



UNIVERZITET U KRAGUJEVCU
FAKULTET MEDICINSKIH NAUKA

Milan M. Kocić

**ISPITIVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA USPEH
KOMBINOVANOG HIRURŠKOG LEČENJA I ZAGREJANE
INTRAPERITONEALNE TERAPIJE KOD PACIJENTKINJA
SA KARCINOZOM PERITONEUMA OVARIJALNOG
POREKLA**

Doktorska disertacija

Kragujevac, 2020. godine



UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC
FACULTY OF MEDICAL SCIENCES

Milan M. Kocić

**EXAMINATION OF FACTORS AFFECTING THE SUCCESS
OF COMBINED SURGICAL TREATMENT AND HEATED
INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY IN PATIENTS
WITH PERITONEUM CARCINOMATOSIS OF OVARIAN
ORIGIN**

Kragujevac, 2020.

IDENTIFIKACIONA STRANICA DOKTORSKE DISERTACIJE

<i>Autor</i>
Ime i prezime: Milan Kocić
Datum i mesto rođenja: 15.10.1982. Beograd.
Sadašnje zaposlenje: Specijalista opšte hirurgije na Institutu za onkologiju i radiologiju u Beogradu
<i>Doktorska disertacija</i>
Naslov: Ispitivanje faktora koji utiču na uspeh kombinovanog hirurškog lečenja i zagrejane intraperitonealne hemioterapije kod pacijentkinja sa karcinomom peritoneuma ovarijalnog porekla
Broj stranica: 80
Broj slika: 9
Broj bibliografskih podataka: 104
Ustanova i mesto gde je rad izrađen: Institut za onkologiju i radiologiju u Beogradu
Naučna oblast (UDK): Medicina
Mentor: Prof. dr Srđan Ninković, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija
<i>Ocena i odbrana</i>
Datum prijave teme: 05.06.2018. g.
Broj odluke i datum prihvatanja teme doktorske disertacije: IV-03-1005/11 od 11.12.2018.godine
Komisija za ocenu naučne zasnovanosti teme i ispunjenost uslova kandidata: <ol style="list-style-type: none">Prof. dr Dragče Radovanović, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, predsednikProf. dr Janko Đurić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo, članProf. dr Radan Džodić, redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Hirurgija i anesteziologija, član
Komisija za ocenu i odbranu doktorske disertacije: <ol style="list-style-type: none">Prof. dr Dragče Radovanović, vanredni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Hirurgija, predsednikProf. dr Janko Đurić, redovni profesor Fakulteta medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu za užu naučnu oblast Ginekologija i akušerstvo, članDoc. dr Ivan Marković, docent Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu za užu naučnu oblast Hirurgija sa anesteziologijom, član
Datum odbrane disertacije:

SAŽETAK

UVOD: Karcinom jajnika vodeći je uzrok smrti među ginekološkim malignitetima. Oko 40% pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom razvija lokalnu diseminaciju bolesti u vidu peritonealne karcinoze te se prethodne decenije puno pažnje posvetilo principima primene citoreduktivne hirurgije i intraperitonealne zagrejane hemioterapije.

METOD: Ekstenzivnost infiltracije karcinomom izračunata je tokom eksploracije trbušne duplje i to koristeći peritonealni kancer indeks (engl. peritoneal cancer index, PCI). Pacijentkinje su podeljene u dve grupe na osnovu PCI. Prva grupa obuhvata pacijentkinje sa PCI od 1 – 13, a druga grupa pacijentkinje sa PCI od 14 i više te je ispitivano i upoređivano ukupno preživljavanje kao i preživljavanje bez znakova progresije bolesti shodno PCI.

Takođe je ispitivano da li histološki tipovi karcinoma utiču na obim peritonealne karcinoze. Ispitano je da li lokalizacija karcinoze može da utiče na preživljavanje kao faktor prognoze.

REZULTATI: U studiji je pokazano da PCI predstavlja bitan prognostički faktor koji značajno utiče na kompletno preživljavanje, ali ne i na preživljavanje bez znakova bolesti. Povećanjem PCI za jednu jedinicu šansa za smrtni ishod se značajno povećava.

