

REPRODUKCIJA NAKON LIJEČENJA KARCINOMA JAJNIKA

Jukić, Ivan

Master's thesis / Diplomski rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:299175>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-06**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ivan Jukić

REPRODUKCIJA NAKON LIJEČENJA KARCINOMA JAJNIKA

Diplomski rad

RIJEKA, 2019.

SVEUČILIŠTE U RIJECI

MEDICINSKI FAKULTET

INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI

SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINA

Ivan Jukić

REPRODUKCIJA NAKON LIJEČENJA KARCINOMA JAJNIKA

Diplomski rad

RIJEKA, 2019.

Mentor rada: Doc. dr. sc. Vedran Frančišković , dr.med.

Diplomski rad ocjenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. _____

2. _____

3. _____

Rad sadrži 30 stranica, 0 slika, 2 tablice, 18 literaturnih navoda.

ZAHVALA

Zahvaljujem se mentoru Doc. dr. sc. Vedranu Frančiškoviću na savjetima, pomoći i razumijevanju oko izrade ovog diplomskog rada.

Zahvaljujem se i svojoj obitelji na neizmornoj podršci tijekom svih godina studiranja i tijekom izrade ovog diplomskog rada.

Sadržaj

1. UVOD	1
2. SVRHA RADA	3
3. ANATOMIJA JAJNIKA.....	4
4. KARCINOM JAJNIKA	5
4.1. PATOGENEZA KARCINOMA JAJNIKA	5
4.2. GENETIKA KARCINOMA JAJNIKA	6
4.3. FAKTORI RIZIKA ZA KARCINOM JAJNIKA	7
4.4. PROGNOŠTIČKI FAKTORI KARCINOMA JAJNIKA.....	8
4.5. PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORA JAJNIKA.....	8
4.6. KLINIČKA SLIKA I KLINIČKA KLASIFIKACIJA TUMORA JAJNIKA.....	9
4.7. DIJAGNOSTIKA I SKRINING KARCINOMA JAJNIKA	11
4.8. LIJEČENJE KARCINOMA JAJNIKA.....	11
4.9. OPERACIJA DRUGOG POGLEDA.....	12
5. FERTILITY – SPARING SURGERY	13
5.1. EPITELNI KARCINOM JAJNIKA	13
5.2. BORDERLINE TUMORI.....	15
5.3. NE EPITELNI TUMORI JAJNIKA	16
5.3.1. TUMORI SPOLNIH STANICA	16
5.3.2. TUMORI SPECIJALIZIRANE OVARIJSKE STROME.....	17
5.4. RECIDIVIRAJUĆA BOLEST	18
5.5. PRAĆENJE BOLESNICA NAKON ZAVRŠENOG LIJEČENJA	18
5.6. REPRODUKCIJA	19
5.7. ISHODI TRUDNOĆA	19
6. RASPRAVA.....	21
7. ZAKLJUČAK	23
8. SAŽETAK.....	24
9. SUMMARY	25
10. LITERATURA	26
11. ŽIVOTOPIS	30

POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

K- ras - eng. Kristen rat sarcoma viral oncogene homolog, hrv. Prijenosni GTP stanični protein

HER2/neu – eng. Human epidermal growth factor 2, hrv. Ljudski epidermalni faktor rasta 2

BRCA – eng. Breast cancer gene, hrv. Gen karcinoma dojke

FIGO – fran. **Fédération** internationale de gynécologie et d'obstétrique

eng. International Federation of Gynecology and Obstetrics, hrv. Međunarodno društvo za ginekologiju i opstetriciju

CT - eng. Computed tomography, hrv. Kompjuterizirana tomografija

KKS - kompletna krvna slika

DKS – diferencijalna krvna slika

CA 125 – eng. Cancer antigen 125, hrv. Karcinomski antigen 125

β hCG – beta humani korionski gonadotropin

AFP – alfa fetalni protein

LDH – laktat dehidrogenaza

RTG – rendgenogram

FSS – eng. Fertility sparing surgery, hrv. Poštedna operacija čuvanja plodnosti

BEP protokol – protokol bleomicin, etopsid, cisplatina

ESD – efektivna sterilizirajuća doza

1. UVOD

Tumori jajnika su značajna bolest u žena širom svijeta. Najčešće je zahvaćena populacija u postmenopauzi. Tumori jajnika su poprilično složen problem iz razloga što obuhvaćaju različite kliničke entitete koji se svrstavaju u različite kategorije. Prema histološkoj klasifikaciji razlikujemo četiri osnovne skupine tumora to su: epitelno – stromalni tumori, tumori spolnih stanica, tumori specijalizirane strome jajnika i metastatski tumori. Obzirom na klinički tijek mogu biti dobroćudni, zloćudni i tumori ograničenog zloćudnog potencijala.(1, 2)

U svijetu je godišnja incidencija karcinom jajnika oko 239 000 slučajeva , u SAD-u oko 21 290, a godišnje u svijetu je zabilježeno oko 152 000 smrtnih slučajeva, u SAD-u 14 800 smrti od karcinoma jajnika. Karcinom jajnika je sedmo najčešće tumorsko oboljenje u žena. Procjenjuje se da se u oko 10% slučajeva javlja u mlađoj dobi, što predstavlja problem u ostvarivanju potomstva u fertilnih žena. Tumori jajnika su podmukli kasno daju simptome i znakove bolesti, samo 15% se dijagnosticira u I stadiju gdje preživljavanje iznosi oko 92%, a generalno preživljavanje je 30- 40%.(3, 4)

Epitelni karcinomi su zastupljeni u žena u postmenopauzi, rijetko se javljaju u fertilnoj dobi. U fertilnoj dobi su česti borderline tumori, obično poznati kao tumori granične malignosti te tumori spolnih stanica i specijalizirane strome jajnika.

U fertilnih žena koje obole od karcinoma jajnika, a imaju želju za ostvarivanjem potomstva treba razmisliti o poštednim načinima liječenja ako to ne utječe na krajnji ishod bolesti u usporedbi s uobičajenim pristupom liječenju. Poštedne operacije uključuju :

1. Ovarijsku cistektomiju

2. Unilateralnu adneksektomiju

3. Unilateralnu adnektomiju, histerektomija i limfadenektomija s očuvanjem kontralateralnog jajnika

4. Obostrana adnektomija sa očuvanjem uterusa

Zadnje dvije metode uključuju postupke asistiranje reprodukcije u svrhu ostvarivanja potomstva.(5)

2. SVRHA RADA

U ovom diplomskom radu obrađuje se karcinom i drugi malignomi jajnika s naglaskom na mlađu fertilnu dob. Radi jednostavnosti i lakšeg razumijevanja ovog rada pod temu karcinom jajnika ubrojani su i drugi malignomi jajnika koji po histološkoj klasifikaciji i užem kontekstu nisu isključivo epitelnog podrijetla i u patološko histološkom smislu ne smatraju se karcinomima. Opisuju se problemi fertilne dobi u žena koje imaju malignom jajnika te mogućnosti liječenja s nakanom očuvanja plodnosti i mogućnosti rađanja. Usporedit će se liječenje klasičnim operacijskim pristupom tj. radikalni s pošteđnim operacijskim pristupom odnosno konzervativnim, te raspraviti o indikacijama za pošteđni zahvat s ciljem očuvanja mogućnosti rađanja i krajnjim ishodom liječenja. Vidjet ćemo također i ishod trudnoća u žena koje su sačuvale mogućnost rađanja.

