

Pojavnost makrocitoze tijekom prvolinijskog liječenja epitelnog raka jajnika kombinacijom spojevima platine i paklitakselom

Boban, Toni

Master's thesis / Diplomski rad

2016

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:388649>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-25**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Toni Boban

**POJAVNOST MAKROCITOZE TIJEKOM PRVOLINIJSKOG
LIJEČENJA EPITELNOG RAKA JAJNIKA KOMBINACIJOM
SPOJEVA PLATINE I PAKLITAKSELOM**

Diplomski rad

Akadska godina:
2015./2016.

MENTOR:
dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

SVEUČILIŠTE U SPLITU
MEDICINSKI FAKULTET

Toni Boban

POJAVNOST MAKROCITOZE TIJEKOM PRVOLINIJSKOG
LIJEČENJA EPITELNOG RAKA JAJNIKA KOMBINACIJOM
SPOJEVA PLATINE I PAKLITAKSELOM

Diplomski rad

Akadska godina:
2015./2016.

MENTOR:
dr. sc. Tihana Boraska Jelavić, dr. med.

Split, srpanj 2016.

Zahvaljujem svojoj mentorici, dr. sc. Tihani Boraski Jelavić, na uloženom trudu, ali meni najvažnije, na prijateljskom pristupu.

Svojoj obitelji, hvala što ste se žrtvovali kako bih mogao staviti školovanje na prvo mjesto.

Hvala dragim prijateljima i kolegama.

UVOD	1
1.1. Rak jajnika.....	2
1.1.1. Epidemiologija	2
1.1.2 Etiologija i čimbenici rizika	3
1.1.3. Patohistologija i prirodni put širenja jaka jajnika.....	4
1.1.4. Klinička slika.....	5
1.1.5. Dijagnostički postupci.....	6
1.1.6. Određivanje stupnja proširenosti bolesti	7
1.1.7. Prognostički čimbenici	8
1.1.8. Liječenje epitelnog raka jajnika	9
1.1.9. TC protokol	11
1.1.9.1 Nuspojave TC-protokola	11
1.1.10. Anemija onkološke bolesti	12
1.1.11. Anemija uzrokovana kemoterapijom	13
1.2. Makrocitoza.....	14
1.2.1. Makrocitoza kao prediktivni čimbenik odgovora na terapiju i preživljenja tijekom kemoterapije solidnih tumora.....	15
CILJEVI ISTRAŽIVANJA.....	17
MATERIJALI I METODE	19
REZULTATI	22
RASPRAVA	33
ZAKLJUČAK.....	38
LITERATURA	40
SAŽETAK.....	47
SUMMARY.....	49
ŽIVOTOPIS.....	52

UVOD

1.1. Rak jajnika

Pojam "rak jajnika" objedinjuje nekoliko histološki srodnih, ali anatomske različite primarnih sjela karcinoma. U njih ubrajamo tumore s ishodištem u jajniku, jajovodu te primarni ekstraovarijalni peritonealni karcinom. Radi lakše nomenklature tijekom pisanja ovog rada na tu skupinu ću se referirati koristeći samo izraz "rak jajnika" ili "epitelni rak jajnika". Izostanak rane kliničke simptomatologije kao i nedostatak učinkovitih probirnih testova najčešći su uzroci kasnog otkrivanja bolesti i posljedično slabije prognoze ovih pacijentica. Epitealni rak jajnika jedan je od najčešćih ginekoloških maligniteta te je peti uzrok smrti od raka u žena od kojih je preko 50% starije od 65 god. Pacijentice u ovoj dobnoj skupini češće su u uznapređovalom stadiju bolesti u trenutku dijagnoze (1).

1.1.1. Epidemiologija

Prema globalnim statističkim podacima, rak jajnika je šesta najčešća tumorska patologija u žena (2). U prosječno 1.3% žena u Sjedinjenim Američkim Državama će se tijekom života dijagnosticirati rak jajnika te oni bilježe incidenciju od 11.9 novooboljelih na 100.000 žena (3). Od ukupno 9769 novodijagnosticiranih invazivnih tumora žena u Republici Hrvatskoj 2013. godine, tumori jajnika činili su 5% udjela sa 446 novodijagnosticiranih slučajeva (3). Gledajući pojavnost novootkrivenih tumora u razdoblju od pet promatranih godina u Republici Hrvatskoj (2009.-2013. god), uočljiva je stabilna te vrlo malo promjenjiva stopa incidencije epitelnog raka jajnika (4). Dobna raspodjela pokazuje pozitivan trend u incidenciji s porastom životne dobi. Značajan skok u incidenciji nalazimo nakon 55. godine života te u šestom desetljeću života sa stopom incidencije od 39.1 na 100.000 žena u Republici Hrvatskoj (3). U našoj zemlji, a što odgovara i svjetskim podacima, epitelni rak jajnika je najčešće dijagnosticiran u uznapređovalom stadiju bolesti (FIGO- Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique). Od ukupno 446 pacijentica 122 su imale bolest klasificiranu kao lokalno uznapređovali treći stadij (3).

1.1.2 Etiologija i čimbenici rizika

Etiološki čimbenici koji doprinose razvoju raka jajnika su višestruki. Najnovija istraživanja podrijetla epitelnog raka jajnika pokazuju da bi ishodište malignih stanica mogle biti fimbrije pripadajućeg jajovoda (5). Zasigurno najvažniji čimbenik rizika jest obiteljska opterećena anamneza, dakle pojava bolesti u najbližih srodnica (majka, sestra ili kćeri bolesnice). Tu nedvojbeno centralnu ulogu imaju mutacije dvaju gena: BRCA 1 (17q12-21) i BRCA 2 (13q12-13). Mutacija tih gena čini "familijarni" oblik bolesti koji nastaje u 10% slučajeva te su oboljele osobe izložene povećanom riziku od karcinoma dojke također. Navedena dva tumora u nasljednom obliku se javljaju u 90% slučajeva zajedno (6). Novija istraživanja donose uvid u još nekoliko važnih mutacija u patogenezi nastanka ove bolesti. To su geni RAD51C, RAD51D i BRIP1. Ukupno 16 gena čini nasljednu osnovu nastanka epitelnog raka jajnika (7). Starija životna dob je nedvojbeno jedan od najvažnijih čimbenika rizika za razvoj bolesti. Incidencija epitelnog raka jajnika povećava se s dobi pacijentice te se preko 50% svih pacijentica nalazi u skupini starijoj od 65 godina (8).

Brojna skupina stečenih, preventabilnih čimbenika rizika predmet je interesa službi za primarnu prevenciju bolesti. Među njih spadaju pretilost, nuliparitet, kasnija dob prvog poroda (>35 god) te endometrioza. Pretilost kao čimbenik rizika povezuje se i sa većom smrtnosti od karcinoma općenito (9). Nuliparitet, kao i porod u kasnijoj životnoj dobi, prema teoriji "ponavljanih ovulacija" povećavaju rizik nastanka raka jajnika (10). Naime, svaka ovulacija dovodi do strukturnog oštećenja epitela površine jajnika te svaka nova dioba epitelnih stanica nosi rizik mutacije pri replikaciji DNA. Studija na Azijskoj kohorti je došla do zaključka da svaka ovulatorna godina nosi godišnji rizik za nastanak raka jajnika 2% (11). Endometrioza, osim kao važan uzročnik inferiliteta, nosi 30-40% veći rizik nastanka epitelnog raka jajnika (12). Hormonsko nadomjesno liječenje postmenopauzalnih žena također spada u čimbenike rizika nakon petogodišnjeg perioda hormonske terapije (13).

Poznati su i protektivni čimbenici za razvoj raka jajnika. Oralni kontraceptivi, hormonska terapija indicirana u brojnim ginekološkim stanjima, smanjit će rizik pojave bolesti za 6% na godišnjoj razini (11). U protektivne čimbenike spadaju i kirurške intervencije na ženskom reproduktivnom sustavu, poglavito ligatura jajovoda te histerektomija (14). Nadalje, fiziološka stanja kao što su trudnoća i laktacija inhibiraju proces ovulacije i samim time čuvaju epitel jajnika od novih potencijalnih mutacijskih procesa uslijed reparacije.

1.1.3. Patohistologija i prirodni put širenja jaja jajnika

Rak jajnika objedinjuje histološki heterogenu skupinu tumora koja se dijeli s obzirom na ishodišno podrijetlo tumorskih stanica. Najučestaliji je epitelni rak jajnika koji čini 90% svih tumora jajnika. Stromalni tumori i tumori zametnih spolnih stanica kao rjeđi te terapijski neistovjetni epitelnom raku jajnika nećemo detaljnije obrađivati. Tumori jajovoda te primarni ekstraovarijalni peritonealni karcinomi su istovjetne patohistološke slike kao i epitelni rak jajnika (15). Daljnja podjela epitelni rak jajnika svrstava u četiri patohistološke skupine: serozni (75%), endometrioidni (10%), svjetlostanični (10%), mucinozni (3%). Serozni karcinom jajnika visokog gradusa je najučestaliji sa 70% (5% otpada na serozne tumore niskog gradusa) (16). Histopatološka klasifikacija ne utječe na prognozu u tolikoj mjeri kao klinički "staging" (FIGO-klasifikacija), ali postoje razlike u terapijskom odgovoru među nabrojanim podtipovima tumora. Mucinozni i svjetlostanični tip karcinoma pokazuju veći stupanj kemorezistencije, stoga se mogu klasificirati kao prognostički nepovoljniji patohistološki podtipovi tumora (6). Prilikom patohistološke dijagnoze od iznimne je važnosti i gradus tumora kao prognostički čimbenik. Svjetska zdravstvena organizacija (engl. World Health Organization, WHO) u smjernicama iz 2014. godine zamijenila je stari sustav gradiranja tumora na slabo, srednje i dobro diferencirane. Nasuprot tome, podijelila ih je u dvije kategorije: tumori visokog i niskog stupnja zloćudnosti (engl. "high" i "low" grade tumori) (17). Otkriveno je da se razlikuje patogeneza tumora različitih stupnjeva diferencijacije te oni ne prelaze iz jedne skupine u drugu. Tumorske stanice s blagom do umjerenom staničnom atipijom te niskom mitotskom aktivnošću klasificiraju se kao tumori niskog stupnja zloćudnosti, dok stanice sa teškom staničnom atipijom i visokom mitotskom aktivnošću spadaju u tumore visokog stupnja zloćudnosti. Zbog heterogenosti ove bolesti, posljednjih godina je prihvaćen dualistički model patohistološke klasifikacije epitelnog raka jajnika koji dijeli bolest na tip 1 i 2. U tip 1 su uglavnom ubrojani nisko zloćudni indolentni tumori među koje spadaju nisko zloćudni serozni, endometrioidni, mucinozni, klarocelularni te maligni Brennerov tumor. U ove skupine tumora je opisana prekursorska lezija te sekvenca maligne tumorske pretvorbe. U tipu 2 tumora, nema poznate prekursorske lezije iz koje se razvija maligna bolest, oni su karakterizirani kao visoko zloćudni agresivni tumori u koje spadaju visoko zloćudni serozni, visoko zloćudni endometrioidni, maligni miješani mezodermalni tumori te nediferencirani tumori (18). Zabilježeni su rijetki slučajevi gdje su serozni borderline i nisko zloćudni tumori progredirali u visoko zloćudni oblik (17).

Epitelni rak jajnika se kao i većina karcinoma širi infiltracijom u okolne strukture te invazijom krvnih i limfnih žila što rezultira udaljenim presadnicama. Smješten na površini jajnika prvenstveni je put širenja malignih stanica deskvamacijom epitelnih pupoljaka te njihova implantacija lokalno po peritonealnoj šupljini zdjelice i abdomena, peritoneumu i omentumu. Istraživanje koje je pratilo patohistološki nalaz operativnih zahvata pacijentica sa stadijem FIGO II-IV, pokazala je da su presadnice pronađene u 75% paraaortalnih te u 70% zdjelčnih limfnih čvorova (19). Stoga ne čudi podatak da čak 10-15% pacijentica sa lokaliziranom bolešću ima okultne metastaze u regionalne limfne čvorove (6). Najčešće sijelo ekstraabdominalnih presadnica jest pleuralni prostor. Hematogene presadnicice se nalaze u jetri, slezeni te plućima. Rjeđa mjesta metastaziranja koja se u pravilu uočavaju godinama nakon početne dijagnoze su središnji živčani sustav te koštani sustav (6).

1.1.4. Klinička slika

Klinička prezentacija epitelnog raka jajnika, pogotovo lokalizirane bolesti, jest opskurna te vrlo često bolest ostaje neprepoznata do kasnih stadija. Patognomoničnih simptoma nema, bolest se prezentira nespecifičnim tegobama kao što su nadutost, zdjelčna i abdominalna bol, gubitak i smanjenje apetita. Moguće su tegobe urinarnog sustava koje se prezentiraju kao učestalo ili urgentno mokrenje. Trajanje nespecifičnih simptoma duže od 12 dana trebalo bi indicirati daljnju dijagnostičku obradu (20). Iako moguće potpuno asimptomatske, pacijentice s palpabilnom abdominalnom masom, pogotovo ukoliko je prisutan i ascites, treba obraditi u smjeru sumnje na rak jajnika.

