacijentice liječene na Zavodu za ginekološku onkologiju Klinike za ženske bolesti i porode KBC-a Zagreb. Podaci o pacijenticama i kliničkom tijeku njihovog liječenja su prikupljeni preko Bolničkog informacijskog sustava i uvršteni u bazu podataka koje su kasnije statistički obrađeni. U razdoblju od 15.1.2022. do 15.4.2022. prikupljeni su podaci za pacijentice kojima je inicijalna dijagnoza raka jajnika postavljena od 2015. do 2020. godine. Od ukupno 47 pacijentica sa dijagnozom karcinoma jajnika niskog gradusa, njih 25 je imalo serozni karcinom jajnika niskog gradusa. Uključni kriteriji za uvrštavanje u bazu podataka su bili serozni karcinom jajnika niskog gradusa. Isključni kriteriji su bili karcinom jajnika visokog gradusa, tumori zametnog epitela i karcinomi strome jajnika.

5. REZULTATI

Rezultati obrade 25 bolesnica s niskim gradusom seroznog karcinoma jajnika.

Radi se o 25 bolesnica s niskim gradusom seroznog karcinoma jajnika. Medijan njihove dobi u istraživanju bio je 59 godina, najmlađa ispitanica imala je 21 godinu, najstarija 79.

Deset žena ili 40,0 % bilo je u reproduktivnom razdoblju dok je preostalih 15 (60 %) bilo u menopauzi kada je postavljena dijagnoza karcinoma. Za 22 bolesnice (88 %) utvrđen je karcinom jajnika, jedna bolesnica (4,0 %) imala je karcinom jajovoda i dvije (8,0 %) bolesnice primarni peritonealni karcinom.

Zahvaćenost limfovaskularnog prostora bilo je prisutno u 8 bolesnica (32,0 %), a ascites u 15 bolesnica (60,0 %). Pleuralni izljev bio je prisutan u tri bolesnice (12,0 %) s FIGO stadijem IIIB (jedna bolesnica i IVB (dvije bolesnice). Zahvaćenost limfovaskularnog prostora bilo je prisutno u bolesnica sa stadijem FIGO IIIB i višim.

Zastupljenost karcinoma s obzirom na klinički stadij bolesti prikazan je u tablici 3.

Tablica 3. Raspodjela bolesnica s karcinomom jajnika gradusa s obzirom na FIGO klasifikaciju stadija bolesti

| Stadij bolesti | N | % |
|----------------|----|------|
| IC | 1 | 4,0 |
| IIA | 1 | 4,0 |
| IIB | 2 | 8,0 |
| IIIA | 1 | 4,0 |
| IIIB | 5 | 20,0 |
| IIIC | 11 | 44,0 |

| | | |
|-------|----|-------|
| IVA | 1 | 4,0 |
| IVB | 3 | 12,0 |
| Total | 25 | 100,0 |

Neoadjuvantno liječenje primilo je 7 bolesnica (28,0 %), a najčešći protokol bila je kombinacija paklitaksela i karboplatine (šest bolesnica), dok je jedna bolesnica primila endoksan (IV B FIGO stadij bolesti). Broj ciklusa bio je između 4 i 6.

U četiri bolesnice učinjena je biopsija, u njih 3 (12 %) učinjena je totalna abdominalna histerektomija i obostrana salpingoovarijektomija, u njih 8 (32,0 %) učinjena je dodatno i omentektomija te u još osam bolesnica uz sve to i biopsija peritoneuma. U dvije bolesnice uz sve navedeno učinjena je i limfadenektomija (8,0 %).

Četrnaest bolesnica (56,0 %) nije imalo ostatnu bolest poslije operacije, dok su tri bolesnice (12,0 %) imale ostatnu bolest manju od 1 cm, a 8 bolesnica (32,0 %) imalo je ostatnu bolest veću od 1 cm. Od 7 bolesnica koje su primile neoadjuvantnu kemoterapiju jedna je imala ostatnu bolest do 1 cm, a njih 4 imale su ostatnu bolest veću od 1 cm.

Sve bolesnice izuzev jedne za koju nema podataka primile su adjuvantnu kemoterapiju. Najčešći protokol bio je kombinacija paklitaksela i karboplatine (17 odnosno 70,8 %), potom ciklofosfamida i karboplatine (6 bolesnica odnosno 25,0%).