U prvom djelu ovog rada iznesene su osnovne informacije o malignomima jajnika, zatim su opisani pojedini tumori obzirom na njihovo histološko podrijetlo i terapijski pristup shodno tome, a na kraju je prikazan i ishod u reprodukcijском smislu.

U izradi ovog preglednog rada korišteni su znanstveni članci na zadanu temu te dostupna medicinska literatura. Za izradu rada također su u obzir uzete priznate svjetske klasifikacije i smjernice kao i smjernice Hrvatskog društva za ginekologiju i opstetriciju.

3. ANATOMIJA JAJNIKA

Jajnik je unutarnji, ženski parni spolni organ koji proizvodi jajne stanice i spolne hormone. Razvija se u stražnjem dijelu trbušne šupljine i tijekom fetalnog života postupno se spušta i zauzima svoje mjesto u ženskoj zdjelici. Ima oblik spljoštenog elipsoida koji stoji vertikalno. Lateralna površina (*facies lateralis*) okrenuta je stijenci zdjelice, medijalna površina (*facies medialis*) gleda u zdjeličnu šupljinu, gornji kraj (*extremitas tubaria*) u bliskom je odnosu s jajovodom, a donji (*extremitas uterina*) s maternicom. Stražnji rub (*margo liber*) je slobodan, a na prednji (*margo mesovaricus*) hvata se peritonealna duplikatura i na tom mjestu ulaze i izlaze krvne žile i živci (*hilus ovarii*).

Površinu jajnika prekriva jednoslojni kubični epitel, ispod njega je vezivna čahura (*tunica albuginea*). Unutar jajnika razlikujemo koru i srž koje nisu jedna prema drugoj oštro razgraničene. Potporni aparat čini gusto vezivo, a specifične tvorevine su jajni folikuli koji sadrže jajnu stanicu i nalaze se u različitim fazama razvoja, mnogi od njih velikim djelom propadaju što se naziva atrezijom.(6)

4. KARCINOM JAJNIKA

Karcinom jajnika je maligno oboljenje u žena, najčešće pogađa žene u postmenopauzi i tu dominira epitelni karcinom koji ima izrazito veliku malignost. Žene u fertilnoj dobi vrlo rijetko obolijevaju od epitelnog karcinoma, u njih su češći epitelni tumori ograničene malignosti tj. borderline tumori. Tumori spolnih stanica i specijalizirane strome jajnika češće se javljaju u mladoj dobi i nisu rijetkost u dječjoj dobi. Ti tumori su karakteristični po tome što je njihova malignost varijabilna ovisno o ostalim histološkim komponentama tumora.

4.1. PATOGENEZA KARCINOMA JAJNIKA

Mehanizam nastanka karcinoma jajnika je enigma, postoje brojne teorije koje objašnjavaju kako se razvija karcinom, no ni jedna teorija nije potvrđena kao univerzalna. Kada je riječ o karcinomima jajnika najčešće se misli na epitelni karcinom, u fertilnih žena češće se razvija atipična epitelna proliferacija poznata kao karcinom ograničenog zloćudnog potencijala tj. borderline tumor. Tri su osnovna pravca koja tumače nastanak epitelnog karcinoma i borderline tumora :

1. Hipoteza neprestanih ovulacija podrazumijeva česte ovulacije koje se dešavaju jednom mjesečno, one oštećuju površinski epitel jajnika i na taj način dovode do mikrotrauma na površini jajnika, a to je poticaj na proliferaciju i ubranu mitozu. Veći broj mitozu znači i veću mogućnost nastajanja mutacija unutar stanica.
2. Gonadotropinska hipoteza podrazumijeva izloženost hormonima hipofize koji konstantno stimuliraju folikule na rast, razvoj i ovulaciju, a to vodi traumi površinskog epitela jajnika.
3. Hipoteza zdjelične kontaminacije govori o mogućem štetnom djelovanju vanjskih tvari na površinu jajnika. U prilog te teorije opisuje se štetno djelovanje pudera kojeg su žene koristile

za vanjsku genitalnu uporabu. Istraživanja su također pokazala da histerektomirane žene ili žene koje imaju podvezane jajovode imaju rjeđu stopu oboljenja.

Cramer i Welch su te teorije pokušali objediniti u jednu teoriju, oni smatraju da najprije dolazi do uvrtnja površinskog epitela jajnika u stromu, nakon toga dešava se proliferacija i diferencijacija epitela, a zatim pod nepoznatim okolnostima se dešava maligna transformacija.(2)

Smatra se da je površinski epitel jajnika celomskog podrijetla, invaginacijom celomskog epitela nastaju Mullerovi kanali iz kojih se razvijaju unutarnji spolni organi u žene. U tome se pronalazi objašnjenje zašto su neki epitelni karcinomi serozni, mucinozni, endometrioidni, ili karcinomi svijetlih stanica.

Tumori spolnih stanica nastaju neoplastičnom transformacijom primitivne spolne stanice, pri čemu nastaju nezrele stanice s različitim stupnjem diferencijacije. Iz tih stanica različito diferenciranih razvijaju se malignomi spolnih stanica.

Tumori specijalizirane ovarijske strome najvjerojatnije se razvijaju iz spolnog tračka embrionalnih gonda. Nezrele stanice gonadalnog mezenhima mogu se diferencirati u nekoliko vrsta stanica pa odatle dolaze i nazivi pojedinih malignoma.(1)

4.2. GENETIKA KARCINOMA JAJNIKA

Malignomi jajnika nastaju mutacijama protoonkogenih u onkogene, najznačajniji onkogeni su K - ras (prijenosni GTP stanični protein) i HER - 2/neu (receptor faktora rasta). U bolesnicima u čijim tumorima jajnika su izraženi ti onkogeni postoji veća mogućnost ponovnog javljanja bolesti i kraće je preživljavanje. Značajnu ulogu imaju i tumorsupresorski geni BRCA1 i BRCA2 oni se povezuju i sa obiteljskim oblikom karcinoma jajnika i dojke. Ti geni kao i p53

kontroliraju stanični ciklus i sprječavaju da stanica ode u proliferaciju ako je došlo do oštećenja. Da bi nastao malignom nužno je da dođe do inaktivacije na oba alela tumorsupresorskih gena, to je recesivno svojstvo ili postoji inaktivacija jednog alela koja se naslijeđi, a mutacijom ili delecijom dijela kromosoma izgubi se aktivacija drugog alela. (1,2)