Metastaska bolest daje različite simptome i kliničke nalaze s obzirom na mjesto presadnica. Peritonealne presadnice mogu uzrokovati ascites koji se očituje distenzijom abdomena te, ovisno o opsegu izljeva, može uzrokovati dispneju različitog stupnja zbog pritiska na dijafragmu. Pleuralni izljev kod žena će u 14% slučajeva biti uzrokovan metastazom raka jajnika što je treći najčešći maligni uzrok pleuralnog izljeva iza karcinoma dojke (34%) te pluća (14.5%) (21).

1.1.5. Dijagnostički postupci

Dijagnoza epitelnog raka jajnika bi idealno bila postavljena probirnim testovima koji uključuju određivanje vrijednosti tm biljega CA-125, tranvaginalni ultrazvuk te kombinaciju navednih testova (20). Tumorski biljeg CA-125, iako povišen u najvećem broju slučajeva maligne bolesti, sam po sebi nije pouzdan pokazatelj rane bolesti. Može biti povišen i u nekim drugim patološkim stanjima kao što su ciroza jetre, peritonitis, pleuritis, pankreatitis te drugim malignitetima u koje spadaju karcinom želudca, dojke, kolorektalni karcinom i tako dalje (6).

Prvi korak u dijagnozi epitelnog raka jajnika je anamneza iz koje se trebaju iščitati podatci o mogućoj pojavi bolesti u užoj obitelji da bi se isključio familijarni oblik bolesti. Važno je utvrditi sve čimbenike rizika koji su mogli doprinijeti pojavi bolesti. Praćenje specifičnih tumorskih biljega te ultrazvučni pregled treba upotpuniti kliničkim ginekološkim pregledom kojim se utvrđuje veličina, položaj, pomičnost i konzistencija jajnika te pripadajućih struktura, eventualne bolnosti na palpaciju te prisutnost vaginalnog krvarenja. Na tumorsku patologiju upućuje palpabilna zdjelična masa, a pogotovo praćena ascitesom i/ili pleuralnim izljevom.

Nove studije su potvrdile uspješnost jednostavnog ROMA-algoritma (engl. Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). On podrazumijeva, osim praćenja CA-125 specifičnog tumorskog biljega, utvrđivanje razine HE4 (engl. Human epididymis protein) biljega. Ta dva biljega u kombinaciji daju rezultate s preko 80% osjetljivosti i specifičnosti u predoperativnoj procjeni rizika maligniteta patohistološki neodređene zdjelične mase u postmenopauzalnih žena (22).

Radiološke pretrage su važan dio kliničke obrade epitelnog raka jajnika. Danas dostupne radiološke metode za dijagnozu epitelnog raka jajnika su Doppler ultrazvuk, magnetna rezonanca te kompjuterizirana tomografija. Sve tri navedene metode imaju preko 90% točnosti u detekciji bolesti. Osjetljivost magnetne rezonance (98%) i kompjuterizirane tomografije (92%) je značajno viša od ultrazvučne pretrage (75%) u dijagnozi ovarijalne zdjelične mase. Zanimljiv je podatak da ultrazvuk ima veću specifičnost (96%) od magnetne rezonance (88%) (23).

1.1.6. Određivanje stupnja proširenosti bolesti

"Staging" ili procjena stupnja proširenosti bolesti može se uraditi na dva načina. Već spomenutom slikovnom dijagnostikom te operativnim zahvatom. Točno utvrditi stupanj proširenosti bolesti je ključan korak koji usmjerava sve daljnje odluke oko kliničkog tretmana pojedine pacijentice. Najvažnija klasifikacija jest zasigurno kirurška FIGO-klasifikacija (Tablica 1) (20).

I Tumor ograničen na jajnik ili jajovod

- | | |
|------------|---|
| I A | Tumor ograničen na jedan jajnik (kapsula intaktna) ili jajovod; nema tumora na njihovim površinama, bez nalaza tumorskih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku |
| I B | Tumor ograničen na oba jajnika (kapsula intaktna) ili jajovoda, nema tumora na njihovim površinama. Bez nalaza tumorskih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku |
| I C | Tumor ograničen na jedan ili oba jajnika ili jajovoda uz sljedeće značajke: |
| IC1 | Kirurški rasap |
| IC2 | Rupturirana kapsula prije kirurškog zahvata ili tumor na površini jajnika ili jajovoda |
| IC3 | Maligne stanice u ascitesu ili peritonealnom ispirku |

II Tumor infiltrira jedan ili oba jajnika ili jajovoda uz zdjeličnu lokalnu infiltraciju

- | | |
|-------------|--|
| II A | Zahvaćanje i/ili implantacija uterusa i/ili jajovoda i/ili jajnika |
| II B | Zahvaćanje ostalih zdjeličnih intraperitonealnih tkiva |

III Tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda, ili primarni peritonealni karcinom, uz citološko ili histološko dokazano peritonealno širenje van zdjelice i/ili prisutne presadnice u retroperitonealne limfne čvorove

- | | |
|---------------|--|
| III A1 | Pozitivan isključivo retroperitonealni limfni čvor (histološki ili citološki potvrđen) |
| III A1 (i) | Metastaza do 10 mm u najvećem promjeru |
| III A1 (ii) | Metastaza >10 mm u najvećem promjeru |
| III A2 | Mikroskopski ekstrapelvični peritonealni implantati sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova |
| III B | Mikroskopski ekstrapelvični peritonealni implantati <2 cm sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova |
| III C | Makroskopski ekstrapelvični peritonealni implantati >2 cm sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova (uključuje zahvaćanje jetrene te kapsule slezene bez infiltracije parenhima ijednog organa) |

IV Udaljene presadnice isključujući peritonealne presadnice

- | | |
|-------------|---|
| IV A | Pleurani izljev sa pozitivnom citologijom |
| IV B | Perenhimalne presadnice te presadnice u ekstraabdominalne organe (uključujući ingvinalne limfne čvorove te limfne čvorove izvan abdominalne šupljine) |

Tablica 1. FIGO (Fédération Internationale de Gynécologie et d'Obstétrique) - klasifikacija stupnja proširenosti epitelnog raka jajnika

1.1.7. Prognostički čimbenici

Ishod liječenja epitelnog raka jajnika jako varira ovisno o stupnju biološke agresivnosti pojedinog tumora. Najvažniji prognostički čimbenik zasigurno je klinički stadij opisan FIGO-klasifikacijom (Tablica 2). Važni čimbenici koji utječu na tijek i ishod bolesti su osim toga histološki podtip tumora te njegov gradus. Također je prognostički značajno odrediti postoperativnu rezidualnu bolest (24).

Stupanj preživljenja najviše ovisi o FIGO stadiju bolesti u trenutku dijagnoze.

STADIJ	IA	IB	IC	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IIIC	IV
PREŽIVLJENJE	94%	92%	85%	78%	73%	59%	52%	39%	17%

Tablica 2. Podatci preuzeti od American Cancer Society; postotak petogodišnjeg preživljenja s obzirom na FIGO stadij bolesti (25).

Svijetlostanični i mucinozni histološki podtip epitelnog raka jajnika svrstavaju se u negativne prognostičke čimbenike zbog svoje relativne kemorezistencije. Tumori visokog stupnja zloćudnosti imaju lošiju prognozu, posebice u ranijim stadijima bolesti (6).

Uspješnost primarnog citoreduktivnog zahvata kao prvog terapijskog koraka u liječenju epitelnog raka jajnika se mjeri u veličini postoperativne ostatne bolesti. Optimalna citoredukcija je ona gdje je ostatna bolest manja od 1 cm u najvećem promjeru, dok sve rezidue većih dimenzija spadaju u kategoriju suboptimalne citoredukcije. Du Bois i suradnici su istraživanjem iz 2010. godine dokazali da je optimalna citoredukcija pozitivan prognostički čimbenik povezan sa duljim ukupnim preživljenjem (26). Štoviše, danas se smatra da je jedini optimalni citoreduktivni zahvat onaj bez ostatne bolesti (20).

Postoperativna rezidualna bolest je po nekim studijama klasificirana u tri kategorije: bez rezidualne bolesti, manje od 2cm rezidualne bolesti i više od 2cm rezidualne bolesti. Dvogodišnje preživljenje se jako razlikovalo u sve tri kategorije. Pacijentice bez rezidualne bolesti imale su preživljenje od 84%, one u skupini manje od 2 cm oko 70% te u skupini rezidualne bolesti veće od 2 cm stopa dvogodišnjeg preživljenja je bila 35% (27).

Testovi koji procjenjuju opće stanje pacijentica prije i za vrijeme kemoterapije imaju prediktivnu vrijednost na ishod liječenja. Test opće sposobnosti (engl. Performance score, PS) i Test kvalitete života (engl. Quality of life score), imaju prognostičku vrijednost na duljinu ukupnog preživljenja (engl. Overall survival) te perioda bez progresije bolesti (engl. Progression free survival) (28).

1.1.8. Liječenje epitelnog raka jajnika

Primarni terapijski pristup epitelnom raku jajnika je kirurški zahvat. On omogućuje kiruršku procjenu stupnja proširenosti bolesti po FIGO-klasifikaciji, maksimalnu citoredukciju bolesti, uzimanje bioptata tumorskog tkiva za patohistološku analizu te dobivanje uzoraka acitesa ili peritonealnog ispirka za citološki pregled. Osnovni kirurški zahvat uklanja epitelni rak jajnika je TAH (totalna abdominalna histerektomija) i BSO (bilateralna salpingo-ooforektomija) te kirurška procjena stupnja raširenosti bolesti ili jednostrana salpingo-ooforektomija (USO) (kod stadija 1A ili 1C te kod pacijentica koje imaju želju sačuvati fertilitet). Citoreduktivna kirurgija se izvodi kod stadija II, III, IV ili kod pacijentica koje zbog postojećeg komorbiditeta nisu pogodne za radikalni kirurški zahvat te u obzir treba uzeti i primjenu neoadjuvantne kemoterapije uz intervalnu citoredukciju (20). Standardni kirurški postupak nalaže, nakon otvorenog pristupa u abdomen, uzeti uzorak acitesa ili peritonealnog lavata za citološku analizu. Potom se najčešće izvodi histerektomija uz bilateralnu salpingo-ooforektomiju, omentektomiju uz eksciziju uvećanih limfnih čvorova. Kod uznapredovale bolesti FIGO III B i više, preporučeno je uraditi pelvičnu i paraaortalnu limfadenektomiju (20). Optimalna citoredukcija je postignuta ukoliko je ostatak bolesti u svom najvećem promjeru <1 cm (6). Zdjelična i paraaortalna limfadenektomija se apsolutno moraju napraviti u stadijima I i II, a u stadiju III i IV se radi samo ekscizija uvećanih limfnih čvorova sa uzorkovanjem pojedinih limfnih čvorova (20).

Već osamdesetih godina prošlog stoljeća je otkrivena veća kemosenzitivnost epitelnog raka jajnika prema kemoterapeutima na bazi platine u usporedbi sa prethodno korištenim alkilirajućim spojevima. Današnji standard u kemoterapijskom liječenju epitelnog raka jajnika je kombinacija spojeva platine sa taksanima (tzv. TC-protokol) (20).

Kemoterapija u liječenju epitelnog raka jajnika može se primjenjivati nakon citoreduktivnog kirurškog zahvata kada se naziva adjuvantnom terapijom, ili ukoliko tumor

nije pogodan za citoreduktivni zahvat, može se primarno tretirati kemoterapeuticima kao neoadjuvantno liječenje. Najčešći putovi primjene kemoterapije su intravenski (IV), intraperitonealni (IP) ili kombinacija (20).

IV/IP režim "TC-protokol"
Paklitaksel 135 mg/m² IV kontinuirano u infuziji kroz 3-24h prvi dan; cisplatina 75-100 mg/m² IP, drugi dan iza IV cisplatine; paklitaksel 60 mg/m² IP osmi dan. Ponoviti svaka 3 tjedna x 6 tjedana
IV režim, "TC-protokol"
Paklitaksel 175 mg/m² IV kroz 3 sata praćen karboplatinom AUC 5-6 IV kroz jedan sat prvi dan. Ponoviti svako 3 tjedna x 6 ciklusa.
IV režim "dose dense TC protokol"
Paklitaksel 80 mg/m² IV kroz jedan sat prvi, osmi i petnaesti dan praćen karboplatinom AUC 5-6 IV kroz jedan sat prvi dan. Ponoviti svako 3 tjedna x 6 ciklusa.