Podtipovi ovarijalnog karcinoma u ovoj studiji nisu pokazali uticaj na obim peritonealne diseminacije, na ukupno preživljavanje kao ni na preživljavanje bez bolesti. Pokazano je da zahvaćenost karcinomom desnog donjeg kvadranta kao i levog donjeg kvadranta utiče na obim peritonealne diseminacije, kao i zahvaćenost početnog ileuma. Resekcije omentuma, tankih creva i kolona utiču na ukupno preživljavanje pacijentkinja sa ovarijalnom karcinomom.

ZAKLJUČAK: Kod dobro selektovanih pacijentkinja sa karcinomom peritoneuma ovarijalnog porekla citoreduktivna hirurgija u kombinaciji sa intraperitonealnom zagrejanom hemioterapijom produžava preživljavanje bez progresije bolesti kao i ukupno preživljavanje.

KLJUČNE REČI: Peritonealni kancer indeks, citoreduktivna hirurgija, intraperitonealna hemioterapija, karcinom jajnika.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Ovarian cancer is the leading cause of death among gynecological malignancies. About 40% of patients with ovarian cancer develop local dissemination of the disease in the form of peritoneal carcinomatosis, and in the previous decade a lot of attention was paid to the principles of cytoreductive surgery and intraperitoneal heated chemotherapy.

METHOD: The extent of carcinoma infiltration was calculated during abdominal exploration using the peritoneal cancer index (PCI). Patients were divided into two groups based on PCI. The first group included patients with PCI of 1 - 13, and the second group of patients with PCI of 14 and more, and compared overall survival as well as progression free survival compared to PCI.

It was also examined whether histological types of cancer affect the extent of peritoneal carcinomatosis. It was investigated whether the localization of carcinomatosis could affect survival as a prognostic factor.

RESULTS: The study showed that PCI is an important prognostic factor that significantly affects overall survival but not diseasefree survival. Increasing PCI by one unit significantly increases the chance of death.

The ovarian cancer subtypes in this study showed no effect on the extent of peritoneal dissemination, overall survival, or disease free survival. Carcinoma involvement of the right lower quadrant as well as the left lower quadrant has been shown to affect the extent of peritoneal dissemination, as well as involvement of the initial ileum. Resections of the omentum, small intestine and colon affect the overall survival of patients with ovarian cancer.

CONCLUSION: In well selected patients with ovarian peritoneal carcinoma, cytoreductive surgery in combination with intraperitoneal heated chemotherapy prolongs progression-free survival as well as overall survival.

KEY WORDS: Peritoneal cancer index, cytoreductive surgery, intraperitoneal chemotherapy, ovarian cancer.

Sadržaj:

1. UVOD	1
1.1. ANATOMIJA PERITONEUMA.....	1
1.1.1. INTRAPERITONEALNI PROSTOR	2
Nadmezokolični prostori	2
Podamezokolični prostori	3
1.2. PERITONEALNE REFLEKSIJE.....	4
1.3. FIZIOLOGIJA PERITONEUMA	4
1.4. MEHANIZAM PERITONEALNE DISEMINACIJE KOD KARCINOMA JAJNIKA.....	5
1.5. ISTORIJA TRETMANA KARCINOZE PERITONEUMA	6
1.5.1. PROMENE NA ČELIJI U USLOVIMA POVIŠENE TEMPERATURE.....	6
1.6. PERITONEKTOMIJSKE PROCEDURE	7
1.6.1. PERITONEAL CANCER INDEX (PCI).....	7
1.6.2. METODI IZVOĐENJA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE	8
1.7. HIPEC PROCEDURA.....	12
1.8. MORBITET I MORTALITET CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE I HIPEC PROCEDURE.....	13
2. CILJEVI I HIPOTEZE STUDIJE	15
3. PACIJENTI I METODOLOGIJA.....	16
3.1. OPŠTA DESKRIPCIA PACIJENTKINJA	16
3.2. DESKRIPCIA DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA.....	16
3.3. DESKRIPCIA LEČENJA.....	16
3.4. POSTOPERATIVNA OPSERVACIJAPACIJENTKINJA.....	17
3.5. POKAZATELJI ZNAČAJNI ZA OVU STUDIJU	17
3.6. STATISTIČKA METODOLOGIJA.....	18
4. REZULTATI	19
4.1. DESKRIPCIA PACIJENTKINJA, OBOLJENJA I LEČENJA.....	19
4.2. ISPITIVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA UKUPNO PREŽIVLJAVANJE KOD PACIJENTKINJA KOD KOJIH JE SPROVEDENA PROCEDURA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE SA ZAGREJANOM INTRAPERITONEALNOM HEMIOTERAPIJOM.....	23
4.2.1. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA STAROST	24
4.2.2. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME.....	25
4.2.3. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRISUSTVO SINHRONIH ILI METAHRONIH METASTAZA	26
4.2.4. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA ZAHAVČENOST REGIONA PERITONEALNOM KARCINOZOM	27
4.2.5. PREŽIVLJAVANJE U POREĐENJU SA OBIMOM PCI	31
4.2.6. PREŽIVLJAVANJE U U POREĐENJU SA OBIMOM RESEKCIJE PERITONEUMA.....	32
4.2.7. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA ORGANSKE RESEKCIJE.....	34
4.2.8. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRIMENU TRANSFUZIJE	36
4.2.9. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA HISTOLOŠKI TIP PRIMARNOG KARCINOMA.....	37
4.2.10. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	38