4.3. FAKTORI RIZIKA ZA KARCINOM JAJNIKA

Mnogi autori su istraživali čimbenike rizika za razvoj karcinoma jajnika, te su došli do zaključka da mnogi čimbenici rizika se mogu tumačiti i kroz teorije patogeneze karcinoma. Epidemiološka istraživanja pokazuju da žene koje nisu rađale ili su rodile prvo dijete u kasnijoj životnoj dobi imaju veći rizik za oboljenje, tome u prilog ide spoznaja da su u tih žena rjeđa anovulacijska razdoblja koja imaju protektivnu ulogu u čuvanju površinskog epitela. Dojenje također može biti uzrok anovulacijskih zbivanja, te žene koje češće i duže doje imaju manju incidenciju oboljenja. Osobe koje uzimaju kombiniranu oralnu hormonalnu kontracepciju su zaštićene zbog anovulacijskog djelovanja terapije. Za hormonsko nadomjesno liječenje nema sigurnih pokazatelja, neke studije idu u prilog zaštitnog, a neke štetnog djelovanja. Neplodnost također djeluje zaštitno na pojavu karcinoma. U koliko se radi o tubarnoj tj. mehaničkoj neplodnosti smatra se kako postoji smanjeno djelovanje vanjskih tvari koje ascenzijom mogu doprijeti do površine jajnika, endokrina neplodnost uzrokovana anovulacijom smanjuje opasnost od pojave oboljenja. Liječenje neplodnosti preparatima koji potiču ovulaciju mogu dovesti do veće vjerojatnosti za razvoj oboljenja.

Ne zna se točna uloga prehrane i načina života na razvoj karcinoma. Neke studije smatraju da masnoće životinjskog podrijetla djeluju štetno i povećavaju vjerojatnost za oboljenje, dok prehrana bogata voćem i povrćem ima protektivnu ulogu. Tjelesna aktivnost i umjerena težina imaju zaštitnu ulogu u nastanku karcinoma jajnika.(2)

4.4. PROGNOŠTIČKI FAKTORI KARCINOMA JAJNIKA

Postoje brojni faktori koji utječu na prognozu karcinoma jajnika. Međunarodno društvo za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) vrši kliničko stupnjevanje odnosno stage malignoma. Postoje četiri stupnja bolesti prema FIGO klasifikaciji, oni malignomi nižeg stupnja imaju bolju prognozu. Osim kliničke klasifikacije važan je histološki tip malignoma kao i stupanj diferencijacije odnosno gradus bolesti (G), tu razlikujemo stupnjevanje od jedan do četiri. Ako govorimo o najčešćem epitelnom karcinomu, na prognozu značajno utječe i histološki subtip tumora. Tako su mucinozni karcinomi obično nižeg gradusa i samim time imaju nešto bolju prognozu od seroznih karcinoma. Za ishod bolesti je bitno također da li je tumor inkapsuliran ili probija čahuru, te da li postoji residua ili je tumor uklonjen u cijelosti. Prognoštički faktori su i dob bolesnica, visina (CA-125) karcinomski antigen 125, hormonski receptori i prisutnost onkogeno HER2/neu.(7)

4.5. PATOLOŠKA KLASIFIKACIJA TUMORA JAJNIKA

Tablica 1. Patološka klasifikacija tumora jajnika, pojednostavljena prema izvornoj klasifikaciji Svjetske zdravstvene organizacije.(1)

EPITELNO STROMALNE NOVOTVORINE POKROVNOG EPITELA
serozni tumori
mucinozni tumori
endometrioidni tumori
adenokarcinomi svijetlih stanica
tumori prijelaznog epitela (Brennerov tumor)
NOVOTVORINE SPOLNIH STANICA
teratomi
disgerminomi
tumori žumanjčane vreće
koriokarcinomi

NOVOTVORINE SPECIJALIZIRANE STROME JAJNIKA
tekomi
fibromi
tumori granulosa stanica
tumori Sertoli-Leydigovih stanica
hilusni tumori
METASTATSKI TUMORI

4.6. KLINIČKA SLIKA I KLINIČKA KLASIFIKACIJA TUMORA JAJNIKA

Tumori jajnika predstavljaju problem jer se često vrlo kasno dijagnosticiraju. Ti tumori u početku ne prave probleme, pa se često i slučajno otkriju prilikom nekog drugog ili tijekom rutinskog pregleda. Simptomatologija je nespecifična, javlja se osjećaj nadutosti, pritiska i boli u truhu. Zbog pritiska na crijevo i živce često se javlja opstipacija, a ponekad i proljev, zbog pritiska na mokraćni mjehur mogući su poremećaji vezani uz mokrenje, a ponekad se javlja i bol u leđima. U slučaju torzije moguć je iznenadni nastup jake i tupe boli koja daje sliku akutnog abdomena, ponekad se sama bolest manifestira nakon što je dala metastaze pa se otkrije već metastatska simptomatologija.(2)

Tablica 2. Klasifikacija karcinoma jajnika prema Međunarodnom društvu za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) 2012. (8)

FIGO 1
Tumor ograničen na jajnike
FIGO 1 A
Tumor ograničen na jedan jajnik, inkapsuliran, bez zloćudnih stanica u ascitesu.
FIGO 1 B
Tumor na oba jajnika, bez zloćudnih stanica u ascitesu, intaktna kapsula.

FIGO 1 C

Tumor 1A ili 1B sa probijenom kapsulom ili zloćudnim stanicama u ascitesu ili pozitivni peritonealni ispirak.

FIGO 2

Tumor zahvaća jedan ili dva jajnika sa širenjem na tkivo zdjelice

FIGO 2 A

Širenje na /ili presadnice u maternicu ili jajovode.

FIGO 2 B

Širenje tumora na drugo zdjelično tkivo.

FIGO 2 C

Tumor 2A ili 2B s puknutom kapsulom ili zloćudne stanice u ascitesu ili peritonealnom ispirku.

FIGO 3

Tumor zahvaća jedan ili dva jajnika, peritonealni implantati izvan zdjelice i/ili pozitivni regionalni limfni čvorovi. Površinski jetrene presadnice i/ili širenje na omentum i crijevo.

FIGO 3 A

Mikroskopske peritonealne presadnice izvan zdjelice.

FIGO 3 B

Peritonealni implantati izvan zdjelice do veličine 2 cm.

FIGO 3 C

Peritonealne presadnice izvan zdjelice > 2cm,i/ ili zahvaćeni regionalni limfni čvorovi.

FIGO 4

Prisutnost udaljenih presadnica (isključujući peritonealne). Ukoliko postoji pleuralni izljev mora biti citološka potvrda zloćudnih stanica da bi se prepisao stadij FIGO 4.

4.7. DIJAGNOSTIKA I SKRINING KARCINOMA JAJNIKA

Dijagnoza se postavlja isključivo na temelju patohistološke potvrde bolesti tijekom dijagnostičko terapijskog operativnog zahvata, iznimno putem biopsije pod kontrolom ultrazvuka ili CT-a (kompjuterizirana tomografija). Za procjenu stupnja proširenosti bolesti bitna je anamneza, fizikalni pregled, ginekološki pregled, ultrazvučna pretraga, laboratorijske pretrage krvi (KKS-kompletna krvna slika, DKS-diferencijalna krvna slika, biokemija), tumorski biljezi koji uključuju CA-125, beta humani korionski gonadotropin (β – hCG), alfafetoprotein (AFP), laktat dehidrogenaza (LDH). Osim njih za procjenu proširenosti koristimo i CT zdjelice, trbuha i prsnog koša, rendgenogram (RTG) grudnih organa. Prema potrebi moguće je koristiti i drugu dijagnostičku obradu.