Bevacizumab je primijenjen u 6 bolesnica (24,0 %), sve su imale ostatnu bolest i samo u jedne nije došlo do recidiva bolesti.

Ukupan broj bolesnica s recidivom bolesti bio je 11 (44,0 %). Za bolesnice s recidivom medijan je bio 9 mjeseci do progresije (interkvartilni raspon 6-14 mjeseci). Od svih bolesnica s recidivom u tri bolesnice (27,3 %) recidiv bolesti bio je u zdjelici te u preostalim osam u abdomenu (72,7 %). Zabilježena je ostatna bolest poslije sekundarne operacije u četiri bolesnice od kojih u jedne s bolešću do 1 cm veličine te u tri bolesnice s veličinom većom od 1 cm.

Najučestaliji kemoterapijski protokol prilikom prvog recidiva bio je endoksan (5 bolesnica odnosno 50 %), te kombinacija gemcitabina i karboplatine u dvije bolesnice i sama karboplatina u dvije bolesnice. Za jednu bolesnicu ordinirana je druga terapija, a za jednu bolesnicu s recidivom nije bilo podataka. Endokrina terapija u bolesnica s recidivom bolesti zabilježena je kod dvije bolesnice, od čega je jedna umrla.

U tablici 4. prikazani su brojevi linija kemoterapije s obzirom na broj bolesnica.

| Broj bolesnica | Broj linija kemoterapije | % |
|----------------|--------------------------|-------|
| 1 | 14 | 56,0 |
| 2 | 5 | 20,0 |
| 3 | 3 | 12,0 |
| 5 | 2 | 8,0 |
| 7 | 1 | 4,0 |
| Total | 25 | 100,0 |

Ukupno je umrlo sedam bolesnica što je činilo 28,0 %. Vrijeme preživljenja izraženo medijanom iznosilo je 16 mjeseci (interkvartilni raspon 10-29 mjeseci).

6. RASPRAVA

Serozni rak jajnika niskog gradusa je manje agresivan i ima bolji klinički ishod od seroznog raka jajnika visokog gradusa. Relativno je rijedak tumor i obuhvaća oko 5-10% svih epitelnih tumora jajnika. Pojava bolesti je obično zabilježena u mladoj dobi. Prosječna dob bolesnica u našem istraživanju je 59 godina što je nešto više nego u drugim studijama [28,30,36-38]. Nešto viša dob kod dijagnoze je razlog da se većinom radi o bolesnicama koje su u menopauzi. U čak 84% naših bolesnica, bolest je dijagnosticirana u uznapredovaloj fazi bolesti (FIGO stadij III i IV).

Standard liječenja bolesnica oboljelih od epitelnih tumora jajnika je operativni zahvat [39,40]. Najvažniji prognostički čimbenik povezan s povoljnim ishodom je RO operacija tj. nedostatak ostatne bolesti nakon operativnog zahvata [41]. Nedostatak vidljive ostatne bolesti je i jedan od najznačajnijih prognostičkih čimbenika za ishod bolesnica oboljelih i od seroznog raka jajnika niskog gradusa [28] [37]. Gockley i suradnici su pokazali da je i limfadenktomija povoljan prediktivni čimbenik za preživljenje bolesnica oboljelih od seroznog raka jajnika niskog gradusa [38]. 84% naših bolesnica je operirano, a u samo 8% njih je učinjena i limfadenektomija. Čak 56 % bolesnica imalo je vidljivu ostatnu bolest nakon operativnog zahvata, a u čak njih 32% ostatna bolest je bila veća od 1 cm.

Serozni tumori jajnika niskog gradusa imaju tendenciju sporijeg rasta zbog dužeg trajanja staničnog ciklusa, ali to je i razlog manje osjetljivosti na kemoterapiju. Adjuvantna kemoterapija se preporuča svim bolesnicama sa rakom jajnika visokog gradusa bez obzira na stadij bolesti, ali kod bolesnica sa rakom jajnika niskog gradusa FIGO stadija IA i IB adjuvantna kemoterapija nije pokazala benefit [39,40, 42-43]. Također ostaje upitno koliko ciklusa adjuvantne kemoterapije je optimalno kod bolesnica s ranim stadijem bolesti. NCCN preporuke su 3-6 ciklusa kemoterapije, a GOG studija nije pokazala da aplikacija 6 ciklusa adjuvantne kemoterapije poboljšava preživljenje, a zabilježena je povećana toksičnost [40,44]. Zlatni standard kod svih bolesnica sa epitelnim rakom jajnika bez obzira na stupanj diferenciranosti je trojtjedni kemoterapijski protokol paklitaksel/karboplatina.