Tablica 3. Algoritmi doziranja kemoterapije prema National Comprehensive Cancer Network (NCCN) smjernicama

Kontrolirane randomizirane studije preporučuju intraperitonealni režim aplikacije kemoterapije u pacijentica sa FIGO III stadijem bolesti sa optimalnom citoredukcijom (29). Pacijentice sa FIGO III su prosječno živjele 15.9 mjeseci duže (65.6 vs 49.7 mjeseci) nakon intraperitonealne aplikacije TC protokola u usporedbi sa klasičnim intravenskim pristupom (29).

TC protokol je danas "zlatni standard" u svijetu za prvolinijsko liječenje epitelnog raka jajnika. Modificirana verzija trodnevnog TC protokola je TC "dose dense" protokol koji nudi novu terapijsku opciju s dobrim rezultatima preživljenja. Kao što je navedeno u Tablici 3 režim se sastoji od tjedne aplikacije paklitaksela uz aplikaciju karboplatine svaka 3 tjedna. "Dose dense" terapijski pristup je polučio dulji median perioda bez povrata bolesti (PFS) (28.0 mjeseci, 95% CI 22.3-35.4) za 10.2 mjeseci u odnosu na standardni trodnevni TC protokol (17.2 mjeseci, 95% CI 15.7-21.1) (30). Nova istraživanja uključuju inhibitor vazoepitelnog čimbenika rasta (VEGF) bevacizumab u liječenje uznapredovalog epitelnog raka jajnika jer produljuje median PFS za oko četiri mjeseca ali ne utječe na ukupno preživljenje (31).

1.1.9. TC protokol

ANALOZI PLATINE

Spojevi platine su postali neizostavni dio mnogih kemoterapijskih protokola još od 1970ih otkrićem cisplatine. Danas najkorišteniji spojevi na bazi platine su cisplatina, karboplatina te oksaliplatina. Mehanizam djelovanja najbolje je objašnjen na primjeru cisplatine. Molekula cisplatine otpušta dva atoma klora koja se vežu na nukleofilna mjesta deoksiribonukleinske (DNA) te ribonukleinske kiseline (RNA) stvarajući stabilne bifunkcionalne kovalentne veze. Tom vezom se onemogućuje replikacija DNA. Kovalentne veze se ostvaruju s još nekim subcelularnim strukturama kao što su proteini, lipidi, mitohondrijska DNA. Današnji stav je da analozi platine citotoksično djelovanje ostvaruju oštećenjem stanične DNA. Sva četiri danas upotrebljavana analoga platine, ciplatina, karboplatina, oksaliplatina i satraplatina, aktiviraju isti NER popravljajući mehanizam DNA što upućuje na to da imaju jako sličan mehanizam citotoksičnog djelovanja (32). Nekoliko studija je dokazalo jednaku učinkovitost cisplatina i karboplatine u liječenju epitelnog raka jajnika (33).

TAKSANI

Skupina taksana, prvotno izolirana 1963. godine iz kore Pacifičkog bora, pokazala je širok spektar antitumorskog djelovanja. Dva važna predstavnika ove skupine, paklitaksel i docetaksel, antitumorsko djelovanje ostvaruju preko blokade intracelularnih mikrotubula te izazivanja "mitotičkog aresta". Molekule taksana se vezuju na unutarnju površinu lumena mikrotubula te značajno mijenjaju brzinu disocijacije na oba kraja mikrotubula. Osim kod epitelnog raka jajnika, taksani se primjenjuju kao kemoterapijska opcija i kod lokalno uznapredovalog karcinoma dojke, AIDS povezanog Kaposijevog sarkoma te velikostaničnom karcinomu pluća (34).

1.1.9.1 Nuspojave TC-protokola

Taksani i spojevi platine, kao i svi lijekovi, uzrokuju nuspojave bilo već tijekom infuzije ili nakon administracije lijeka. Najčešće se radi o serumskim reakcijama koje češće

izazivaju taksani, ili alergijskim reakcijama kojima su sklonije pacijentice koje su primale spojeve platine (20).

Nuspojave spojeva platine se razlikuju između cisplatine i karboplatine. Učestale nuspojave cisplatine su nefrotoksičnost uz gubitak kationa, mučnina, povraćanje, periferna neuropatija, oštećenje sluha, mijelosupresija sa trombocitopenijom (32). Karboplatina je s druge strane, manje nefrotoksična te manje emetogena od cisplatine. Nasuprot tome, uzrokuje veći stupanj mijelosupresije od cisplatine. Ekskrecija karboplatine je ovisna o dobroj bubrežnoj funkciji stoga je jako važna postterapijska hidracija jer u protivnom može doći do 50% oštećenja bubrežne funkcije (32).

Glavna nuspojava paklitaksela je neutropenija. Javlja se 8-10 dana od aplikacije lijeka, uz oporavak obično 15.-21. dan u trodnevnom režimu doziranja lijeka. Opsežna neurotoksičnost je rijetkost u dozama paklitaksela manjim od 200 mg/m^2 u trodnevnom intervalima. Paklitaksel također uzrokuje perifernu neuropatiju sa ispadima na okrajnima u obliku rukavice ili čarape. Fizikalnim nalazom se može utvrditi gubitak dubokih tetivnih refleksa te gubitak osjeta. Najčešća srčana aritmija koja se javlja kao nuspojava terapije je prolazna sinus bradikardija koja se javlja u 30% pacijenata. Zabilježeni su slučajevi opsežnog hepatalnog oštećenja te pankreatitis (34).

1.1.10. Anemija onkološke bolesti

Anemija se definira kao poremećaj broja i/ili strukture eritrocita i/ili hemoglobina što se očituje nedovoljnom opskrbom organizma kisikom. Anemija onkološke bolesti uzrokovana je višestrukim čimbenicima: samom bolesti, primijenjenom terapijom i nutritivnim deficitom. U onkoloških bolesnika može nastati na nekoliko načina: gubitkom krvi iz krvareće neoplazme, nutritivnim deficitom zbog smanjenog unosa hrane uslijed gubitka apetita pacijenta ili zapreke prolasku hrane, zbog smanjene produkcije eritrocita ili njihove povećane hemolize (35). Nutritivni deficit uzrokovat će makrocitnu anemiju ukoliko je smanjen unos i/ili apsorpcija vitamina B12 i/ili folata te mikrocitnu anemiju ukoliko je u pitanju manjak željeza. Smanjenje produkcije eritropetina zbog povećane koncentracije raznih proinflamatornih citokina koje imunološki sustav proizvodi kao odgovor na malignu bolest može dovesti do anemije zbog smanjene produkcije eritrocita (36). Anemija tog tipa je

normocitna normokromna, takozvana anemija "kronične bolesti" koja se javlja i u mnogim kroničnim ne-maligim stanjima (37).

1.1.11. Anemija uzrokovana kemoterapijom

Anemija uslijed mijelosporesivnog djelovanja kemoterapije je česta komplikacija onkološkog liječenja. Ona značajno narušava homeostazu organizma i smanjuje pacijentu kvalitetu života (38). Težina razvijene anemije će ovisiti o prirodi osnovne onkološke bolesti, kardiopulmonalnoj funkcionalnoj očuvanosti te vrsti i režimu doziranja određene kemoterapije. Najčešći simptom, a ujedno i onaj koji najviše utječe na kvalitetu života pacijenata, jest umor. Mogu se javiti razni simptomi kao što su tahikardija, hladne okrajine, hipotenzija, dispneja u težim oblicima itd. Klinička podjela težine anemije, prema kriterijima različitih stručnih organizacija, a koje najčešće koristimo u onkološkom radu i kliničkim istraživanjima, prikazana je u Tablici 4. (39). Praktično svi kemoterapeutici uzrokuju i anemiju u različitom stupnju zbog toga što svojim citostatskim djelovanjem osim malignih stanica pogađaju i sve fiziološke stanice s brzom diobom u organizmu među koje spadaju i blasti koštane srži. Analози platine i paklitaksel u kombinaciji su povezani s pojavom anemije. Generalno gledajući, veće doze i agresivnija primjena paklitaksela povezana je sa češćom pojavom anemije gradusa 3 i 4. Paklitaksel u dozi od 137-175 mg/m² apliciran tokom tri sata će izazvati anemiju gradusa 1 i 2 u 62-73% slučajeva (40). Prvolinijska samostalna aplikacija analoga platine je bila praćena jako niskom stopom pojave anemije gradusa 3 i 4 (0-7%) (39). Liječenje anemije ovisiti će o njenom stupnju. Dostupne terapijske opcije su parenteralna nadoknada tekućine kristaloidima, transfuzije krvnih pripravaka, terapija epoetinom alfa i kombinacija navedenih opcija (39).

Anemija	WHO	NCI	ECOG
Gradus 0	≥11 g/dL	*	*
Gradus 1	9.5-10.9 g/dL	10 g/dL do *	10 g/dL do *
Gradus 2	8-9.4 g/dL	8-10 g/dL	8-10 g/dL
Gradus 3	6.5-7.9 g/dL	6.5-7.9 g/dL	6.5-7.9 g/dL
Gradus 4	<6.5 g/dL	<6.5 g/dL	<6.5 g/dL

* vrijednosti hemoglobina za žene 12-16 g/dL, 16-18 g/dL za muškarce

Tablica 4. Sustav gradiranja stupnja težine anemije prema različitim organizacijama. WHO- World Health Organisation, NCI-National Cancer Institute, ECOG- Eastern Cooperative Oncology group

1.2. Makrocitoza

Pojam makrocitoza podrazumijeva povećanje prosječnog volumena eritrocita (MCV) iznad fizioloških granica. U našem laboratoriju je vrijednost ≥ 97.2 fL granica za postavljanje dijagnoze makrocitoze. Incidencija makrocitoze u ukupnoj populaciji se nalazi u oko 1.7 - 3.6% pregledanih krvnih nalaza (41). Bitno je naglasiti da se čak u 60% slučajeva javlja bez znakova anemije u krvnoj slici (42). Makrocitna anemija se može podijeliti u dvije skupine: megaloblastična i nemegaloblastična, ovisno o nalazu veličine blasta u koštanoj srži. Megaloblastična anemija je stanje smanjenog broja eritrocita povećanog srednjeg volumena u perifernoj krvi. Najčešći uzroci makrocitoze su navedeni u Tablici 5. Od lijekova koji uzrokuju makrocitozu najčešći su kemoterapeutici, antimikrobni lijekovi te antikonvulzivi (Tablica 6).

Česti uzročnici makrocitoze	
Alkohol	Lijekovi
Retikulocitoza	Multipli mijelom
Jetrena bolest	Mijelodisplastični sindrom
Hipotireoza	Aplastična anemija
Manjak vitamina B12 i folata	Akutna leukemija

Tablica 5. Najčešći uzročnici makrocitoze

Kemoterapeutici	Antimikrobni
Ciklofosamid	Pyrimetamin
Hidroksiureja	Sulfametoksazol
Metotreksat	Trimetoprim
Azatioprin	Valaciklovir
Merkaptopurin	
Kladribin	Diuretici
Citozin arabinozid	Triamteren
5-Fluorouracil	
Antivirusni lijekovi	Antikonvulzivi
Zidovudin	Fenitoin

Tablica 6. Lijekovi koji uzrokuju makrocitozu

Dijagnostika megaloblastične anemije se zasnima na laboratorijskim pretragama periferne krvi, koštane srži i ispitivanju razine vitamina B12 i folata. Mikroskopskim

pregledom razmaza perifrne krvi se mogu utvrditi eritrociti povećanog srednjeg volumena, anizocitoza, poikilocitoza te hipersegmentirani neutrofili, koji upućuju na dijagnozu megaloblastične anemije. Nadalje, broj retikulocita je važan jer je povećan u akutnoj hemolizi ili akutnom krvarenju. Polikromatofilni retikulociti su većeg volumena od zrelih eritrocita te mogu, ukoliko postoje u dovoljnom broju, povećati vrijednost MCV-a u krvi. Punkcijom se dobije hipercelularna koštana srž sa abnormalnom proliferacijom i sazrijevanjem svih mijeloidnih prekusorskih linija, a posebice eritroidne loze u kojoj su vidljivi veliki megaloblastični eritroblasti kao znak neučinkovite eritrocitopoeze (43).

Deficit vitamina B12 se može nadoknaditi parenteralnom primjenom, subkutano ili intramuskularno, 1000 µg /tjedno prvi mjesec dana te nastaviti jednom mjesečno primjenu. Što se tiče manjka folata, on je jako osjetljiv na vrstu i količinu prehrane te se učinkovito nadoknadi kratkoročnom terapijom. Pregledom kompletne krvne slike 10-14 dana nakon početka terapije nadoknade vitamina B12 ili folata bi se trebao uočiti porast vrijednosti hemoglobina kao i pad u vrijednosti MCV-a (43).