Obzirom da je to podmukla bolest koja ne daje simptome i znakove razmatra se uvođenje skrininga. Ne postoji protokol koji bi definirao kako to činiti, u Sjedinjenim američkim državama (SAD-u) i Ujedinjenom kraljevstvu (UK) su pokušali s određivanjem CA-125 i transvaginalnim ultrazvukom, no rezultati nisu zadovoljavajući. (2,8)

4.8. LIJEČENJE KARCINOMA JAJNIKA

Primarno liječenje podrazumijeva citoredukciju tj, odstranjenje tumorskog tkiva gdje ostatna rezidua iznosi „0“ cm, ponekad ju nije moguće postići. Kirurški tretman podrazumijeva procjenu stupnja proširenosti bolesti, a to se postiže uzimanjem ispirka trbušne šupljine s četiri tipična mjesta: mala zdjelica, lijevi i desni parakolični prostor i subdijafragmalno. Osim toga uzima se biopsija sa sumnjivih mjesta, najmanje 15 do 20 bioptata. Kirurški zahvat uključuje potpunu resekciju trbušne marame i svih priraslica, apendektomiju, zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju, a na kraju histerektomiju i obostranu adnektomiju, neki

kirurzi uklanjaju i rektovaginalni septum i dio ravnog crijeva, te vrše potpunu egzenteraciju zdjeličnog peritoneuma. Misli se da sam kirurški zahvat ima višestruke prednosti, omogućuje bolju djelotvornost imunološkog sustava i bolji učinak kemoterapeutika na ostatni tumor.

Ako je riječ o FIGO 1A i 1B, gradusa 1 smatra se da je dovoljan kirurški zahvat, FIGO 1A i 1B ,gradusa 2 podrazumijeva praćenje nakon kirurškog zahvata ili primjenu kemoterapije bazirane na paklitakselu i platini, dok FIGO 1C, neovisno o gradusu ili 1A i 1B gradusa 3 ili karcinom svijetlih stanica zahtijevaju adjuvantnu kemoterapiju. Stadiji od FIGO 2 do FIGO 4 nakon kirurškog tretmana su podložni adjuvantnoj kemoterapiji baziranoj na paklitakselu, platini, a ponekad uz dodatak i bevacizumaba. Bolesnice koje zbog proširenog stadija i veličine tumora nisu kandidati za kiruršku citoredukciju se podvrgavaju neoadjuvantnoj kemoterapiji , a nakon toga idu na kirurški tretman.(2,8)

4.9. OPERACIJA DRUGOG POGLEDA

Operacija drugog pogleda je indicirana u bolesnica nakon minimalno šest mjeseci od prvog zahvata i nakon provedenog ciklusa kemoterapijskog liječenja. Za FIGO stadij od 1 do 2 preporuka je laparaskopski pristup, a za FIGO stadij od 3 do 4 smatra se da je bolji laparatomijski pristup jer se vjerojatno očekuje i rezidua tumora. Cilj operacije drugog pogleda je učiniti inspekciju trbušne šupljine i otkriti moguće rezidue bolesti, moguće je tada i ukloniti ostatne rezidue.(2,7)

5. FERTILITY – SPARING SURGERY

Fertility – sparing surgery (FSS) je poštedni operacijski pristup u liječenju epitelnih karcinoma i drugih malignoma jajnika. Ta metoda kirušskog liječenja podrazumijeva čuvanje maternice te kontralateralnog jajnika i jajovoda. Ovaj pristup je namijenjen ženama ispod četrdesete godine života, koje imaju želju da zadrže mogućnost reprodukcije. Kiruški zahvat može se izvesti laparaskopskim ili laparatomijским pristupom, a da bi bilo moguće izvođenje zahvata moraju postojati jasne indikacije, a ishod liječenja ne smije odstupati od radikalne metode liječenja.

Zahvat se može ponuditi ženama sa epitelnim karcinomom jajnika, borderline tumorom, tumorom spolnih stanica i specijalizirane ovarijske strome. (9,10)

5.1. EPITELNI KARCINOM JAJNIKA

Epitelni karcinom jajnika čini 90% malignih oboljenja ovog organa, uglavnom pogađa žene u postmenopauzi. U 3% -14% slučajeva obuhvaća žene fertile dobi. Petogodišnje preživljavanje za FIGO stadij 1 se kreće između 70% do 100%, dok za stadij 2 ono iznosi između 50% do 95%. Po zastupljenosti najčešće je riječ o seroznim karcinomima, a zatim ih slijede mucinozni, endometrioidni i karcinomi svijetlih stanica.(4)

Rađene su brojne retrospektivne studije koje proučavaju sigurnost i ishod poštednog pristupa, a isto tako proučavan je i povratak bolesti u odnosu na klasičan radikalni pristup liječenju. Brojana istraživanja pokazuju da su žene FIGO stadija 1A i gradusa G 1,2, te FIGO stadij 1C, gradusa G1 kandidati za poštedni operacijski pristup u koliko je subhistološki riječ o seroznom, mucinoznom ili endometrioidnom karcinomu.. Istraživanja pokazuju da je petogodišnje i desetogodišnje preživljavanje uspoređujući radikalni i poštedni pristup bez

statističke značajnosti. Uspoređujući povrat bolesti između dvije skupine, značajno je da se relaps ranije javlja u skupini liječenih poštudnim pristupom, između 10 i 11 mjeseci od primarne operacije i najčešće je prisutan na kontralateralnom jajniku, dok se relaps u radikalno liječenih pojavljuje kasnije, između 45 i 55 mjeseci od primarne operacije i češće je riječ o ekstraovarijskom povratu bolesti. Istraživanja su došla do zaključka da je metoda FSS sigurna za bolesnice sa gore opisanim stadijima i tipovima epitelnog karcinoma.

Prije samog zahvata vrši se kirurška evaluacija bolesti. Postavlja se pitanje da li je potrebna kod svih bolesnica limfadenektomija i omentektomija obzirom da su u većini slučajeva limfni čvorovi negativni kod bolesnica kojima je planirana FSS. Prema preporukama europskog i američkog onkološkog društva one se i dalje provode . Također se raspravlja o FSS kod karcinomima stadija FIGO 1C, gradusa G 2 i 3, no studije ne mogu garantirati sigurnost za bolesnice obzirom da ne postoji dovoljan broj dokaza i slučajeva na kojima je moguće provesti randomiziranu studiju.(9,11,12)

Izvešće koje je objavljeno u britanskom časopisu za rak potvrđuje sigurnost FSS metode u skladu s preporučenim indikacijama, no autori navode kako je teško standardizirati studije ispitanika u kojih je liječenje provedeno FSS metodom i radikalnim zahvatom iz razloga što postoje razlike u dobi, histološkom subtipu i diferencijaciji tumora u te dvije grupe ispitanika liječenih kirurški na dva načina.(10)

Epitelni karcinomi svijetlih stanica čine 5% do 25% svih epitelnih karcinoma jajnika, a smatra se kako 14% pogađa fertilnu dob. Po FIGO preporukama i preporukama europskog onkološkog društva smatra se kako te bolesnice trebaju radikalni kirurški pristup neovisno o stadiju bolesti. Grupa istraživača u SAD-u objavila je članak u časopisu za ginekološku onkologiju gdje su u svom istraživanju pokazali da je FSS sigurna metoda u usporedbi s radikalnim pristupom u fertilnih žena oboljelih od karcinoma svijetlih stanica stadija FIGO 1A i 1C.