U bolesnica s uznapredovalom bolesti, opcija je i neoadjuvantna kemoterapija praćena operativnim zahvatom nakon 3-4 ciklusa kemoterapije [39, 40, 45-47]. 28% bolesnica u našem istraživanju je liječeno neoadjuvantnom kemoterapijom, a čak 71% njih je imalo ostatnu bolest nakon operativnog zahvata. U samo 2 bolesnice se uspjela postići RO operacija nakon neoadjuvantne kemoterapije. S obzirom na očekivano lošiji odgovor na kemoterapiju, postavlja se pitanje da li bi primarna operacija trebala biti standard liječenja kod bolesnica s seroznim rakom jajnika niskog gradusa? Najčešći primijenjeni kemoterapijski protokol kod naših bolesnica bio je paklitaksel/karboplatina, a bolesnice lošijeg općeg stanja, s kardiovaskularnim komorbiditetima ili koje su odbile navedeni kemoterapijski protokol u želji da im ne otpadne kosa su primile kemoterapijski protokol ciklofosamid/karboplatina.

Široka paleta ciljane terapije je bila ispitivana ili se još ispituje kod bolesnica s rakom jajnika. Klinički, najznačajniji su se do sada pokazali antiangiogeni lijekovi i PARP (poly (ADP-ribose) polymerease) inhibitori, Bevacizumab je prvi antiangiogeni lijek koji je odobren u prvolinijskom liječenju. Odobren je na temelju dvije studije: GOG-0218 | ICON-7 [48,49]. Obje studije su pokazale da dodatak bevacizumaba poboljšava preživljenje bez progresije bolesti {PFS}, osobito u visokorizičnih bolesnica. Na temelju ove dvije studije, bevacizumab je odobren i u Hrvatskoj od veljače 2017. godine za bolesnice s epitelnim rakom jajnika, jajovoda ili primarnim rakom peritoneuma FIGO stadija IIIB-IIIC koje imaju ostatnu bolest nakon operativnog zahvata i u svih bolesnica FIGO stadija IV. Preporučena doza bevacizumaba je 15 mg/kg svaka tri tjedna uz kemoterapijsko liječenje i nakon toga kao terapija održavanja, do ukupno 15 mjeseci liječenja. Duža primjena bevacizumaba od 15 mjeseci nije pokazala dodatni benefit, a povećana je toksičnost [50]. U našem istraživanju 24% bolesnica je primilo bevacizumab u prvo linijskom liječenju i jedna od navedenih bolesnica je još uvijek bez povrata bolesti.

BRCA1/2 mutacija se obično ne pronalazi kod bolesnica s tumorom jajnika niskog gradusa, te terapija PARP inhibitorima nije standard liječenja [51].

Bolesnice sa seroznim rakom jajnika niskog gradusa mogu imati benefit od endokrine terapije.

Gerhenson i suradnici su ispitali su i pokazali benefit terapije održavanja endokrinom terapijom nakon operativnog zahvata i završetka kemoterapije u vidu produženje PFS-a, ali ne i sveukupnog preživljenja (OS) [52].

Medijan PFS-a bolesnica u našem istraživanju nije postignut. Medijan PFS u bolesnica sa seroznim rakom jajnika niskog gradusa je duži nego u bolesnica s rakom jajnika visokog gradusa [27,54]. Taj benefit nije zabilježen kod bolesnica s ostatnom bolesti, osobito onih u kojih je ostatna bolest veća od 1 cm [37,27] .

Nema standardnog terapijskog protokola kod bolesnica s recidivom bolesti. Neke bolesnice mogu imati benefit od sekundarnog citoreduktivnog zahvata. Crane i suradnicu su pokazali benefit sekundarne citoredukcije ako se uspije postići RO operacije [54] . U našem istraživanju, sekundarnoj citoredukciji je podvrgnuto 36% bolesnica kod kojih je dokazan recidiv bolesti, a u svih bolesnica je zabilježena ostatna bolest nakon operativnog zahvata.