1.2.1. Makrocitoza kao prediktivni čimbenik odgovora na terapiju i preživljenja tijekom kemoterapije solidnih tumora

Razvoj makrocitoze tijekom kemoterapijskog liječenja je opisan u nekoliko znanstvenih istraživanja kao pozitivni čimbenik odgovora na terapiju i duljinu preživljenja. Buti i suradnici su istraživanjem pemetrekseda u liječenju velikostaničnog karcinoma pluća došli do saznanja da postoji korelacija porasta delta-MCV-a od 4fL sa boljim odgovorom na terapiju, duljim periodom bez progresije bolesti (7 mj. vs 3 mj. $p=0.0016$) i ukupnim preživljenjem (17 mj. vs 10 mj.) (44). Kapecitabin, antimetabolitni lijek indiciran u terapiji karcinoma želuca, inducirao je makrocitozu u 42% pacijenata. Pacijenti koji su razvili makrocitozu su u većem postotku odgovarali na terapiju (47%) od onih koji nisu razvili makrocitozu (35%) ($p=0.017$). Zabilježene su klinički značajne razlike u periodu bez progresije bolesti ($p=0.053$) i ukupnom preživljenju ($p=0.033$) između pacijenata s razvijenom makrocitozom i onih bez (45). Price i suradnici su analizom pacijenata liječenih tirozin-kinaznim inhibitorom sunitinibom, došli do podatka da taj lijek inducira makrocitozu u 49% slučajeva, no za sada nema korelacije indukcije makrocitoze sa boljim odgovorom na terapiju, duljinom perioda bez progresije bolesti i ukupnim preživljenjem (46). Najnovije ovogodišnje istraživanje je također prikazalo rezultate liječenja sunitinibom koji govore da je

indukcija makrocitoze povezana sa duljim ukupnim preživljenjem. Makrocitozu su definirali dvojako: prvo kao vrijednost MCV-a veću od 100fL (HR=0.61, p=0.031) te kao porast MCV-a od 10fL od početne vrijednosti tokom liječenja (HR=0.58, p=0.016) (47).

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

PRIMARNI CILJEVI:

1. Ispitati stopu pojavnosti makrocitoze u pacijentica s epitelnim rakom jajnika tijekom prvolinijskog liječenja spojevima platine i paklitakselom.
2. Ispitati povezanost makrocitoze s odgovorom na terapiju, ukupnim preživljenjem te preživljenjem bez progresije bolesti.

SEKUNDARNI CILJEVI:

1. Analizirati rezultate prvolinijskog liječenja spojevima platine i paklitakselom pacijentica s epitelnim rakom jajnika u Klinici za onkologiju i radioterapiju u razdoblju od 2004. do 2015. godine
2. Prikazati kretanje osnovnih hematoških parametara, broja leukocita, eritrocita, vrijednost hemoglobina, broja trombocita tijekom prvolinijskog liječenja spojem platine i paklitakselom epitelnog raka jajnika

MATERIJALI I METODE

Ovo istraživanje je provedeno kao retrospektivna studija temeljena na podacima povijesti bolesti pacijentica liječenih na Klici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Split. Povijesti bolesti datiraju iz perioda od 2004.-2015. godine te su u istraživanje uključene sve pacijentice liječene pod dijagnozom epitelnog raka jajnika kombinacijom spoja platine s paklitakselom, tzv. TC-protokol, što je danas "zlatni standard" u svijetu. U svrhu istraživanja prikupljeni su podaci o pacijenticama, datumu dijagnoze, datumu i vrsti operativnog zahvata te smo temeljem kirurškog intraoperativnog nalaza te postoperativnog CT snimka određivali postoperativnu ostatnu bolest prije davanja prvog ciklusa kemoterapije. Postoperativnu ostatnu bolest smo klasificirali u četiri kategorije: bez ostatne bolesti, ostatna bolest manja od 1 cm, ostatna bolest veća od 1 cm te ostatna bolest u cijelosti. Praćen je postoperativni patohistološki nalaz bioptata te su podijeljeni histološki tipovi epitelnog raka jajnika u pet kategorija. Serozni, endometrioidni, mucinozni, klarocelularni kao četiri glavne i najčešće histološke skupine te još jedna skupina klasificirana kao "ostali tumori" za sve rjeđe patohistološke dijagnoze epitelnog raka jajnika. Stupanj diferenciranosti tumora smo pratili na skali od 1 do 3 kao dobro, srednje i slabo diferencirani epitelni rak jajnika. Klinički stadij bolesti je vrednovan po FIGO-klasifikaciji, kriterije ovog istraživanja su ispunile pacijentice sa stadijem I visokog rizika, i stadija II naviše, jer one po smjernicama primaju adjuvantnu kemoterapiju postoperativno. Praćeni su svi krvni parametri određeni idealno 2 dana pred svaki ciklus kemoterapije te krvna slika vađena unutar 30 dana od zadnjeg ciklusa kemoterapije. Granica za utvrditi makrocitozu je postavljena na 97.2 fL za vrijeme kemoterapijskog liječenja ili unutar 30 dana od zadnjeg ciklusa kemoterapije. Praćen je apsolutni porast MCV-a kroz kemoterapijske cikluse kao i dinamika promjene srednjeg volumena eritrocita izražen kao delta MCV. Odgovor bolesti na kemoterapijsko liječenje je praćen RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors) - sustavom (48). On definira odgovor na kemoterapiju kroz veličinu ostatne bolesti. Odgovor na terapiju je definiran kao kompletan odgovor (CR), parcijalni odgovor (PR), stabilna bolest (SD), progresija bolesti (PD). Važno je naglasiti da pacijentice kojima je utvrđena postoperativna ostatna bolest "0" nisu ušle u ovu analizu jer je morala postojati ostatna bolest da bi se mogao pratiti morfološki odgovor na kemoterapiju. Nadalje, nekoliko je parametara uključeno kako bi se provjerila uspješnost pojedinog terapijskog odgovora. Preživljenje bez progresije bolesti, izražen kao broj mjeseci od datuma dijagnoze do morfološkog povrata bolesti, je praćen u svih pacijentica. Također smo pomoću Matičnog ureda grada Splita dobili podatke o preminulim pacijenticama u periodu do 8. travnja 2016. godine, stoga smo izračunali ukupno preživljenje pacijentica do navedenog datuma.

Glavne karakteristike pacijentica su opisane pomoću deskriptive statistike. Normalno distribuirane varijable su opisane pomoću aritmetičke sredine i standardne devijacije, a medijan je izražen za varijable koje nisu imale normalne distribuciju. Normalnost razdiobe varijabli je testirana korištenjem Kolmogorov-Smirnovljevog testa. Za procjenu razlika među skupinama s obzirom na makrocitozu, korišteni su chi square test za nominalne varijable te Studentov t test ili Mann-Whitney test za kontinuirane varijable. Povezanost između mogućih prediktora i ovisnih varijabli i perioda bez progresije bolesti i ukupnog preživljenja je procijenjena zasebnim univarijantnim modelom Coxove regresije. Za opisati kako su mogući prediktori zajedno utjecali na period bez progresije bolesti i ukupno preživljenje, korišten je multivarijantni model Coxove regresije, razvijen pomoću "stepwise" regresije (ulazna p-vrijednost 0.10, a izlazna p-vrijednost 0.15). Efekt veličina varijabli uključenih u Coxovu regresiju su date kao omjer rizika (HR) sa 95%-im intervalom pouzdanosti (CI). Granica statistički značajne p-vrijednosti je postavljena na 0.05. Svi statistički izračuni su dobiveni korištenjem R statističkog sučelja.

REZULTATI

U istraživanje su uključene ukupno 184 pacijentice liječene u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split u vremenu od 2004. do 2015. godine. Osnovne praćene karakteristike pacijentica, prikazane u odnosu na pojavnost makrocitoze, navedene su u Tablici 7.

Varijabla	Sve pacijentice n=184	Makrocitoza n=65 (35 %)	Bez makrocitoze n=119 (65 %)	p vrijednost
Srednja dob ± sd, godine (raspon)	57 ± 9.6 (27.5-79.9)	57.3 ± 8.8 (34.2-76.1)	56.9 ± 10 (27.5-79.9)	0.7559
Stadij, n (%)				
I	30 (16 %)	12 (18 %)	18 (15 %)	0.8542
II	19 (10 %)	6 (9 %)	13 (11 %)	
III	110 (60 %)	37 (57 %)	73 (61 %)	
IV	25 (14 %)	10 (15 %)	15 (13 %)	
Histologija, n (%)				
Serozni	124 (67 %)	45 (69 %)	79 (66 %)	0.7518
Mucinozni	7 (4 %)	3 (5 %)	4 (3 %)	
Klarocelularni	15 (8 %)	6 (9 %)	9 (8 %)	
Endometrioidni	15 (8 %)	3 (5 %)	12 (10 %)	
Ostali	23 (13 %)	8 (12 %)	15 (13 %)	
Gradus, n (%)				
1	18 (10 %)	5 (8 %)	13 (11 %)	0.4422
2	32 (17 %)	8 (12 %)	24 (20 %)	
3	94 (51 %)	36 (55 %)	58 (49 %)	
Nepoznato	40 (22 %)	16 (25 %)	24 (20 %)	
Ostatna bolest, n (%)				
Ostatna bolest u cijelosti	74 (40 %)	26 (40 %)	48 (40 %)	0.7951
<1cm	9 (5 %)	2 (3 %)	7 (6 %)	
>1cm	74 (40 %)	26 (40 %)	48 (40 %)	
NACT	27 (15 %)	11 (17 %)	16 (13 %)	
Kemoterapija, n(%)				
trotjedni TC-protokol	141 (77 %)	36 (26 %)	105 (74 %)	4.83×10 ⁻⁷
dose-dense TC	43 (23 %)	29 (67 %)	14 (33%)	
Medijan broja ciklusa, n (raspon)	6 (2-17)	6 (4-17)	6 (2-13)	0.9851
Medijan početne razine Hgb, g/L (raspon)	123 (97-149)	125 (103-149)	123 (97-145)	0.1293
Medijan Hgb tijekom liječenja, g/L (raspon)	116 (97-136.4)	115.1 (102.4-133.9)	118.1 (97-136.4)	0.3012
Medijan početne razine Erc, g/L (raspon)	4.32 (3.44-5.61)	4.3 (3.44-5.33)	4.34 (3.5-5.61)	0.3135
Medijan Erc tijekom liječenja, g/L (raspon)	3.66 (3.06-4.56)	3.47 (3.06-4.08)	3.75 (3.08-4.56)	5.98×10 ⁻⁵
Medijan početne razine MCV-a, fL (raspon)	86.5 (66.8-100)	89 (69.8-100)	85.3 (66.8-94.2)	1.63×10 ⁻⁶
Medijan porasta razine MCV-a, fL (raspon)	7.2 (0-30.8)	12 (3.2-30.8)	5.7 (0-19.1)	1.06×10 ⁻¹¹
Medijan početne razine L, g/L (raspon)	6 (3.2-25.3)	6.2 (3.7-11.1)	5.8 (3.2-25.3)	0.1554
Medijan početne razine Trc, g/L (raspon)	284 (43-772)	291 (43-593)	279 (122-772)	0.2323
Medijan početne razine Ca-125, U/mL (raspon)	122.4 (4.5-12370)	211.5 (5.1-5259)	87 (4.5-12370)	0.4732

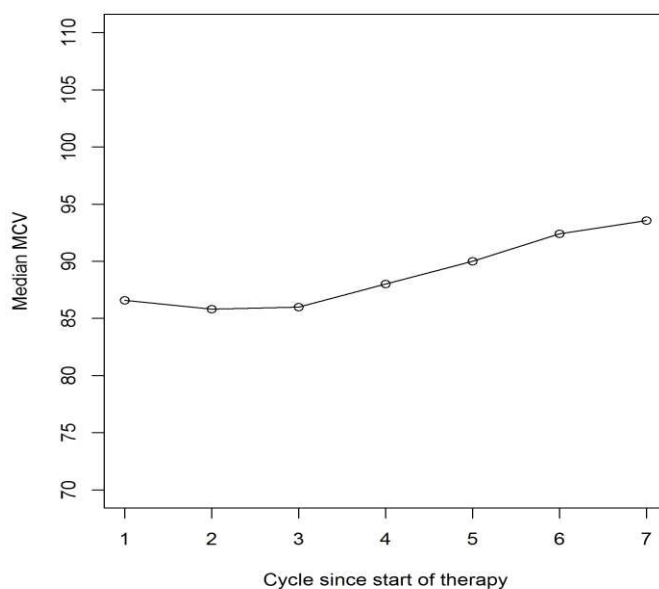
NACT-neoadjuvantna kemoterapija

Tablica 7. Demografske i kliničke karakteristike pacijentica

Medijan dobi pacijentica je bio 57 godina (27.5.-79.9 godina), od čega ih je 74% imalo uznapredovalu bolest u trenutku dijagnoze (FIGO III i IV). Epitelni serozni rak jajnika dijagnosticiran je u 80 % slučajeva. Citoreduktivni zahvat je izveden u 85% slučajeva, dok je 15% pacijentica primilo neoadjuvantnu kemoterapiju. Trotjedni TC-protokol (cisplatin/karboplatin i paklitaksel prvi dan svaka tri tjedna) je primalo 141 pacijentica (77 %), dok je "dose dense" TC-protokol (cisplatin/karboplatin prvi dan u kombinaciji sa paklitakselom prvi, osmi i petnaesti dan) primilo 43 pacijentica (23 %).