U stadiju FIGO 1C češći je povrat bolesti nego u stadiju FIGO 1A, no uspoređujući ishod operacijskog liječenja stopa preživljavanja se ne razlikuje između FSS i radikalnog pristupa. Smatra se da je stopa povrata bolesti kod ranog stadija oko 17%. Međunarodna grupa za ginekološku onkologiju (GCIIG) smatra kako se FSS može ponuditi kod stadija FIGO 1A, dok mrežne nacionalne smjernice za rak smatraju da ne treba postojati ograničenje ni za stadij FIGO 1C.(13)

Retrospektivna studija provedena u Francuskoj promatrala je relaps bolesti nakon radikalnog zahvata i FSS, zaključeno je da osobe koje su podvrgnute radikalnom zahvatu imaju drugačiji stadij bolesti, riječ je o lošijoj diferencijaciji karcinoma, relaps je ekstraovarijski te je ishod liječenja relapsa teži, nego u osoba liječenih FSS koji u startu imaju karcinom nižeg stadija i bolje diferencijacije, tu se radi uglavnom o izoliranom ovarijskom relapsu.

Studija je pokazala i statistički značajnu razliku koja upućuje na činjenicu da serozni karcinom ima češću pojavu relapsa u odnosu na mucinozni istog FIGO stadija.(14)

5.2. BORDERLINE TUMORI

Borderline tumori ili tumori ograničenog malignog potencijala su epitelni tumori koji pogađaju žene u fertilnoj dobi. Najčešće je riječ o seroznom, a zatim mucinoznom te endometrioidnom histološkom subtipu tumora. Čine 10% do 15% svih tumora jajnika, a petogodišnje preživljavanje za stadij FIGO 1 iznosi od 95% do 98%, dok za ostale stadije iznosi od 65% do 87%. Karakteristika tumora je da se nalaze na jajnicima, da nisu invazivni karcinomi, oni imaju sposobnost metastaziranja, a metastaze ne moraju imati histološku sliku invazivnog karcinoma.

U mladih bolesnica FIGO 1 stadija se može učiniti kirurška ekscizija, enukleacija ili unilateralna ovariektomija, u starijih bolesnica preporučuje se histerektomija, adnektomija

i omentektomija, u bolesnica FIGO stadija 2 i 3 se preporučuje učiniti zdjeličnu i paraaortalnu limfadenektomiju. Ako se pronađu pozitivni limfni čvorovi i proširena bolest provodi se i adjuvantna kemoterapija. Relaps bolesti je znatno učestaliji u bolesnica koje su imale poštedni zahvat i iznosi 7.1%. Smrtni ishod u bolesnica s poštednim pristupom u usporedbi s radikalnim je bez statističke značajnosti, te je FSS metoda sigurna za mlade bolesnice koje imaju želju za očuvanjem plodnosti.(2,15)

5.3. NE EPITELNI TUMORI JAJNIKA

Ne epitelni tumori čine 10% malignih oboljenja jajnika. Tu ubrajamo tumore spolnih stanica koji nastaju iz primarne spolne stanice koja tijekom intrauterinog života migrira u gonadu. Najčešće je riječ o disgerminomima, tumorima žumanjčane vreće, embrionalnim karcinomima i miješanim subtipovima, koji se u 70% slučajeva dijagnosticiraju u žena mlađih od 30 godina. Tumori specijalizirane ovarijske strome se razvijaju iz spolnog tračka embrionalnih gonada. Najčešće je riječ o tekomima, tumorima steroidnih stanica, granulosa tumorima i tumorima Sertoli- Leydigovih stanica, koji imaju široku distribuciju, a najviši pik je između 50 i 80 godina života.

Procjena proširenosti bolesti i FIGO stupnjevanje slično je kao i za epitelne karcinome. Bolesnicama ispod 40 godina koje žele očuvati plodnost treba ponuditi FSS metodu ako postoje indikacije.(1, 16)

5.3.1. TUMORI SPOLNIH STANICA

Disgerminom je najčešći tumor spolnih stanica, javlja se u mladoj dobi u 70% slučajeva je riječ o stadiju FIGO 1A, konzervativni pristup podrazumijeva unilateralnu adnektomiju. Smatra se da u ovom stadiju adjuvantna kemoterapija nije potrebna. Rijetko se javlja i na

drugom jajniku pa se može pokušati napraviti enukleaciju s očuvanjem jajnika, za razliku od epitelnog karcinoma moguće je i kod stadija FIGO 2, 3 ili 4 učiniti FSS s obaveznom primjenom adjuvantne kemoterapije. Relaps se javlja u oko 10% do 15% i liječi se kada se otkrije.

Tumori žumanjčane vreće su izrazito maligni, brzo se šire i pik pojavnosti je oko 18-te godine. FSS metoda je prihvaćena kao i radikalni pristup s istim ishodom preživljavanja, nakon operacijskog liječenja nužna je adjuvantna kemoterapija bazirana na etopsidu, bleomicinu i cisplatinu (BEP protokol), petogodišnje preživljavanje je oko 90%.

Nezreli teratomi su zastupljeni u manje od 1% malignoma jajnika, pik pojavnosti je u 20-toj godini, ishod bolesti i liječenje ovise o stadiju i diferencijaciji tumora. Stadij FIGO 1A, gradusa G1 su kandidati za unilateralnu adneksektomiju, smatra se da u tom obliku bolesti nije potrebna adjuvantna kemoterapija. Za tumore višeg FIGO stadija i lošije diferencijacije bolji je radikalniji pristup kiruškom liječenju, a nakon njega slijedi adjuvantna kemoterapija BEP protokolom.(1, 16)

5.3.2. TUMORI SPECIJALIZIRANE OVARIJSKE STROME

Granuloza stanični tumor je najčešći tumor specijalizirane ovarijske strome, čini 2% do 5% svih malignoma jajnika. Postoji adultni oblik bolesti, javlja se u perimenopauzi i postmenopauzi, dok juvenilni oblik ima pik pojavnosti u 20-toj godini. Standardni operacijski pristup uključuje histerektomiju, bilateralnu adneksektomiju, kirušku evaluaciju s infrakoličnom omentektomijom. Disekcija limfnih čvorova nije se pokazala kao faktor koji utječe na ishod bolesti iz razloga što su uglavnom negativni i nije preporuka da se čini. FSS metoda se može ponuditi bolesnicama stadija FIGO 1A, gradusa G 1 i 2, a nakon nje nije

nužna primjena adjuvantne kemoterapije. Stadiji > FIGO 1A zahtijevaju radikalni zahvat i adjuvantnu kemoterapiju.