Za razliku od prvolinijskog liječenja, nema striktno preporuke kako liječiti bolesnice kod pojave recidiva bolesti. Sistemska terapija može uključivati kemoterapiju, hormonsku terapiju ili primjenu ciljane terapije. Gershenson i suradnici su pokazali da bolesnice s tumorom jajnika niskog gradusa mogu imati čak veći učinak od endokrine terapije nego kemoterapije, naročito u bolesnica čiji tumor pokazuje ER/PR ekspresiju [29,33]. Sve bolesnice u našem istraživanju su primale kemoterapiju, a 2 bolesnice i hormonsku terapiju (u obje bolesnice je preporučena terapija inhibitorom aromataze letrozolom).

U zadnje vrijeme se ispituje i ciljana terapija. Na temelju dviju studija faze II, OCEANS i AUIRELIA, bevacizumab je odobren i u liječenju bolesnica s recidivom bolesti, kako u platina senzitivnoj bolesti tako i u bolesnica s platina rezistentnom bolesti [55,56]. Iako ne postoje prospektivne studije koje bi potvrdile učinkovitost terapije bevacizumabom kod bolesnica sa seroznim rakom jajnika niskog gradusa, nekoliko retrospektivnih analiza potvrđuju učinkovitost bevacizumaba i kod navedenih bolesnica [57-60]. U našem istraživanju niti jedna bolesnica nije primala bevacizumab u drugolinijskom liječenju tj. kod recidiva bolesti.

S obzirom na učestalu mutaciju MAPK signalnog puta kod bolesnica sa seroznim rakom jajnika niskog gradusa, u zadnje vrijeme se ispituju i MEK inhibitori.

Selumetinib je pokazao učinkovitost u studiji faze II te je zabilježen objektivni odgovor u 15% bolesnica [61]. Kod jedne bolesnice je zabilježen odgovor duži od 7 godina [62]. Za razliku od selumetiniba, studija koja je ispitala učinkovitost binimetiniba naspram kemoterapije nije pokazala očekivanu učinkovitost i prijevremeno je prekinuta unatoč pojedinim prikazima slučaja koje su upućivale na učinkovitost binimetiniba [63]. Studija GOG 0218, koja je ispitala tremetinib naspram kemoterapije kod bolesnica sa seroznim tumorom niskog gradusa, pokazala je superiornost tremetiniba u vidu poboljšanja postotka bolesnica koje imaju objektivni odgovor i produženje PFS-a [64].

Jedna od mogućih mutacija koja može biti detektirana u tumorskom tkivu je i BRAF mutacija. Postoji više pojedinih prikaza slučajeva koji pokazuju korisnost BRAF inhibitora vemurafeniba i dabrofeniba (bilo kao monoterapija ili u kombinaciji s drugim lijekovima) [65-67].

Medijan OS u bolesnica sa seroznim rakom jajnika niskog gradusa je duži nego u bolesnica s rakom jajnika visokog gradusa [27,38]. Medijan OS u našem istraživanju nije dostignut.