Razvoj makrocitoze je zabilježen ukupno u 35% pacijentica. U pacijentica liječenih trojtjednim TC-protokolom makrocitoza se razvila u njih 26%. Postotak makrocitoze je bio značajno veći kod pacijentica liječenih "dose dense" protokolom (67% vs 26%, $p=1.29 \times 10^{-6}$). Medijan primljenih ciklusa je bio 6 (3-17) u pacijentica koje su liječene trojtjednim TC-protokolom, dok je bio 6 (2-9) u skupine liječene dose-dense protokolom. Indukcija makrocitoze nije pokazala značajnu korelaciju s razvojem anemije stupnja 2, 3 ili 4 u ukupnoj populaciji, kao ni u populaciji liječenih dose-dense protokolom. U obje promatrane skupine, više je pacijentica iz skupine s razvijenom makrocitozom razvile anemiju, nego u skupini bez makrocitoze, ali ta razlika nije statistički značajna (40 % vs 31 %, $p=0.2236$; 52 % vs 43 %, $p=0.5857$).

Medijan početne vrijednosti MCV-a u ukupnoj populaciji pacijentica je bio 86.5 fL. Tijekom kemoterapije vrijednost MCV-a se povećala s vremenom, medijan povećanja je bio 7.15 fL (Slika 1). Maksimalna vrijednost MCV-a je zabilježena nakon medijana od 152 dana od početka kemoterapije. Pacijentice koje su razvile makrocitozu su imale značajno viši medijan porasta MCV-a od pacijentica koje nisu razvile makrocitozu (12 fL vs 5.7 fL, $p=1.06 \times 10^{-11}$). Obje skupine pacijentica su primile medijan od 6 ciklusa kemoterapije ($p=0.9581$).

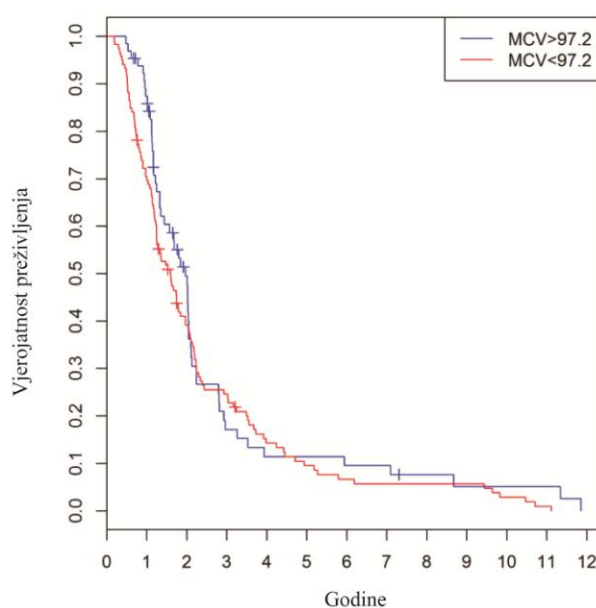


Slika 1. Kretanje vrijednosti MCV-a tijekom kemoterapijskih ciklusa

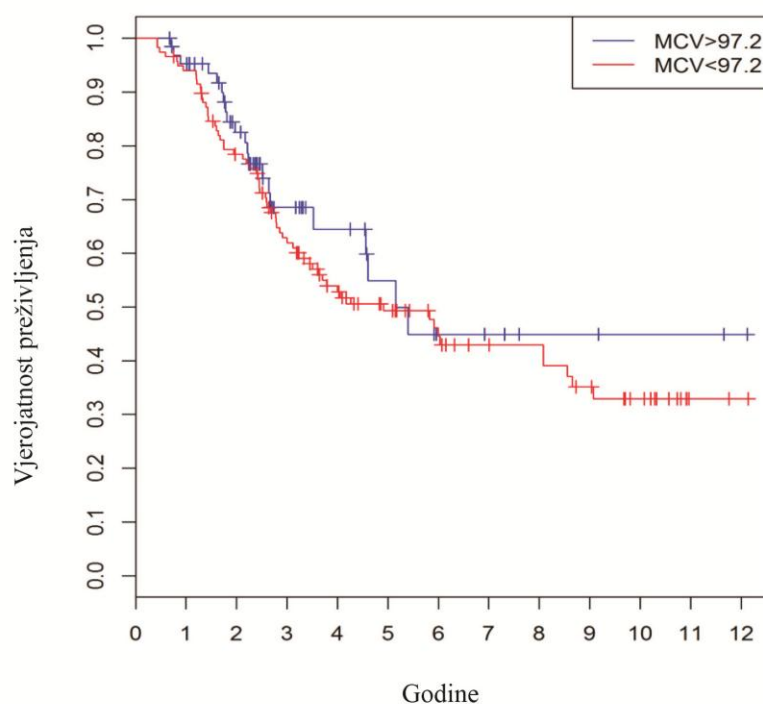
Analiza preživljenja

U cijeloj promatranoj populaciji, period bez progresije bolesti je iznosio 19 mjeseci, a ukupno preživljenje 33 mjeseca. Razvoj makrocitoze nije utjecao na produljenje perioda bez progresije bolesti (20.1 mj. vs 18.3 mj. HR=0.84, 95% CI=0.6-1.17, p=0.291) i ukupnog preživljenja (HR=0.82, 95% CI=0.5-1.35, p=0.429) što je prikazano na Slici 2 i 3. Medijani ukupnog preživljenja u mjesecima: 29 mj. (MCV $\geq$ 97.2) vs 40 mj. (MCV<97.2).

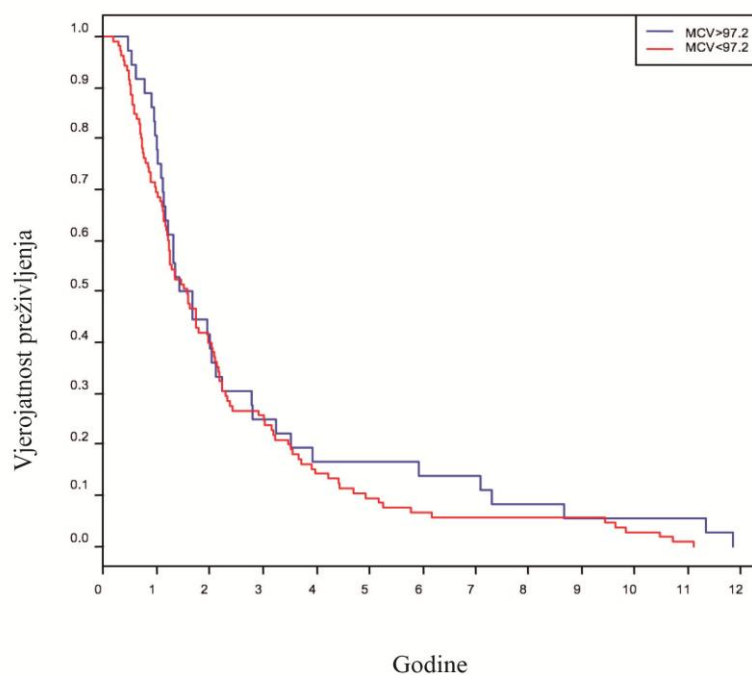
Pacijentice liječene trojtjednim TC-protokolom nisu pokazale statistički značajnu razliku u duljini preživljenja do progresije bolesti u skupini s makrocitozom u odnosu na skupinu bez. Medijani preživljenja do progresije bolesti u mjesecima: 18.7 mj. (MCV $\geq$ 97.2) vs 19 mj. (MCV<97.2) (p=0.31, HR=0.81, 95%CI=0.55-1.2) (Slika 4.). Nasuprot tome, pacijentice liječene "dose dense" protokolom koje su razvile makrocitozu imale su značajno dulje preživljenje do progresije bolesti (21 mjesec) u odnosu na one koje nisu razvile makrocitozu (16 mjeseci) (p=0.036, HR=0.41, 95% CI= 0.18-0.94) (Slika 5.).



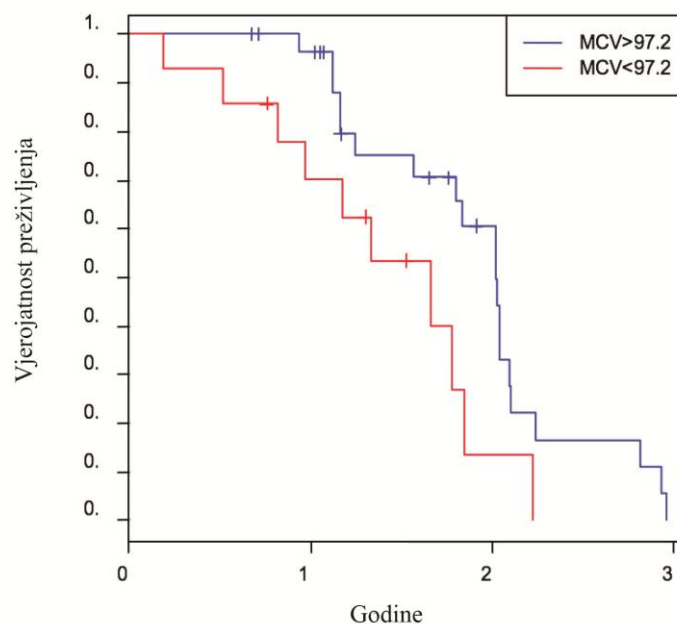
Slika 2. Analiza preživljenja do progresije bolesti u ukupnoj populaciji s obzirom na razvoj makrocitoze



Slika 3. Analiza ukupnog preživljenja u ukupnoj populaciji pacijentica s obzirom na razvoj makrocitoze



Slika 4. Analiza preživljenja do progresije bolesti kod pacijentica liječenih trojtjednim TC-protokolom s obzirom na razvoj makrocitoze (n=141)



Slika 5. Analiza preživljenja do progresije bolesti u pacijentica liječenih "dose dense" protokolom s obzirom na razvoj makrocitoze (n=43)

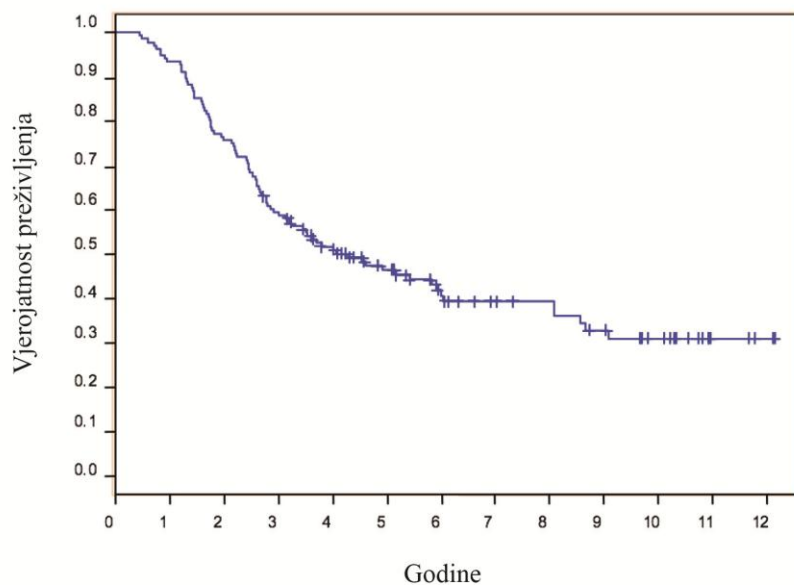
Univarijantna i multivarijantna analiza preživljenja do progresije bolesti je pokazala statističku vrijednost samo u skupini pacijentica liječenih "dose dense" protokolom te je preživljenje do progresije bolesti povezano sa razvojem makrocitoze i kliničkim stadijem bolesti (Tablica 8.)