Sertoli-Leydigov tumor je izuzetno rijedak, uglavnom se javlja u trećem desetljeću. Stadij FIGO 1A, dobre diferencijacije bez sarkomatoidne komponente može biti indikacija za FSS. Nakon FSS nije potrebna adjuvantna kemoterapija. Stadiji > FIGO 1A, loše diferencijacije zahtijevaju radikalni operacijski zahvat s primjenom adjuvantne kemoterapije.(1, 16)

5.4. RECIDIVIRAJUĆA BOLEST

Recidiv se javlja nakon operacijskog liječenja bez obzira na primjenu adjuvantne kemoterapije, ili za vrijeme adjuvantne kemoterapije pa tako postoji refraktorna bolest, to znači da se recidiv javio tijekom adjuvantnog liječenja platinom ili drugom vrstom citostatika. Rezistentna bolest se javlja unutar šest mjeseci, a senzitivna bolest nakon više od šest mjeseci od prestanka adjuvantne kemoterapije. Recidivirajuća bolest se najčešće liječi citostatskom monoterapijom, ako je riječ o solidnim recidivima može se učiniti i kiruško liječenje.(8)

5.5. PRAĆENJE BOLESNICA NAKON ZAVRŠENOG LIJEČENJA

Bolesnice se nakon primarnog liječenja prate svaka dva mjeseca tijekom dvije godine, zatim svaka četiri mjeseca kroz treću godinu, te potom svakih šest mjeseci kroz četvrtu i petu godinu, a nakon toga jednom godišnje. One bolesnice koje ne postignu odgovor na kemoterapiju, nastavljaju s drugolinijskom terapijom do odgovora na terapiju, ili toksičnosti primjene lijeka.

U praćenju se uzima anamneza, fizikalni i ginekološki pregled, određivanje tumorskih markera: CA-125, AFP, β hCG, druge laboratorijske kontrole, ultrazvučni pregled i metode RTG dijagnostike. (8)

5.6. REPRODUKCIJA

Žene fertile dobi koje imaju dijagnozu karcinoma jajnika ili neko drugo maligno oboljenje neovisno o reproduktivnom sustavu trebaju se suočiti s činjenicom da možda zbog radikalne kemoterapije i radijacije neće biti u mogućnosti ostvariti potomstvo vlastitim jajnim stanicama. Danas se mnogo govori o zamrzavanju jajnih stanica, no to su složene metode i uspjeh ostvarivanja potomstva na taj način je upitan u odnosu na metodu zamrzavanja embrija ili jednostavnosti čuvanja spermija u muškaraca.

Kada je riječ o radioterapiji danas se poznaju efektivne sterilizirajuće doze (ESD), ESD doza s porastom dobi se smanjuje, tome u prilog govori činjenica da mlađe žene imaju na raspolaganju veći broj jajnih stanica, dok starije žene imaju manji broj. Kemoterapija također djeluje gonadotoksično, toksičnost ovisi o dozi i dobi bolesnice. Imajući na umu te činjenice uvijek pri odluci o načinu liječenja treba razmotriti mogućnost očuvanja reproduktivnog potencijala u fertilnih žena.(17)

5.7. ISHODI TRUDNOĆA

Park i drugi autori iz Koreje su u svom retrospektivnom istraživanju pratili bolesnice u prosječnom razdoblju od 41,3 mjeseca, u tom istraživanju je bio mali broj bolesnica koje su prošle laparaskopski FSS pristup kod liječenja ranog stadija epitelnog karcinoma. Studija je

pokazala da je u tom razdoblju ostvareno 22,2 % trudnoća, što je u odnosu na neka druga istraživanja znatno manje.(9)

Ratanasrithong i drugi autori u studiji su iznijeli podatak da je od 84 bolesnice koje su bile podvrgnute FSS 34,5% pokušalo ostvariti trudnoću tj. 29 bolesnica. Petnaest bolesnica je uspješno začelo, jedna bolesnica je imala spontani abortus, a ostalih četrnaest je rodilo zdravu novorođenčad. Studija je pokazala da ne postoji statistička značajnost između bolesnica koje su imale kompletnu i inkompletnu kirušku procjenu, kao ni između onih koje su primale i koje nisu primile adjuvantnu kemoterapiju. Na osnovi studije može se zaključiti da bolesnice imaju povoljan ishod trudnoće i da rađaju zdravu novorođenčad bez prisutnosti anomalija.(18)

Zanetta i drugi autori su objavili studiju gdje je proučavan ishod trudnoća u žena koje su bolovale od tumora spolnih stanica i koje su tretirane s FSS metodom. Oni su zaključili da od 138 žena tretiranih s FSS njih 128 je zadržalo mogućnost menstruiranja, a konačan ishod je bio 55 trudnoća u trideset dvije bolesnice. Slične rezultate dobili su Tangir i Low u njihovim istraživanjima. S druge strane tumori specijalizirane strome jajnika su bili zastupljeni uglavnom u perimenopauzalnih bolesnica pa je teško odrediti generalni ishod trudnoća. Ivazzo je u svojoj studiji pokazao da od 171 bolesnice koja je imala dijagnozu granulozu staničnog tumora i tretirane su FSS metodom petnaest je ostvarilo trudnoću.(17)

6. RASPRAVA

Mnoge mlade žene , reproduktivne sposobnosti nakon dijagnoze ranog karcinoma jajnika žele zadržati sposobnost rađanja i ostvariti se u majčinstvu. Iz toga razloga i u skladu s indikacijama treba im omogućiti poštediti operacijski pristup.

Do sada su objavljene brojne studije koje su ispitivale sigurnost i ishod FSS metode. Te studije pokazuju da je poštediti operacijski pristup siguran i s povoljnim ishodom preživljavanja kod FIGO stadija 1A, gradusa G1 i 2 i FIGO stadija 1C, gradusa G1. Na tu činjenicu ukazuju studije provedene u „Samsung Medical Center „u Seulu pod skupinom autora predvođenih sa Yin-Young Park, a iste rezultate daju i istraživanja provedena u Italiji koje su predvodili Antonino Ditto i drugi, te E. Bentivegna i ostali iz Francuske. Ovdje se otvara pitanje što je sa bolesnicama koje imaju stadij bolesti FIGO 1C, gradusa G2 i 3 i sa bolesnicama koje imaju dijagnozu karcinoma svijetlih stanica. Prema FIGO preporukama te bolesnice nemaju indikacije za FSS pristup i kod njih je preporuka radikalni kirurški zahvat. Dimitrios Nasioudis i drugi autori iz New Yorka su iznijeli podatak da je FSS metoda sigurna i za bolesnice koje imaju karcinom svijetlih stanica i karcinom stadija FIGO 1C, G2 i 3, međutim kako je riječ o malom broju bolesnica i nedovoljno istraženom području te činjenice ne ulaze u indikaciju prema FIGO za FSS pristup.

Borderline tumori su česti u mlađih žena i stoga se oni češće podvrgavaju pošteditom operacijskom pristupu kod FIGO stadija 1 koji uključuje enukleaciju ili unilateralnu adnektomiju, dok je u starijih i onih s višim stadijem preporuka radikalni kirurški zahvat. Tong Lou i drugi autori iz Kine u svojoj studiji su prikazali kako je FSS metoda sigurna i da nema statističke značajnosti u odnosu na radikalni zahvat kod iznesenih indikacija.