7. ZAKLJUČCI

Obzirom na druga istraživanja naše pacijentice su starije životne dobi (medijan 59 godina) i više ih je u menopauzi (60%). Zahvaćenost limfovaskularnog prostora bilo je prisutno u 32,0 % bolesnica, a kod 84% naših bolesnica. Bolest je dijagnosticirana u uznapređevaloj fazi bolesti (FIGO stadij III i IV) što objašnjava kraće vrijeme preživljenja u promatranoj skupini. 84% pacijentica je operirano, četrnaest bolesnica (56,0 %) nije imalo ostatnu bolest poslije operacije, ti podaci govore o dobrom pristupu operativne citoredukcije što je povezano sa dužim preživljenjem. Tri bolesnice (12,0 %) imale su ostatnu bolest manju od 1 cm, a 8 bolesnica (32,0 %) imalo je ostatnu bolest veću od 1 cm. Takav ishod operacije nije zadovoljavajući, ali pošto je velik broj pacijentica operiran u uznapređovalim stadijima bolesti apsolutna citoredukcija nije bila izvediva kod njih. Sve bolesnice izuzev jedne su primile adjuvantnu kemoterapiju, paklitaksela i karboplatine što je zlatni standard u liječenju. 28% pacijentica je liječeno neoadjuvantnom terapijom, a najčešći protokol bila je kombinacija paklitaksela i karboplatine osim jedne koja je primila enoksan. Adjuvantna terapija je bila korištena zbog proširenosti bolesti i nemogućnosti operacije zbog stanja pacijentica što i objašnjava zašto je 71% pacijentica nakon adjuvantne terapije i operacije imalo ostatnu bolest. 24% pacijentica je u terapiji dobilo bevacizumab od kojih je jedna i dalje bez progresije bolesti što je u skladu sa prijašnjim studijama koje govore o povećanju PFS. Ukupan broj bolesnica s recidivom bolesti bio je 11 (44,0 %), medijan je bio 9 mjeseci. Medijan PFS u našem istraživanju je duži u odnosu na pacijentice koje boluju od seroznog karcinoma ovarija visokog gradusa. Sekundarnoj citoredukciji je bilo podvrgnuto 36% bolesnica i u svima je zabilježena ostatna bolest nakon operativnog zahvata. Najučestaliji kemoterapijski protokol prilikom prvog recidiva bio je endoksan (50%), te kombinacija gemcitabina i karboplatine u dvije bolesnice i sama karboplatina u dvije bolesnice. Sve pacijentice su primile kemoterapiju, a endokrinu terapiju su dobile 2 pacijentice, od kojih je jedna umrla. Medijan OS u našem istraživanju nije dostignut, vrijeme preživljenja izraženo medijanom iznosilo je 16 mjeseci.

8. ZAHVALE

Zahvaljujem se svom mentoru doc.dr.sc. Jošku Lešinu, doc.dr.sc. Josipu Jurasu i Kristini Katić dr.med na neizmjernoj pomoći i podršci pri pisanju diplomskog rada. Ovaj rad posvećujem svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili velika podrška tijekom studija.

9. LITERATURA

- [1] Hoffman BL, Schorge OS, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. Williamsova ginekologija. 3. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2021. Str. 735-755.
- [2] Webb P, Jordan S. Epidemiology of epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;41:3-14.
- [3] La Vecchia C. Ovarian cancer: epidemiology and risk factors. *European Journal of Cancer Prevention*. 2017;26(1):55-62.
- [4] Šekerija M, Bubanović B, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Glibo M i sur. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo;2021;6-14.
- [5] Babarović E, Krašević M, Eminović S. Novi model patogeneze karcinoma jajnika. *Medicina Fluminensis*. 2016;52(3):362-69.
- [6] Nash Z, Menon U. Ovarian cancer screening: Current status and future directions. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2020;65:32-45.
- [7] Kossai M, Leary A, Scoazec J-Y, Genestie C. Ovarian cancer: A heterogeneous disease. *Pathobiology*. 2017;85(1-2):41–9.
- [8] Roett MA, Evans P. Ovarian cancer: An overview [Internet]. *American Family Physician*. 2009 [pristupljeno 20.5.2022.]. Dostupno na: <https://www.aafp.org/afp/2009/0915/p609.html>
- [9] Dochez V, Caillon H, Vaucel E, Dimet J, Winer N, Ducarme G. Biomarkers and algorithms for diagnosis of ovarian cancer: CA125, he4, RMI and Roma, a review. *Journal of Ovarian Research*. 2019;12(1).
- [10] Schorge JO, Muto MG, Welch WR, Bandera CA, Rubin SC, Bell DA, i sur. Molecular evidence for multifocal papillary serous carcinoma of the peritoneum in patients with germline BRCA1 mutations. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 1998;90(11):841–5.
- [11] Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, Parast MM, Hirsch MS, Lee Y, i sur. Serous tubal intraepithelial carcinoma: Its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(25):4160–5.