Varijabla	Univarijantna analiza			Multivarijantna analiza		
	HR	95% CI	P	HR	95% CI	P
MCV (<97.2 vs >97.2)	2.4	1.06-5.42	9,936	5.2	1.67-16.17	0.004
Dob	1.03	0.98-1.08	0.25	/	/	/
Trajanje ciklusa	0.98	0.78-1.22	0.82	/	/	/
Broj ciklusa	0.72	0.42-1.05	0.25	/	/	/
Razina Hgb	0.99	0.95-1.03	0.6	/	/	/
Hgb (<120 vs >=120)	0.73	0.26-2.02	0.55	/	/	/
Stadij	1.29	1.09-1.52	0.003	1.38	1.12-1.72	0.003
Postoperativna ostatna bolest (bez ostatne bolest vs ostatna bolest)	0.39	0.18-0.87	0.022	/	/	/
Gradus (1,2 vs 3)	1.28	0.4-4.06	0.68	/	/	/

Tablica 8. Univarijantna i multivarijantna analiza perioda bez povrata bolesti (PFS) u pacijentica liječenih TC dose-dense protokolom

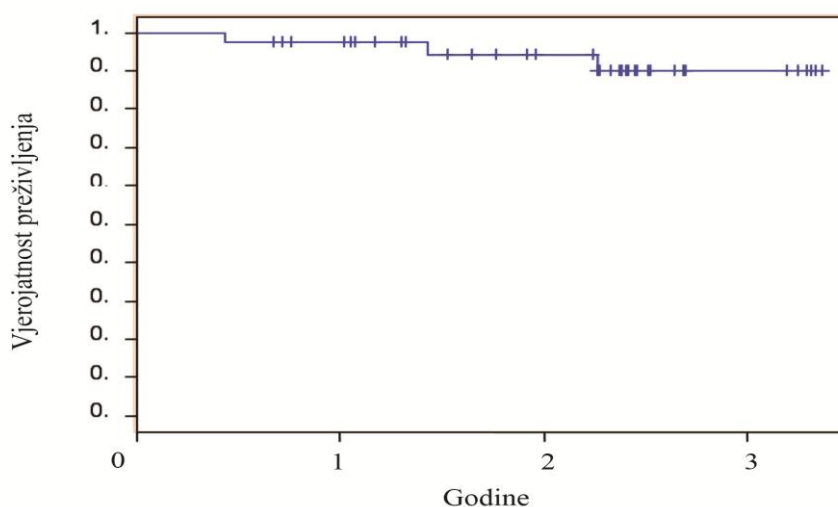
Ukupno preživljenje (OS) u skupini trojednog TC protokola je iznosilo 43.4 mjeseci (Slika 6.) Nije bilo statistički značajne razlike u duljini preživljenja među skupinom s

makrocitozom u odnosu na skupinu bez (35.4 mj. vs 44.4 mj. $p=0.61$, $HR=0.88$, 95% CI 0.53-1.44).



Slika 6. Kaplan-Meier krivulja ukupnog preživljenja pacijentica liječenih trojrednim TC-protokolom (n=136)

Ukupno preživljenje u pacijentica liječenih "dose dense" protokolom je iznosilo 27 mjeseci, uz samo tri smrtna slučaja do sada. Važno je napomenuti da su sva tri slučaja iz skupine pacijentica koje nisu razvile makrocitozu (Slika 7.)



Slika 7. Krivulja preživljenja pacijentica liječenih "dose dense" protokolom (n=41)

Odgovor na terapiju

Odgovor na terapiju je promatran u ukupno 115 pacijentica koje su imale mjerljivu postoperativnu bolest. Veći broj pacijentica sa induciranom makrocitozom je ostvarilo pacijalni ili kompletan odgovor na terapiju od onih iz skupine bez ravijene makrocitoze (83% vs 65%, $p=0.0526$). Među pacijenticama liječenih dose-dense protokolom, njih 24 je imalo postoperativnu mjerljivu bolest na početku kemoterapije. Također je više pacijentica s makrocitozom ostvarilo pozitivan odgovor na terapiju u odnosu na pacijentice koje nisu razvile makrocitozu (100% vs 70%, $p=0.0285$).

	CR ili PR	SD ili PD	n
Makrocitoza	33 (83 %)	7 (17 %)	40
Bez makrocitoze	49 (65 %)	26 (35 %)	75
n	82	33	115

*CR- kompletan odgovor, PR-parcijalni odgovor, SD-stabilna bolest, PD-progresija bolesti

Tablica 9. Analiza odgovora na terapiju u ukupnoj populaciji (n=115, $p=0.0526$)

MCV/RECIST	CR	PR	SD	PD	Σ
>= 97,2	13 (50 %)	6 (23 %)	3 (12 %)	4 (15 %)	26
< 97,2	30 (46 %)	12 (18 %)	11 (17 %)	12 (18 %)	65
Σ	43	18	14	16	91

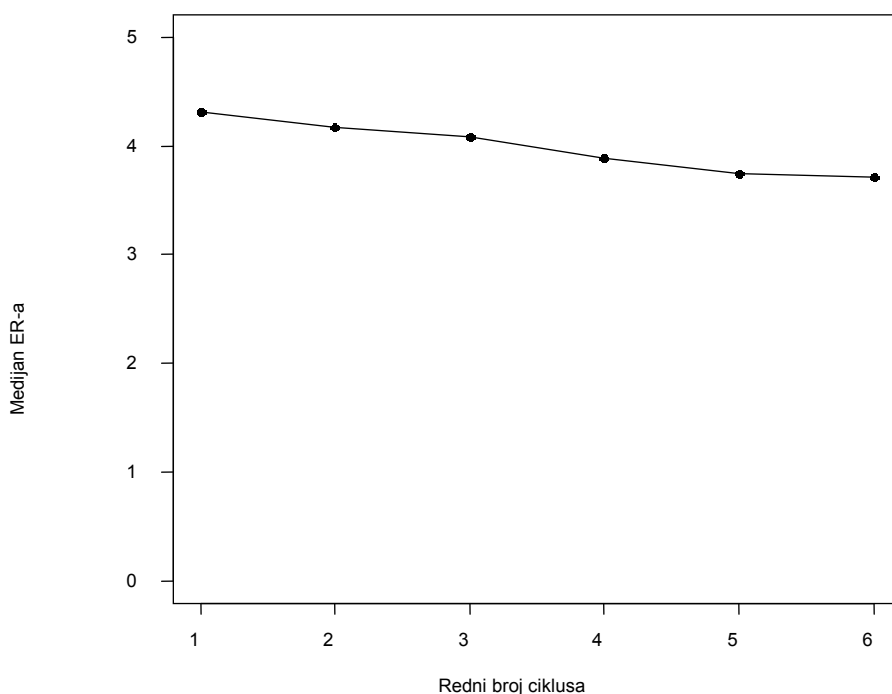
Tablica 10. Analiza odgovora na terapiju kod pacijentica liječenih trojtjednim TC-protokolom (n=91) OR=1.25, 95% CI=0.54-2.93, $p=0.61$

MCV/RECIST	CR	PR	SD	PD	Σ
>= 97,2	11 (79 %)	3 (21 %)	0 (0 %)	0 (0 %)	14
< 97,2	5 (50 %)	2 (20 %)	1 (10 %)	2 (20 %)	10
Σ	16	5	1	2	24

Tablica 11. Analiza odgovora na terapiju pacijentica liječenih dose-dense protokolom (n=24, $p=0.0285$)

Kretanja hematoloških parametara

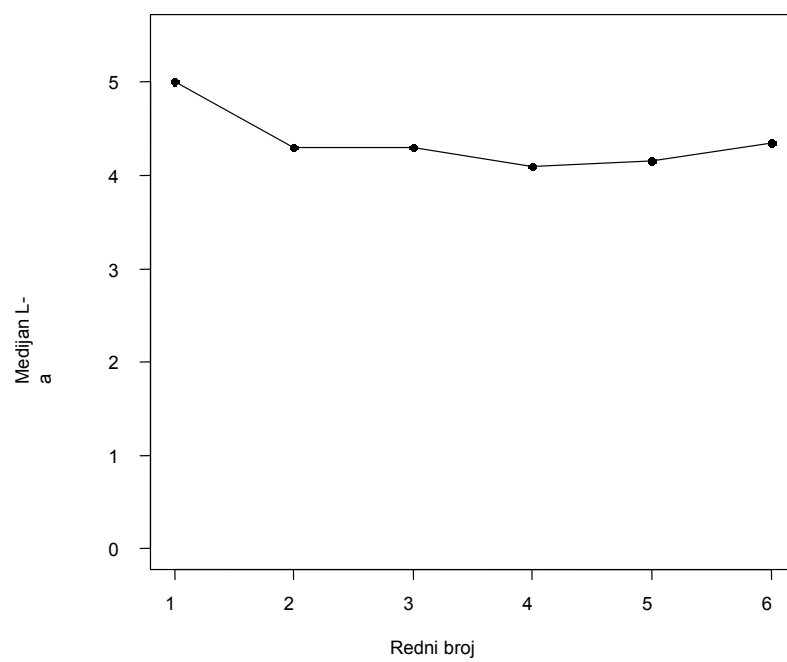
Promatrali smo slijedeće hematološke parametre tijekom kemoterapijskog liječenja: prosječni volumen eritrocita (MCV), broj eritrocita, vrijednosti hemoglobina, broj leukocita i broj trombocita. Tijekom kemoterapije zabilježen je pad broja eritrocita s medijanom pada vrijednosti od $0.87 \times 10^{12}/L$ (Slika 8). Vrijednost hemoglobina je pala u medijanu vrijednosti od 18 g/L (Slika 9). Leukociti su tijekom kemoterapije smanjeni za medijan od $2.7 \times 10^9/L$ (Slika 10), dok su vrijednosti trombocita ostvarile pad u medijanu vrijednosti od $121 \times 10^9/L$ (Slika 11).



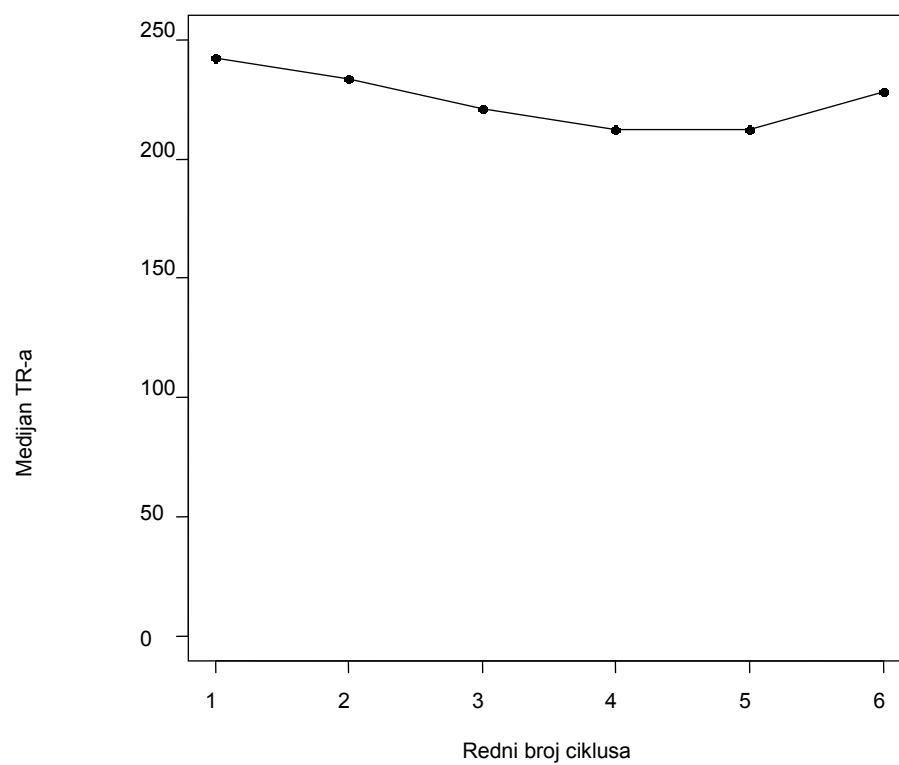
Slika 8. Kretanje vrijednosti broja eritrocita po ciklusima