Nikolas Thomakos i drugi autori iz Grčke su objavili pregledni rad u časopisu „Journal of Cancer“, oni su tamo iznijeli činjenice da su ne epitelni malignomi izrazito maligni, javljaju se u mladih osoba, ali dobro reagiraju na kemoterapiju te je visok postotak petogodišnjeg preživljavanja. U toj grupi izdvaja se disgerminom iz razloga što je i u stadiju FIGO > 1 moguće učiniti poštediti operacijski pristup s povoljnim ishodom.

Žene koje su podvrgnute fertility- sparing surgery obično imaju želju zadržati reproduktivnu sposobnost. U većini studija nije moguće u potpunosti doći do rezultata o broju ostvarenih trudnoća iz razloga što postoje neka ograničenja. Jedno od najvažnijih ograničenja je duljina praćenja bolesnica i njihovo rasipanje, često se te bolesnice kontroliraju kod ginekologa i onkologa pa ne postoje jedinstveni podaci na jednom mjestu ili u jednoj ustanovi. U većini istraživanja prosječna duljina praćenja je oko 40 do 45 mjeseci. Studije su pokazale da one žene koje ostvare trudnoću rađaju zdravu djecu bez anomalija. Do tih sličnih rezultata u različitim studijama su došli različiti autori kao što su Zanetta, Ratanasrithong, Park i drugi.

7. ZAKLJUČAK

Karcinom jajnika je na sedmom mjestu po učestalosti tumorskih bolesti u žena. U posljednjih 20 godina rade se brojna istraživanja o modalitetima liječenja, te se raspravlja o mogućem skriningu s namjerom dijagnosticiranja bolesti u što ranijem stadiju. Do sada rezultati nisu pokazali veliki uspjeh i po pitanju karcinoma jajnika nema napretka u ishodu preživljavanja u odnosu na dvadesetak godina u nazad.

Karcinom jajnika se javlja i u mladih, fertilnih žena, često je riječ o borderline tumorima, a ne epitelni malignomi su također zastupljeniji u mladoj ženskoj dobi, obzirom da te bolesnice žele zadržati reproduktivnu sposobnost, razvila se kirurška metoda čuvanja plodnosti.

Fertility- sparing surgery (FSS) kod malignih oboljenja jajnika u skladu s indikacijama i željom bolesnica čuva maternicu i kontralateralni jajnik i jajovod. Na taj način je omogućeno da bolesnice jednog dana samostalno ili uz pomoć metoda asistiranе reprodukcije ostvare majčinstvo. Žene koje zanesu, uspješno dovrše trudnoću i rađaju zdravu djecu bez anomalija, neovisno o primjeni kemoterapije.

Fertility- sparing surgery (FSS) je veliki iskorak u kirurškom liječenju malignoma jajnika, osim jajnika poštedni pristup se podržava i u kirurškom liječenju tumora dojke i maternice. Ta metoda liječenja se pokazala uspješnom kod određenih indikacija s preživljavanjem koje se statistički ne razlikuje od radikalnog pristupa, a kvaliteta života tih bolesnica je znatno bolja.

Usprkos svom napretku u kirurškom i kemoterapijskom liječenju, karcinom jajnika je i dalje jedno od najzloćudnijih i najsmrtonosnijih malignih oboljenja ženskog genitalnog sustava. Iz tog razloga i dalje treba ulagati velike napore u što raniju dijagnostiku i bolje terapijske modalitete liječenja.

8. SAŽETAK

Karcinomi jajnika su značajno oboljenje u žena diljem svijeta. Oni su na sedmom mjestu svih malignih oboljenja u žena. Histološki razlikujemo epitelno – stromalne tumore, tumore spolnih stanica, tumore specijalizirane strome jajnika i metastatske tumore. Klinički ti tumori mogu biti benigni, maligni i tumori ograničenog malignog potencijala.

Postoje tri osnovne teorije o patogenezi karcinoma jajnika, a sve se temelje na činjenici da na površini jajnika nastaje mikrotrauma prilikom ovulacije, to vodi do čestih mitozama, a sve to povećava vjerojatnost mutacija i razvoja tumora. S obzirom na to čimbenici koji dovode do rjeđih ovulacija ili izostanak ovulacije ima protektivni učinak.

Tumori jajnika se klinički klasificiraju u stadije prema Međunarodnoj klasifikaciji udruženja ginekologa i opstetričara (FIGO).

Fertility- sparing surgery je pošten operacijski zahvat prilikom kojeg se čuva maternica, kontralateralni jajnik i jajovod. Taj operacijski pristup je namijenjen ženama ispod 40 godina koje imaju indikaciju i one koje žele zadržati reproduktivnu sposobnost. FSS metoda je sigurna za bolesnice s epitelnim karcinomom stadija FIGO 1A, gradusa G1/2 i FIGO 1C, gradusa G1. Bolesnice koje imaju dijagnozu karcinoma svijetlih stanica prema FIGO nisu kandidati za FSS. Iznimka su borderline tumori i neepitelni tumori koji dozvoljavaju ovisno o histološkom tipu tumora FSS pristup kod višeg stadija bolesti.

Bolesnice koje su bile podvrgnute FSS metodi obično su imale sposobnost menstruiranja, a one koje su ostale trudne su iznijele trudnoću do kraja i rodile zdravu djecu bez prisutnosti anomalija, neovisno o tome jesu li primale kemoterapiju.

9. SUMMARY

Ovarian cancer is one of significant diseases in women worldwide. It is in the seventh place of all malignant diseases in women. Histologically it is divided on epithelial – stromal tumors, germ cell tumors, tumors- specialised stromal tissue and metastatic tumors. Clinical tumors may be benign, malignant and tumors of limited malignant potential.

There are three basic theories on the pathogenesis of ovarian cancer, all based on the fact that on the surface of the ovary occurs microtrauma during ovulation, this leads to frequent mitosis, and all this increases the likelihood of mutations and tumor development. Because of the factors leading to less ovulation or the absence of ovulation has a protective effect.

Ovarian tumors are clinically classified in stages of FIGO association.

Fertility-sparing surgery is a sparing surgical procedure in which the uterus, contralateral ovary and fallopian tubes are kept. This operating approach is indicated for women under 40 years of age who have the indication and those who want to retain reproductive capability. The FSS method is safe for patients with epithelial carcinoma of the stage FIGO 1A, grade G1/2 and FIGO 1C, grade G1. Patients who have been diagnosed with clear cell carcinoma according to FIGO are not candidates for FSS. The exception is borderline tumors and non-epithelial tumors that allow depending on the histological type of FSS-tumor approach in the upper stage of the disease.

Patients who were undergoing FSS method usually had the ability to menstruating and those who were pregnant were pregnant until the end of pregnancy and born healthy children without the presence of anomalies, irrespective of whether they received chemotherapy.