- [12] Levanon K, Crum C, Drapkin R. New insights into the pathogenesis of serous ovarian cancer and its clinical impact. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(32):5284–93.
- [13] Kemppainen J, Hynninen J, Virtanen J, Seppänen M. PET/CT for evaluation of Ovarian Cancer. *Seminars in Nuclear Medicine*. 2019;49(6):484–92.
- [14] Berek J, Renz M, Kehoe S, Kumar L, Friedlander M. Cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum: 2021 update. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*. 2021;155(S1):61-85.
- [15] Trimbos J. Surgical treatment of early-stage ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;41:60-70.
- [16] Chan J, Tian C, Fleming G, Monk B, Herzog T, Kapp D i sur. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: An exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecologic Oncology*. 2010;116(3):301-306.
- [17] Chang S, Bristow R. Evolution of surgical treatment paradigms for advanced-stage ovarian cancer: Redefining ‘optimal’ residual disease. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(2):483-492.
- [18] Hacker N, Rao A. Surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2017;41:71-87.
- [19] Panici P, Maggioni A, Hacker N, Landoni F, Ackermann S, Campagnutta E i sur. Systematic Aortic and Pelvic Lymphadenectomy Versus Resection of Bulky Nodes Only in Optimally Debulked Advanced Ovarian Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*. 2005;97(8):560-66.
- [20] International Collaborative Ovarian Neoplasm Group. Paclitaxel plus carboplatin versus standard chemotherapy with either single-agent carboplatin or cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin in women with ovarian cancer: the ICON3 randomised trial. *Lancet*. 2002 Aug 17;360(9332):505-15
- [21] Kuroki L, Guntupalli S. Treatment of epithelial ovarian cancer. *BMJ*. 2020;;m3773.

[22] van Driel W, Koole S, Sikorska K, Schagen van Leeuwen J, Schreuder H, Hermans R i sur. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(3):230-40.

[23] McGuire W, Hoskins W, Brady M, Kucera P, Partridge E, Look K i sur. Cyclophosphamide and Cisplatin Compared with Paclitaxel and Cisplatin in Patients with Stage III and Stage IV Ovarian Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1996;334(1):1-6.

[24] Gerscheerson DM, Birrer MJ. Management of low-grade, serous carcinomas of the ovary. UpToDate [Internet]. Walham,MA: UpToDate;2022 [Pristupljeno 22.05.2022.]. Dostupno na: https://www.uptodate.com/contents/management-of-low-grade-serous-carcinomas-of-the-ovary?search=milo&source=search_result&selectedTitle=1~1#!

[25] Petrić-Miše B, Šundov D. A therapeutic approach to low-grade serous ovarian carcinoma. *Libri Oncologici Croatian Journal of Oncology*. 2020;48(2-3):109-15.

[26] Gadducci A, Cosio S. Therapeutic Approach to Low-Grade Serous Ovarian Carcinoma: State of Art and Perspectives of Clinical Research. *Cancers*. 2020;12(5):1336.

[27] Nickles Fader A, Java J, Ueda S, Bristow R, Armstrong D, Bookman M i sur. Survival in Women With Grade 1 Serous Ovarian Carcinoma. *Obstetrics & Gynecology*. 2013;122(2):225-32.

[28] Kang J, Lai Y, Cheng W, Kim H, Kuo K, Chen Y i sur. Clinical factors associated with prognosis in low-grade serous ovarian carcinoma: experiences at two large academic institutions in Korea and Taiwan. *Scientific Reports*. 2020;10(1).

[29] Gershenson D, Sun C, Bodurka D, Coleman R, Lu K, Sood A i sur. Recurrent low-grade serous ovarian carcinoma is relatively chemoresistant. *Gynecologic Oncology*. 2009;114(1):48-52.

[30] Gershenson D. Low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Annals of Oncology*. 2016;27:145-49.