Slika 9. Kretanje vrijednosti hemoglobina po ciklusima



Slika 10. Kretanje vrijednosti broja leukocita po ciklusima



Slika 11. Kretanje vrijednosti broja trombocita po ciklusima

RASPRAVA

Ovo istraživanje je nastalo na temelju kliničke opservacije da pacijentice liječene TC-protokolom razvijaju anemiju kao nuspojavu terapije, ali uz pojavu makrocitoze nasuprot klasične normocitne anemije kronične bolesti koju smo očekivali. Ta opservacija je i potvrđena statističkom analizom pojavnosti makrocitoze u 184 pacijentica s epitelnim rakom jajnika liječenih prvolinijskom kemoterapijom kombinacijom spoja platine i taksana u jednoj ustanovi, Klinici za onkologiju i radioterapiju, KBC Split. Utvrđeno je da je ukupno 35% pacijentica razvilo makrocitozu, naspram skoro dvostruko većeg postotka (67%) u pacijentica liječenih "dose dense" protokolom (43 pacijentice). Spojevi platine i paklitaksel, lijekovi koji su danas "zlatni standard" u liječenju epitelnog raka jajnika, nemaju poznato antimetabolitno djelovanje koje se mnogim kemoterapeutičima pripisuje kao uzrok neučinkovite eritrocitopoeze i posljedične sinteze megaloblastičnih eritrocita. Spojevi platine su poznati induktori anemije u velikom postotku pacijenata. Ta skupina lijekova inducira anemiju dvama poznatim mehanizmima: izravnom supresijom koštane srži i nefrotoksičnim djelovanjem koji uzrokuje supresiju sinteze eritropoetina (49). TC-protokol je standard u liječenju još nekih solidnih tumora kao što su tumori pluća i endometrija. Nema zabilježenih nalaza značajne indukcije makrocitoze u tim slučajevima. Stoga, postoji mogućnost da indukcija makrocitoze ne ovisi samo o kemoterapijskom protokolu nego i o vrsti tumora koji se liječi. Tek zadnje desetljeće je makrocitoza prepoznata kao mogući prediktor ishoda terapije u onkoloških bolesnika. Napisano je nekolicina znanstvenih radova na tematiku indukcije makrocitoze u onkoloških bolesnika i njihova povezanost sa odgovorom na terapiju. Makrocitoza kao pozitivni prediktivni čimbenik na ukupno preživljenje i period bez povrata bolesti je zabilježena kod karcinoma pluća nemalih stanica liječenih antimetabolitom pemetreksedom (44). Buti i suradnici su uspjeli dokazati povezanost porasta delta MCV-a od 4fL sa duljim periodom bez povrata bolesti i ukupnim preživljenjem (44). Iako antimetabolitno djelovanje pemetrekseda koji inhibicijom ključnih enzima u purinskoj sintezi objašnjava megaloblastičnu anemiju kao nuspojavu terapije, ovo istraživanje je postavilo dobre temelje za buduće prospektivne studije koje bi potvrdile rezultate navedenog retrospektivnog istraživanja. Daljnja istraživanja bi morala i dodatno rasvijetliti mehanizam koji povezuje makrocitozu s povoljnijim ishodom terapije. Povezanost indukcije makrocitoze sa boljim kliničkim odgovorom i ukupnim preživljenjem je također istražena na pacijentima sa karcinomom želuca liječenim kapecitabinom. Zabilježena je pojava makrocitoze u 42% slučajeva, a multivarijantnom analizom otklonjena je ovisnost o početnim vrijednostima hemoglobina, jetrenom funkcijom, općim stanjem te jetrenim presadnicama. Također je zabilježen progresivan rast MCV-a tijekom kemoterapijskih ciklusa. I u ovom istraživanju

pokazana je povezanost makrocitoze s boljim kliničkim odgovorom i ukupnim preživljenjem (45). Price i suradnici su 2010. godine opisali razvoj makrocitoze (makrocitoza je definirana kao porast MCV-a iznad 100fL) u skoro polovice pacijenata (49%, n=43) liječenih sunitinibom, tirozin-kinaznim inhibitorom indiciranim u terapiji uznapredovalog karcinoma bubrega (46). Mehanizam kojim sunitinib inducira makrocitozu je još neutvrđen, pretpostavlja se da je blokada receptora c-Kit odgovorna za nastanak makrocitoze. U prilog teoriji da sunitinib izravno izaziva porast MCV-a govori činjenica da se pacijentima nakon završetka terapije MCV vraća u fiziološke granice. Neizravni dokaz ove teorije je da sorafenib, slabiji inhibitor c-Kit receptora, nije bio povezan sa indukcijom makrocitoze kod pacijenata sa karcinomom bubrega dok je imatinib uzrokovao indukciju makrocitoze od 42%, vrlo slično kao i sunitinib (50).

Pregledom literature pronašao sam neke studije koje su opisale povećanu ekspresiju folatnih alfa receptora na površini malignih stanica epitelnog raka jajnika što bi moglo objasniti razvoj makrocitoze tijekom kemoterapijskog liječenja. Izravna poveznica između folatnih receptora u stanicama epitelnog raka jajnika i indukcije makrocitoze do sada nije pronađena, ali predstavlja dobar trag za buduća istraživanja. Rezultati do sada provedenih istraživanja koja su ispitivala kako ekspresija folatnih receptora utječe na ukupno preživljenje su oprečna (51) (52). Što se našeg istraživanja tiče, vrlo je važno iznijeti činjenicu da smo u dvije skupine pacijentica liječenih istim lijekovima ali različitim režimom apliciranja dobili statistički značajno različite podatke. Analiza rezultata na cjelokupnoj populaciji pacijentica je pokazala da je ukupno preživljenje bilo 33 mjeseca, a period bez povrata bolesti 19 mjeseci. Pozitivan odgovor na terapiju (CR+PR) je bio u 83% slučajeva u skupini s razvijenom makrocitozom naspram 65% u skupini bez makrocitoze, što razvoj makrocitoze čini statistički granično značajnim prediktorom boljeg odgovora na terapiju. Nadalje, analizirali smo pojedinačno skupine pacijentica koje su primale trotjedni TC-protokol i "dose dense" protokol.

Klasičnim trotjednim TC-protokolom, zlatnim standardom u liječenju epitelnog raka jajnika koji je zamjenio stari CAP (ciklofosfamid, doksorubicin, cisplatin) protokol, liječena je 141 pacijentica u vremenu od 2004. do 2015. TC "dose dense" protokolom, koji još uvijek nije globalno prihvaćen, liječene su 43 pacijentice u vremenu od 2012. do 2015. na Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split. Trotjedni TC-protokol inducira makrocitozu u 26% pacijentica koja nije povezana sa duljim ukupnim preživljenjem i periodom bez povrata bolesti. Medijan ukupnog preživljenja u skupini s makrocitozom je bio 35.4 mjeseca, naspram 45.4 mjeseca u skupini bez razvijene makrocitoze ($p=0.61$, $HR=0.88$,

95% CI 0.53-1.44). Period bez povrata bolesti se također nije razlikovao u skupini pacijentica s makrocitozom i bez nje, (18.7 mj. (MCV $\geq$ 97.2) vs 19 mj. (MCV $<$ 97.2)). Odgovor na terapiju (vrednovan RECIST-kriterijima) se mogao računati u 91 pacijentice koje su imale mjerljivu postoperativnu ostatnu bolest. Objektivni odgovor na terapiju (CR+PR) je iznosio 73% u skupini s makrocitozom, odnosno 65% kod pacijentica bez razvijene makrocitoze što nije statistički značajno.

TC "dose dense" protokol, razvijen od Katsumate i suradnika iz Japana, sastoji se od istovjetnih lijekova kao i klasični protokol, ali se paklitaksel daje u 3 doze tokom jednog kemoterapijskog ciklusa, 80 mg po m² u tjednim intervalima. Analizom 43 pacijentice koje su ispunile naše uključujuće kriterije za istraživanje, osim prethodno opisane stope od 67% inducirane makrocitoze, pacijentice koje pripadaju toj skupini su imale statistički, i klinički značajno, za 9.3 mjeseca dulji period bez povrata bolesti. Provedene su univarijantna i multivarijantna analiza kojom su se isključili ostali mogući čimbenici koji su mogli utjecati na duljinu perioda bez povrata bolesti. Analiza je pokazala ovisnost duljine DFI-a samo o vrijednostima MCV-a i stadiju bolesti. Medijan ukupnog preživljenja u ovoj skupini je bio 27 mjeseci uz samo tri smrtna slučaja. Indikativna je činjenica da su se sva tri smrtna slučaja dogodila u skupini bez inducirane makrocitoze. Među pacijenticama koje su razvile makrocitozu, skupina liječena dose-dense protokolom je polučila uspješan odgovor na terapiju (CR+PR) u 100% slučajeva, naspram 70% u skupini trotjednog TC-protokola. Dobiveni rezultati su statistički značajni te se može ustvrditi da je makrocitoza prediktor boljeg terapijskog odgovora na dose-dense terapiju.

Razvoj makrocitoze je bio praćen anemijom u 40% slučajeva u ukupnoj populaciji pacijentica koje su razvile makrocitozu, dok u skupini bez makrocitoze u 31% slučajeva. U skupini pacijentica liječenim dose-dense protokolom anemija je zabilježena u 52% slučajeva kod pacijentica sa makrocitozom, a u skupini bez makrocitoze 43%. Iako su pacijentice s makrocitozom u većem broju razvijale anemiju, ta razlika nije zabilježena kao statistički značajna. MCV je rastao kroz cikluse kemoterapije te je prosječno svoj vrhunac dostigao 5 mjeseci od početka kemoterapijskog liječenja. Anemija se korigirala tijekom liječenja transfuzijama deplazmatiziranih koncentrata eritrocita, leukopenija i neutropenija aplikacijama granulocitno- makrofagnog čimbenika rasta, trombocitopenija koncentratima trombocita prema indikaciji nadležnog onkologa. Ostaje za ispitati javlja li se makrocitoza neovisno o anemiji zasebnim mehanizmom nastanka.

Zaključno se može kazati da je ovo prvo istraživanje koje je pokazalo korelaciju TC-protokola s indukcijom makrocitoze u terapiji epitelnog raka jajnika. "Dose dense" TC protokol je posebno snažan induktor makrocitoze. Iako je istraživanje provedeno na relativno malom broju pacijentica, i uz ograničenje retrospektivnog dizajna, potencijal makrocitoze kao pozitivnog prediktivnog čimbenika odgovora na terapiju i produljenog preživljenja bez povrata bolesti, vrijedi ispitati u prospektivnom istraživanju na većem broju pacijentica. Također vrijedilo bi istražiti inducira li TC protokolu u jednakim postocima makrocitozu u drugim tipovima tumora radi razjašnjenja radi li se o primarno lijekom vođenom događaju, ili se radi o za tumor specifičnom događaju.

ZAKLJUČAK

Prvolinijska kemoterapija kombinacijom spoja platine i paklitaksela (TC) inducira makrocitozu u trećini pacijentica s epitelnim rakom jajnika. "Dose dense" protokol postiže stopu indukcije makrocitoze u dvostrukom broju slučajeva (67%) nego što je to zabilježeno kod trojednog TC protokola. Indukcija makrocitoze u pacijentica liječenih "dose dense" protokolom je povezana s boljim odgovorom na terapiju te duljim preživljenjem do progresije bolesti. Naši rezultati upućuju na prediktivnu ulogu makrocitoze kao čimbenika boljeg odgovora na kemoterapijsko liječenje epitelnog raka jajnika. Multivarijantna analiza potencijalnih prediktivnih čimbenika za duljinu preživljenja do progresije bolesti kod pacijentica liječenih "dose dense" TC protokolom je pokazala da statistički značajan učinak osim makrocitoze ima i stadij bolesti. Makrocitoza nije korelirala sa zabilježenom težinom anemije. Medijan preživljenja do progresije bolesti pacijentica s epitelnim rakom jajnika FIGO stadija I, visokog rizika, stadija II-IV, liječenih u Klinici za onkologiju i radioterapiju, prvolinijskim TC protokolom u vremenu od 2004. do 2015. godine bio je 19 mjeseci, a ukupnog preživljenja 33 mjeseca.

Prema našim saznanjima, ovo istraživanje je prvo koje se dotaklo i dokazalo povezanost liječenja kemoterapijom TC protokolom s pojavnošću makrocitoze. Liječenje, globalno još uvijek u nedovoljnoj mjeri prihvaćenim "dose dense" protokolom, veže pojavnost makrocitoze s ohrabrujuće pozitivnim produljenjem perioda bez povrata bolesti i odgovorom na terapiju. Budući da se u Klinici za onkologiju i radioterapiju Kliničkog bolničkog centra Split "dose dense" protokol koristi tek nekoliko godina u kliničkoj praksi, brojevi koje smo dobili su svakako razlog za optimizam i zalog za buduće istraživanje na većem broju pacijentica s odgovarajućim duljim vremenom praćenja.

LITERATURA

1. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993 ;71(2 Suppl):517–23.
2. Permuth-Wey J, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer. *Methods Mol Biol*. 2009;472:413–37.
3. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2013., Bilten 38, Zagreb, 2015.
4. Cancer of the Ovary - SEER Stat Fact Sheets [Internet]. Seer.cancer.gov. 2016 [cited 5 July 2016]. Available from: <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/ovary.html>
5. Levanon K, Crum C, Drapkin R. New Insights Into the Pathogenesis of Serous Ovarian Cancer and Its Clinical Impact. *J Clin Oncol*. 2008 ;26(32):5284–93.
6. Cannistra SA, Gershenson DM, Recht A. Ovarian cancer, Fallopian tube carcinoma and peritoneal carcinoma. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's *Cancer*. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 1368.–92.
7. Pennington KP, Swisher EM. Hereditary ovarian cancer: beyond the usual suspects. *Gynecol Oncol*. 2012 ;124(2):347–53.
8. Yancik R. Ovarian cancer. Age contrasts in incidence, histology, disease stage at diagnosis, and mortality. *Cancer*. 1993 ;71(2 Suppl):517–23.
9. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 ;348(17):1625–38.
10. Holschneider CH, Berek JS. Ovarian cancer: epidemiology, biology, and prognostic factors. *Semin Surg Oncol*. 2000 ;19(1):3–10.
11. Gay GMW, Lim JSP, Chay WY, Chow KY, Tan MH, Lim W-Y. Reproductive factors, adiposity, breastfeeding and their associations with ovarian cancer in an Asian cohort. *Cancer Causes Control*. 2015 ;26(11):1561–73.
12. Birrer MJ. The origin of ovarian cancer-is it getting clearer? *N Engl J Med*. 2010 ;363(16):1574–5.