10. LITERATURA

1. Damjanov I, Seiwerth S, Jukić S, Nola M. Patologija. (619 – 631).4.izd. Zagreb : Medicinska naklada ; 2014.
2. Šimunić V, i suradnici. Ginekologija. (461 -476).1.izd. Zagreb Naklada Ljevak d.o.o. ; 2001.
3. Brett M. Reid, Jennifer B. Permuth, Thomas A. Sellers, Epidemiology of ovarian cancer: a review. Department of Cancer Epidemiology, Division of Population Sciences, Moffitt Cancer Center, [Internet] Tampa 33612, FL, USA. Cancer Biol Med 2017. Dostupno na: www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5365187/pdf/cbm-14-1-9.pdf
4. Alice Bergamini, Micaela Petrone, Emanuela Rabaiotti, Francesca Pella, Raffaella Cioffi, Elena Giulia Rossi, Valentina Di Mattei, Massimo Candiani and Giorgia Mangili. Fertility sparing surgery in epithelial ovarian cancer in Italy: perceptions, practice, and main issues. Gynecological Endocrinology. [Internet] ISSN: 0951-3590 (Print) 1473-0766. Dostupno na : <https://www.tandfonline.com/loi/igye20>
5. Gershenson David M., DeCherney Alan H. , Curry Stephen L. , Brubaker Linda. Operative Gynecology .(690- 709 str). 2nd edition. Saunders Company ; 2001.
6. Križan Z. Kompendij anatomije čovjeka. 3. izd. 3. dio, Pregled građe grudi, trbuha, zdjelice, noge i ruke : za studente opće medicine i stomatologije. Zagreb: Školska knjiga; 1997.
7. Maurkman M, Hoskins William J. Cancer of the Ovary. (61-75 str., 115- 124 str). New York: Raven Press; 1993.
8. S1 smjernice za dijagnostiku i liječenje. Kliničke upute za dijagnostiku, liječenje i praćenje bolesnica oboljelih od raka jajnika. Hrvatsko onkološko društvo, Hrvatsko

društvo za ginekologiju i opstetriciju, Hrvatsko ginekološko-onkološko društvo. S1
Karcinom ovarija 2013. Dostupno na:

<http://www.hdgo.hr/userFiles/upload/documents/HDGO%20smjernice/ONK/HDGO-S1-Onkologija-Ovarij.pdf>.

9. Jin-Young Park, Eun Jin Heo, Jeong-Won Lee, Yoo-Young Lee, Tae-Joong Kim, Byoung-Gie Kim, Duk-Soo Bae. Outcomes of laparoscopic fertility sparing surgery in clinically early stage epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol.[Internet] 2016 Mar;27. Dostupno na :

<https://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/1114JGO/jgo-27-e20.pdf>

10. Robert Fruscio, Lorenzo Ceppi, Silvia Corso, Francesca Galli, Tiziana Dell'Anna, Federica Dell Orto, Daniela Giuliani, Annalisa Garbi, Stefania Chiari, Costantino Mangioni, Rodolfo Milani, Irene Floriani, Nicoletta Colombo and Cristina Maria Bonazzi. Long-term results of fertility-sparing treatment compared with standard radical surgery for early-stage epithelial ovarian cancer. BJC. [Internet] (2016) 115, 641-648. Dostupno na :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5023783/pdf/bjc2016254a.pdf>

11. Antonino Ditto, Fabio Martinelli, Domenica Lorusso, Edward Haeusler, Marialuisa Carcangiu, Francesco Raspagliesi. Fertility sparing surgery in early stage epithelial ovarian cancer. J Gynecol Oncol [Internet] Vol. 25, No. 4:320-327. Dostupno na:

<https://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/1114JGO/jgo-25-320.pdf>

12. E. Bentivegna, S. Gouy, A. Maulard, P. Pautier, A. Leary, N. Colombo and P.

Morice. Fertility-sparing surgery in epithelial ovarian cancer: a systematic review of oncological issues. An of Oncol 27: 1994–2004, 2016 [Internet]

doi:10.1093/annonc/mdw311.Published 8 August 2016. Dostupno na:

<https://academic.oup.com/annonc/article/27/11/1994/2440218#82198641>

13. Dimitrios Nasioudis , Eloise Chapman-Davis , Melissa K. Frey , Steven S. Witkin , Kevin Holcomb. Could fertility-sparing surgery be considered for women with early stage ovarian clear cell carcinoma? . J Gynecol Oncol.[Internet] 2017 Nov;28(6):e71. Dostupno na: <https://synapse.koreamed.org/Synapse/Data/PDFData/1114JGO/jgo-28-e71.pdf>
14. Enrica Bentivegna, Robert Fruscio, Stephanie Roussin, Lorenzo Ceppi, Toyomi Satoh, Hiroaki Kajiyama, Catherine Uzan, Nicoletta Colombo, Sebastien Gouy, and Philippe Morice. Long-term follow-up of patients with an isolated ovarian recurrence after conservative treatment of epithelial ovarian cancer: review of the results of an international multicenter study comprising 545 patients. Presented at the European Cancer Congress (ECC 2015) Vienna, Austria, September 25-29, 2015.[Internet] American Society for Reproductive Medicine. Dostupno na: [https://www.fertstert.org/article/S0015-0282\(15\)00430-6/pdf](https://www.fertstert.org/article/S0015-0282(15)00430-6/pdf)
15. Tong Lou1, Fang Yuan, Ying Feng, Shuzhen Wang, Huimin Bai and Zhenyu Zhang. The safety of fertility and ipsilateral ovary procedures for borderline ovarian tumors. Oncotarget.[Internet] 2017, Vol. 8, (No. 70), pp: 115718-115729. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5777807/pdf/oncotarget-08-115718.pdf>
16. Nikolaos Thomakos, Anastasios Malakasis, Nikolaos Machairiotis, Paul Zarogoulidis, Alexandros Rodolakis. Fertility Sparing Management in Non-Epithelial Ovarian Cancer. Which Patients, What Procedure and What Outcome? J of Cancer. [Internet] 2018; 9(24): 4659-4664. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6299391/pdf/jcav09p4659.pdf>

17. Shakuntala Chhabra and Imran Kutchi. Fertility Preservation in Gynecological Cancers.[Internet]. Clinical Medicine Insights: Reproductive Health 2013;7 49–59.
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3888069/pdf/cmrh-7-2013-049.pdf>
18. Panwad Ratanasrithong, Mongkol Benjapibal. Pregnancy Outcomes after Conservative Surgery for Early-Stage Ovarian Neoplasms. [Internet]
DOI:10.22034/APJCP.2017.18.8.2083. Dostupno na:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5697464/pdf/APJCP-18-2083.pdf>

11. ŽIVOTOPIS

Ivan Jukić rođen je 14. siječnja 1994. godine u Bjelovaru. Osnovnoškolsko obrazovanje završava u Osnovnoj školi Velika Pisanica u Velikoj Pisanici. Nakon završetka osnovne škole 2008. godine upisuje Medicinsku školu Bjelovar u Bjelovaru. Srednju medicinsku školu završava 2012. godine polaganjem završnog ispita za zanimanje medicinska sestra / medicinski tehničar. Integrirani preddiplomski i diplomski sveučilišni studij medicina na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje 2013. godine.