- [31] Fader A, Bergstrom J, Jernigan A, Tanner E, Roche K, Stone R i sur. Primary cytoreductive surgery and adjuvant hormonal monotherapy in women with advanced low-grade serous ovarian carcinoma: Reducing overtreatment without compromising survival?. *Gynecologic Oncology*. 2017;147(1):85-91.
- [32] Crane E, Sun C, Ramirez P, Schmeler K, Malpica A, Gershenson D. The role of secondary cytoreduction in low-grade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecologic Oncology*. 2015;136(1):25-29.
- [33] Gershenson D, Sun C, Iyer R, Malpica A, Kavanagh J, Bodurka D i sur. Hormonal therapy for recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum. *Gynecologic Oncology*. 2012;125(3):661-66.
- [34] Tang M, O'Connell R, Amant F, Beale P, McNally O, Sjoquist K i sur. PARAGON: A Phase II study of anastrozole in patients with estrogen receptor-positive recurrent/metastatic low-grade ovarian cancers and serous borderline ovarian tumors. *Gynecologic Oncology*. 2019;154(3):531-38.
- [35] Moujaber T, Balleine R, Gao B, Madsen I, Harnett P, DeFazio A. New therapeutic opportunities for women with low-grade serous ovarian cancer. *Endocrine-Related Cancer*. 2022;29(1):R1-R16.
- [36] Diaz-Padilla, i sur. Ovarian low-grade serous carcinoma: A comprehensive update. *Gynecol. Oncol.* 126, 279-285 (2012)
- [37] Chen M, Jin Y, Bi Y, Yin J, Wang Y, Pan L. A survival analysis comparing women with ovarian low-grade serous carcinoma to those with high-grade histology. *Onco Targets Ther.* 2014 Oct 16;7:1891-9.
- [38] Gockley A, Melamed A, Bregar AJ, Clemmer JT, Birrer M, Schorge JO i sur. Outcomes of Women With High-Grade and Low-Grade Advanced-Stage Serous Epithelial Ovarian Cancer. *Obstet Gynecol.* 2017 Mar;129(3):439-447.
- [39] Colombo N, Sessa C, du Bois A, i sur. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and

advanced stages, borderline tumors and recurrent disease. *Annals of Oncology* 2019; 30: 672-705.

[40] Ovarian Cancer [Internet]. NCCN. 2022 [pristupljeno 28.6.2022]. Dostupno na: <https://www.nccn.org/patientresources/patient-resources/ovarian-cancer>

[41] du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard J, Pfisterer J. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGOVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 Mar 15;115(6):1234-44

[42] Trimbos, J. B. i sur. International collaborative ovarian neoplasm trial 1 and adjuvant chemotherapy in ovarian neoplasm trial: Two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.* 95, 105-112 (2003).

[43] Lawrie, T. A., Winter-Roach, B. A., Heus, P. & Kitchener, H. C. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD004706 (2015).

[44] Bell, J. i sur. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol, Oncol*, 102, 432-439 (2006)

[45] Makar AP, Tropé CG, Tummers P, Denys H, Vandecasteele K. Advanced Ovarian Cancer: Primary or Interval Debulking? Five Categories of Patients in View of the Results of Randomized Trials and Tumor Biology: Primary Debulking Surgery and Interval Debulking Surgery for Advanced Ovarian Cancer. *Oncologist*. 2016; 21(6):745-754,

[46] Vergote J, Coens C, Nankivell M, Kristensen GB, Parmar MKB, Ehlen T, i sur.; EORTC; MRC CHORUS study investigators. Neoadjuvant chemotherapy versus debulking surgery in advanced tubo-ovarian cancers: pooled analysis of individual

patient data from the EORTC 55971 and CHORUS trials. *Lancet Oncol.* 2018 14. 15. 16. 17. 18. 19. 20. 21. 22. 23. 24. 25: 26. 2H: 28. 29. Dec;19(12):1680-1687.

[47] Fagotti A, Ferrandina MG, Vizzielli G, Pasciuto T, Fanfani F, Gallotta V, i sur. Randomized trial of primary debulking surgery versus neoadjuvant chemotherapy for advanced epithelial ovarian cancer (SCORPION-NCT01461850). *Int J Gynecol Cancer.* 2020 Nov;30(11):1657- 1664.

[48] Burger RA, Brady MF, Bookman MA, i sur. Gynecologic Oncology Group Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2473-2483.

[49] Perren TJ, Swart AM, Pfisterer J, i sur. A phase 3 trial of bevacizumab in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2011; 365(26):2484—2496.