4.2.11.	PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRIMENU ADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE	39
4.3.	ISPITIVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA PREŽIVLJAVANJE DO PROGRESIJE BOLESTI KOD PACIJENTKINJA KOD KOJIH JE SPROVEDENA PROCEDURA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE SA ZAGREJANOM INTRAPERITONEALNOM HEMIOTERAPIJOM.	40
4.3.1.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA STAROST	40
4.3.2.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME	41
4.3.3.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PRISUSTVO SINHRONIH ILI METAHRONIH METASTAZA	42
4.3.4.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA OBIMOM PCI	43
4.3.5.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PRIMENU TRANSFUZIJE.....	44
4.3.6.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA HISTOLOŠKIM TIPOM PRIMARNOG TUMORA	45
4.3.7.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	46
4.3.8.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA PRIMENOM POSTOPERATIVNE HEMIOTERAPIJE	47
4.3.9.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA ZAHVAĆENOST REGIONA PERITONEUMA KARCINOZOM 48	
4.3.10.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U U POREĐENJU SA OBIMOM PERITONEALNE RESEKCIJE	49
4.3.11.	RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA VISCERALNE RESEKCIJE	49
4.4.	ISPITIVANJE ZNAČAJA PERITONERALNOG KANCER INDEKSA U ODNOSU NA KARAKTERISTIKE PACIJENTKINJA, BOLESTI I LEČENJA	50
4.4.1.	PCI U ODNOSU NA STAROST.....	50
4.4.2.	PCI U ODNOSU NA PERFORMANS STATUS	51
4.4.3.	PCI U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME	52
4.4.4.	PCI U ODNOSU NA SINHRONU/METAHRONU KARCINOZU	53
4.4.5.	PCI U ODNOSU NA OBIM PERITONEALNE RESEKCIJE	54
4.4.6.	PCI U ODNOSU NA VISCERALNE RESEKCIJE	55
4.4.7.	PCI U ODNOSU NA TRANSFUZIJU.....	56
4.4.8.	PCI U ODNOSU NA REST NAKON OPERACIJE	57
4.4.9.	PCI U ODNOSU NA VREME HOSPITALIZACIJE	58
4.4.10.	PCI U ODNOSU NA HISTOPATOLOŠKI TIP KARCINOMA	59
4.4.11.	PCI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE	60
4.4.12.	PCI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNU HEMIOTERAPIJU	61
4.4.13.	PCI U ODNOSU NA VRSTU HEMIOTERAPIJE	62
4.4.14.	PCI U ODNOSU NA BROJ CIKLUSA HEMIOTERAPIJE	63
4.4.15.	PCI U ODNOSU NA SMRTNI ISHOD	65
4.4.16.	PCI U ODNOSU NA RECIDIV BOLESTI.....	67
5.	DISKUSIJA	68
6.	ZAKLJUČCI:.....	73
7.	LITERATURA:.....	74

1. UVOD

Epitelijalni karcinom jajnika predstavlja jedan od vodećih uzroka smrtnosti kod žena. Zauzima peto mesto po mortalitetu među svim malignitetima kod žena, a vodeći je uzrok smrti među ginekološkim malignitetima [1]. Unazad nekoliko decenija pacijentkinje kod kojih je konstatovana peritonealna karcinoza porekla karcinoma jajnika smatrane su inoperabilnim te su standardno lečene debalking hirurgijom i sistemskom terapijom baziranom na platinskim preparatima [2].