13. Postmenopausal hormone replacement therapy: ovarian cancer. *Prescrire Int.* 2016 ;25(167):16.
14. Salehi F, Dunfield L, Phillips KP, Krewski D, Vanderhyden BC. Risk Factors for Ovarian Cancer: An Overview with Emphasis on Hormonal Factors. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev.* 2008 ;11(3-4):301–21.
15. Eltabbakh GH, Piver MS. Extraovarian primary peritoneal carcinoma. *Oncology (Williston Park).* 1998 ;12(6):813–9–discussion820–825–6.
16. Prat J. New insights into ovarian cancer pathology. *Ann Oncol.* 2012 ;23 Suppl 10:x111–7.
17. Kurman RJ, Carcangiu ML, Herrington CS, Young RH, editors. WHO classification of tumours of female reproductive organs. 4th ed. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2014.
18. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, Gonzalez-Martin A, Colombo N, Sessa C. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2013 ;24 Suppl 6:vi24–32.
19. Balbi G, Manganaro MA, Monteverde A, Landino I, Franzese C, Gioia F. Ovarian cancer: lymph node metastases. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2009;30(3):289–91.
20. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Ovarian cancer [Internet]. Version 1.2016. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2016 [cited 2016 July 6]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
21. Porcel JM, Diaz JP, Chi DS. Clinical implications of pleural effusions in ovarian cancer. *Respirology.* 2012 ;17(7):1060–7.
22. Montagnana M, Danese E, Ruzzenente O, Bresciani V, Nuzzo T, Gelati M, et al. The ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) for estimating the risk of epithelial ovarian cancer in women presenting with pelvic mass: is it really useful? *Clin Chem Lab Med.* 2011 ;49(3):521–5.

23. Kurtz AB, Tsimikas JV, Tempany CM, Hamper UM, Arger PH, Bree RL, et al. Diagnosis and staging of ovarian cancer: comparative values of Doppler and conventional US, CT, and MR imaging correlated with surgery and histopathologic analysis--report of the Radiology Diagnostic Oncology Group. *Radiology*. 1999 ;212(1):19–27.
24. Makar AP, Baekelandt M, Trope CG, Kristensen GB. The prognostic significance of residual disease, FIGO substage, tumor histology, and grade in patients with FIGO stage III ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 1995 ;56(2):175–80.
25. Survival rates for ovarian cancer, by stage [Internet]. Cancer.org. 2016 [cited 5 July 2016]. Available from: <http://www.cancer.org/cancer/ovariancancer/detailedguide/ovarian-cancer-survival-rates>
26. Bois du A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, Harter P, Ray-Coquard I, 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 (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer*. 2009 ;115(6):1234–44.
27. Elattar A, Bryant A, Winter-Roach BA, Hatem M, Naik R. Optimal primary surgical treatment for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD007565.
28. Carey MS, Bacon M, Tu D, Butler L, Bezjak A, Stuart GC. The prognostic effects of performance status and quality of life scores on progression-free survival and overall survival in advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2008 ;108(1):100–5.
29. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2006 ;354(1):34–43.
30. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F, Isonishi S, Jobo T, Aoki D, et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*.

2009 ;374(9698):1331–8.

31. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med*. 2011 ;365(26):2473–83.
32. Reed E. Platinum analogs. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 386.–93.
33. Alberts DS. Carboplatin versus cisplatin in ovarian cancer. *Semin Oncol*. 1995 ;22(5 Suppl 12):88–90.
34. M M, Abu-Khalaf, Harris LN. Antimicrotubule agents. In: DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer. 9 ed. Lippincott Williams & Wilkins; 2008. pp. 413.–22.
35. Rodgers GM3, Becker PS, Blinder M, Cella D, Chanan-Khan A, Cleeland C, et al. Cancer- and chemotherapy-induced anemia. *J Natl Compr Canc Netw*. 2012 ;10(5):628–53.
36. Spivak JL. Cancer-related anemia: its causes and characteristics. *Semin Oncol*. 1994 ;21(2 Suppl 3):3–8.
37. Gangat N, Wolanskyj AP. Anemia of chronic disease. *Semin Hematol*. 2013 ;50(3):232–8.
38. Calabrich A, Katz A. Management of anemia in cancer patients. *Future Oncol*. 2011 ;7(4):507–17.
39. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst*. 1999 ;91(19):1616–34.
40. Eisenhauer EA, Bokkel Huinink ten WW, Swenerton KD, Gianni L, Myles J, van der Burg ME, et al. European-Canadian randomized trial of paclitaxel in relapsed ovarian cancer: high-dose versus low-dose and long versus short infusion. *J Clin Oncol*. 1994 ;12(12):2654–66.
41. Davidson RJ, Hamilton PJ. High mean red cell volume: its incidence and significance in routine haematology. *J Clin Pathol*. BMJ Group; 1978 ;31(5):493–8.

42. Colon-Otero G, Menke D, Hook CC. A practical approach to the differential diagnosis and evaluation of the adult patient with macrocytic anemia. *Med Clin North Am.* 1992 ;76(3):581–97.
43. Aslinia F, Mazza JJ, Yale SH. Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clinical Medicine and Research.* 2006;4(3):236-241.
44. Buti S, Bordi P, Tiseo M, Bria E, Sperduti I, Di Maio M, et al. Predictive role of erythrocyte macrocytosis during treatment with pemetrexed in advanced non-small cell lung cancer patients. *Lung Cancer.* 2015 ;88(3):319–24.
45. Jung HA, Kim H-J, Maeng CH, Park SH, Lee J, Park JO, et al. Changes in the mean corpuscular volume after capecitabine treatment are associated with clinical response and survival in patients with advanced gastric cancer. *Cancer Res Treat.* 2015 ;47(1):72–7.
46. Price J, Shaarbaaf R, Wood L. Sunitinib causes macrocytosis in patients with advanced renal cell carcinoma. *Curr Oncol.* 2010 ;17(2):30–3.
47. Kloth JSL, Hamberg P, Mendelaar PAJ, Dulfer RR, van der Holt B, Eechoute K, et al. Macrocytosis as a potential parameter associated with survival after tyrosine kinase inhibitor treatment. *Eur J Cancer.* 2016 ;56:101–6.
48. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer.* 2009 ;45(2):228–47.
49. Ludwig H, Van Belle S, Barrett-Lee P, Birgegard G, Bokemeyer C, Gascon P, et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer.* 2004 ;40(15):2293–306.
50. Schallier D, Trullemans F, Fontaine C, Decoster L, De Greve J. Tyrosine kinase inhibitor-induced macrocytosis. *Anticancer Res.* 2009 ;29(12):5225–8.
51. Kobel M, Madore J, Ramus SJ, Clarke BA, Pharoah PDP, Deen S, et al. Evidence for a time-dependent association between FOLR1 expression and survival from ovarian

carcinoma: implications for clinical testing. An Ovarian Tumour Tissue Analysis consortium study. *Br J Cancer*. 2014 ;111(12):2297–307.

52. Siu MKY, Kong DSH, Chan HY, Wong ESY, Ip PPC, Jiang L, et al. Paradoxical impact of two folate receptors, FRalpha and RFC, in ovarian cancer: effect on cell proliferation, invasion and clinical outcome. *PLoS One*. 2012;7(11):e47201.

SAŽETAK

CILJ ISTRAŽIVANJA: Ispitati kliničku opservaciju da pacijentice sa epitelnim rakom jajnika, liječene kombinacijom spojeva platine i paklitaksela, razvijaju makrocitozu i istražiti moguću prediktivnu ulogu makrocitoze na odgovor na terapiju, period bez progresije bolesti i ukupno preživljenje.

MATERIJALI I METODE: Provedena je retrospektivna analiza laboratorijskih i kliničkih podataka pacijentica liječenih u jednom onkološkom centru u periodu od 2004.-2015. godine. Pacijentice s epitelnim rakom jajnika FIGO IC i više, liječene prvolinijskim TC-protokolom i sa kompletnim laboratorijskim krvnim pretragama su bile pogodne za analizu. Makrocitoza je definirana kao porast srednjeg volumena eritrocita (MCV) iz periferne krvi preko 97.2 fL za vrijeme trajanja kemoterapije, ili unutar 30 dana od aplikacije zadnjeg kemoterapijskog ciklusa.

REZULTATI: Ukupno je 184 pacijentica uključeno u studiju. Među njima je 141 pacijentica liječena trotjednim TC-protokolom, a 43 pacijentice "dose dense" protokolom (sol platine prvi dan svaka tri tjedna i paklitaksel prvi dan svaki tjedan). Makrocitoza je inducirana u ukupno 35% pacijentica. Inducirana je značajno češće u pacijentica liječenih "dose dense" protokolom (67% vs 26%, $p=1.29 \times 10^{-6}$). Makrocitoza nije povezana s odgovorom na terapiju, periodom bez progresije bolesti i ukupnim preživljenjem u ukupnoj populaciji pacijentica, kao ni u skupini liječenoj trotjednim TC-protokolom. Ali, značajno je povezana sa periodom bez progresije bolesti u skupini liječenoj "dose dense" protokolom (21 mjesec vs 16 mjeseci, $p=0.036$, HR=2.4, 95%CI=1.06-5.42) kao i sa odgovorom na terapiju (100% vs 70%, $p=0.0285$).

ZAKLJUČAK: TC "dose dense" protokol inducira makrocitozu značajno više nego trotjedni TC-protokol kod pacijentica sa epitelnim rakom jajnika. U pacijentica liječenih "dose dense" protokolom, makrocitoza može biti prediktivni čimbenik duljeg perioda bez progresije bolesti i objektivnog odgovora na terapiju. Ovom nalazu je potrebna potvrda prospektivne studije na većem broju pacijentica.

SUMMARY

OBJECTIVE: To investigate a clinical observation that patients with epithelial ovarian cancer treated with first-line platinum salt-paclitaxel chemotherapy combination (TP) develop macrocytosis and to explore possible predictive role of macrocytosis on response rate (RR), progression- free survival (PFS) and overall survival (OS).

MATERIALS AND METHODS: Retrospective analysis of laboratory and clinical data of ovarian cancer patients treated in a single oncology center from 2004. till 2015. was conducted. Patients diagnosed with epithelial ovarian cancer FIGO stage IC or higher, treated with first-line TP chemotherapy and with complete blood count records available were eligible for analysis. Macrocytosis was defined as an increase of mean corpuscular volume (MCV) of peripheral red blood cells above 97.2 fl during the treatment and/or 30 days after the last chemotherapy cycle.

RESULTS: A total of 184 patients were enrolled in this study. Amongst them, 141 patients were treated with conventional 3-weekly schedule, while 43 patients were treated with dose-dense schedule (platinum salt on day 1 every 3 weeks and paclitaxel on day 1 every week). Macrocytosis was induced in 35% of patients overall. It was induced significantly more often in patients treated with dose-dense than 3- weekly schedule (67% vs 26%, $p=1.29 \times 10^{-6}$). Macrocytosis was not correlated with RR, PFS and OS in overall patient population, nor in patients treated with 3- weekly schedule. It was significantly correlated with PFS in patients treated with dose-dense schedule (median PFS of 21 months ($MCV \geq 97.2$) vs 16 months ($MCV < 97.2$); $p=0.036$, $HR=2.4$, $95\%CI=1.06-5.42$) and with response rate (100% vs 70%, $p=0.0285$).

CONCLUSIONS: Combination chemotherapy with TP in ovarian cancer patients induces macrocytosis significantly more often in those treated with dose-dense than 3-weekly schedule. In patients treated with dose-dense schedule it can be predictive for longer PFS and positive response rate. This finding needs confirmation on a larger group of patients in a prospective study.

ŽIVOTOPIS

TONI BOBAN

Datum i mjesto rođenja:

- 1. lipnja 1991. godine u Splitu

Adresa stanovanja:

- Hektorovićeve 49
21000 Split
e mail: toniboban19@gmail.com

Obrazovanje:

- 2006. – 2010. IV. Gimnazija "Marko Marulić"
- 2010. – 2016. Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu – doktor medicine

Strani jezici:

- C1 razina engleskog jezika
- B1 razina talijanskog jezika

Ostale aktivnosti:

- 2016. objavljen kongresni sažetak: First-line chemotherapy with paclitaxel and platinum salt induces macrocytosis in epithelial ovarian cancer patients