[50] Pfisester J., Joly F, Kristensen G., i sur. Optimal treatment duration of bevacizumab (BEV) combined with carboplatin and paclitaxel in patients (pts) with primary epithelial ovarian (EOC), fallopian tube (FTC) or peritoneal cancer (PPC): A multicenter open-label randomized 2-arm phase 3 ENGOT/GCIG trial of the AGO Study Group, GINECO, and NSGO (AGO-OVAR 17/BOOST, GINECO OV118, ENGOT Ov-15, NCT01462890),

[51] Norquist, B. M. i sur. Inherited mutations in women with ovarian carcinoma. *JAMA Oncol.* 2, 482-490 (2016)

[52] Gershenson DM, Bodurka D, Coleman RL, Lu KH, Malpica A, Sun CC. Hormonal maintenance therapy for women with low-grade serous cancer of the ovary or peritoneum. *J Clin Oncol.* 2017;35:1103-11.

[53] Bodurka DC, Deavers MT, Tian C, i sur. Reclassification of serous ovarian carcinoma by a 2- tier system: a Gynecologic Oncology Group Study. *Cancer.* 2012;118(12):3087-3094

[54] Crane EK, Sun CC, Ramirez PT i sur. The role of secondary cytoreduction in lowgrade serous ovarian cancer or peritoneal cancer. *Gynecol Oncol* 2015; 136: 25-29.

[55] Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, 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(17):2039-45.

[56] Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, Sorio R, et al. Bevacizumab combined with chemotherapy for platinum-resistant recurrent ovarian cancer: The AURELIA open-label randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2014; 32(13):1302-8. 3

[57] Bidus MA, Webb JC, Seidman JD, Rose GS, Boice CR, Elkas JC. Sustained response to bevacizumab in refractory well-differentiated ovarian neoplasms. *Gynecol Oncol*. 2006;102(1):5-7.

[58] Schmeler KM, Tao X, Sun CC, Malpica A, Deavers M, Sood A, et al. Encouraging responses with bevacizumab in recurrent low-grade serous ovarian cancer. *Proc ASCO*. 2010; 28:15

[59] Dalton HJ, Fleming ND, Sun CC, Bhosale P, Schmeler KM, Gershenson DM. Activity of , bevacizumab-containing regimens in recurrent low-grade serous ovarian or peritoneal cancer: A single institution experience. *Gynecol Oncol*. 2017;145(1):37-40.

[60] Rose PG, Mahdi H, Jernigan A, Yang Bin. Activity of bevacizumab in patients with low-grade serous ovarian carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2016;26:1048-52.

[61] Farley J, Brady WE, Vathipadiekal V, Lankes HA, Coleman R, Morgan MA, et al.: Selumetinib in women with recurrent low-grade serous carcinoma of the ovary or peritoneum: An openlabel, singlearm, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2014:134-40.

[62] Takekuma, M., Wong, K.K. & Coleman, R.L. A long-term surviving patient with recurrent lowgrade serous ovarian carcinoma treated with the MEK1/2 inhibitor, selumetinib. *gynaeco/ oncol res pract* 3, 5 (2016),

[63] Monk BJ, Grisham RN, Banerjee S, Kalbacher E, Mirza MR, Romero |, et al.: MILO/ENGOTov11: Binimetinib versus physician's choice chemotherapy in recurrent or persistent lowgrade serous carcinomas of the ovary, fallopian tube, or primary peritoneum. *J Clin Oncol* 2020.

[64] Gershenson DM, Miller A, Brady W, Paul J, Caty K, Rodgers W, i sur: A randomized phase II/III study to assess the efficacy of trametinib in patients with recurrent or progressive lowgrade serous ovarian or peritoneal cancer. *Ann Oncol*, 2019;30:851-934.

[65] Combe P, Chauvenet L, Lefrere-Belda MA, Blons H, Rousseau C, Oudard S, Pujade-Lauraine E. Sustained response to vemurafenib in a low grade serous ovarian cancer with a BRAF V600E mutation. *Invest New Drugs*. 2015 Dec;33(6):1267-70.

[66] Tholander B, Koliadi A, Botling J, et al. Complete response with combined BRAF and MEK inhibition in BRAF mutated advanced low-grade serous ovarian carcinoma. *Ups J Med Sci*. 2020;125(4):325-329.

[67] Hyman DM, Puzanov |, Subbiah V, Faris JE, Chau |, Blay JY, i sur. Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med*. 2015 Aug 20;373(8):726-36. d

10. ŽIVOTOPIS

Moje ime je Karlo Grudić, rođen sam 17.6.1997. u Čakovcu. Gimnaziju sam završio u Čakovcu, a medicinu upisao u akademskoj godini 2016./2017.