Inicijalni odgovor na hemioterapiju je jako visok, ali oko 20% pacijentkinja ima rezistenciju na platinske preparate koji se najčešće primenjuju [3]. Kod oko 30% od ovih pacijentkinja moglo se očekivati petogodišnje preživljavanje [4]. Čak i kod pacijentkinja sa kompletnim odgovorom koji je potvrđen nakon (second look) hirurgije 60% će imati lokoregionalnu progresiju bolesti do 5. godine [5]. Opcije nakon toga su alternativne vrste hemioterapije ili dodatna debalking hirurgija, ali su rezultati bili jako loši [6][7][8]. Kod pacijentkinja sa peritonealnom karcinomom preživljavanje je kraće nego kod pacijentkinja sa metastazama na drugim organima. Ovo je najverovatnije posledica teškog postavljanja dijagnoze kao i vrlo rane pojave opstrukcije creva.

Pokazano je da 80% pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom razvija diseminaciju bolesti u vidu peritonealne karcinoze te se prethodne decenije puno pažnje posvećuje lečenju peritonealne karcinoze, istraživanju biologije tumora kao razumevanju principa širenja bolesti [9]. U poslednje dve decenije novije terapijske procedure baziraju se na kompletnom uklanjanju intraabdominalne i intrapelvične karcinoze tj. primene citoreduktivne hirurgije (eng. Cytoreductive surgery, CRS) i aplikovanja zagrejane intraperitonealne hemioterapije (eng. heated intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) [10]. Efikasnost kombinovane CRS i HIPEC uspešno se pokazala kod neginekoloških karcinoma [11][12][13]

S obzirom na jako dobru senzitivnost kao i lokalno zadržavanje bolesti u truhu CRS i HIPEC predstavljaju povoljnu kombinaciju za lečenje ovih pacijentkinja. Iako je u više studija pokazano da CRS i HIPEC mogu da poboljšaju preživljavanje kod ovih pacijentkinja [14][15][16][17][18], ovaj protokol nije još uvek standardizovan obzirom da je većina studija retrospektivnog tipa i da su rađene na malom broju pacijentkinja. Kako bilo, Spiliotis sa saradnicima je objavio i prvu randomizovanu studiju gde je pokazao benefit CRS i HIPEC kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika [19].

Sam princip ove metode u saglasnosti je sa osnovnim principom onkologije, što znači da samo potpuno ukonjena bolest može značiti opciju za mogućnost izlečenja. Dobro poznavanje biologije tumora, anatomije i patofiziologije daje mogućnost za uvođenje i standardizovanje ovih metoda.

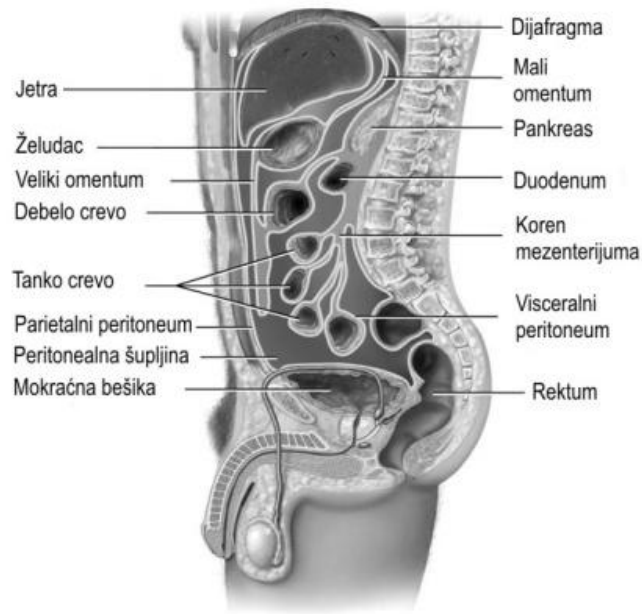
1.1. ANATOMIJA PERITONEUMA

Peritoneum predstavlja veliku i složenu seroznu membranu. Sastoji se od dva kontinuirana transparentna sloja (parijetalnog i visceralnog peritoneuma). Parijetalni peritoneum oblaže unutrašnju površinu trbušne šupljine sa višestrukim pričvršćenjima za trbušni zid.

Nastavak parijetalnog peritoneuma preko svojih viscera predstavlja visceralni peritoneum. [20][21]

Peritoneum je obično tanji od 1 mm i obično nije uočljiv dijagnostičkim metodama izuzev kod patoloških stanja kada je peritoneum zadebljao ili ovičen okolnom tečnošću. Peritonealna šupljina je potencijalni prostor koji postaje vidljiv na radiološkim presercima tek kada je ispunjen tečnošću ili gasom.

Peritoneum je generalno podeljen na dva dela. Glavni deo čini glavna, veća peritonealna šupljina koja čini glavni deo abdominalne duplje i manja šupljina koju čini burza omentalis. Oba ova prostora međusobno komuniciraju preko Winslow-og otvora. Slika 1.



Slika 1. Peritoneum i peritonealni prostori.

Kada govorimo o peritoneumu, ne postoje organi koji se sami nalaze unutar peritonealne šupljine. Tokom embrionalnog razvoja intraperitonealni organi, poput želuca, jetre i slezine invaginiraju i bivaju potpuno ili gotovo u potpunosti prekriveni visceralnim slojem peritoneuma.

Ekstra ili retroperitonealni organi, poput dvanaestopalačnog creva, bubrega, gušterače i dela rektuma leže izvan peritonealne šupljine, spoljašnjim delom prema parijetalnom peritoneumu. Ti su organi obično delimično pokriveni spreda peritoneumom [20].

Mezenterijum suspenduje tanko i debelo crevo sa zadnjeg dela trbušnog zida dvostrukim slojem peritoneuma.

Potencijalni peritonealni prostori kao i peritonealne refleksije formirane od ligamenata is am protok abdominalnih fluida određuje dalje prostiranje samog malignog procesa.

Prostiranje tečnosti prvenstveno zavisi od sile zemljine teže prema karlici i ka kranijalnom delu to jest subdijafragmalnom prostoru s obzirom na prisustvo negativno trbušnog pritiska. Kao posledica disajnih pokreta. Peritonealni ligamenti predstavljaju barijere u širenju malignih procesa [22].

1.1.1. INTRAPERITONEALNI PROSTOR

Peritonealna duplja anatomski je izdvojena međusobno povezane prostore i to na nadmezokolični, podmezokolični prostor i karličnu šupljinu.

Nadmezokolični prostori

Nadmezokolični prostor predstavlja deo iznad transverzalnog kolona i sadrži želudac, jetru i slezinu. Falciformnim ligamentom jetre podeljen je na levi i desni region [21][23].

Desni nadmezokolični region podeljen je na tri manja prostora

- Desni subfrenični prostor je ograničen postero-inferiorno od strane koronarnog ligamenta jetre, ali u slobodnoj je komunikaciji sa perihepatičkim i subhepatičkim prostorom uključujući i hepatrenalni špag poznatiji kao Morisonov špag. Takođe komunicira i sa manjim omentumom prekom Winslovog foramena.
- Desni subhepatični prostor je podeljen na dva dela. Prednji deo se prostire između kolona i mezoa tankih creva dok je pozadinski deo poznatiji kao hepatorenalni špag ili tzv. Morisonov špag. Pruža se od parijetalnog dela trbušne maramice koji prelazi preko bubrega, a sa gornje strane i jedan i drugi proctor su ograničeni visceralnom ivicom jete.
- Bursa omentalis se pruža iza želudca i ispred pankreasa, i komunicira sa prostalim delom peritonealne duplje preko Winslovog foramena.

Levi nadmezokolični sprat podeljen je na četiri manja prostora i svi oni čine jednu veću celinu, a to su

- Levi zadnji perihepatični
- Levi prednji perihepatični
- Levi zadnji subfrenični
- Levi prednji subfrenični

Podmezokolični prostori

Inframezokolični sprat leži posteriorno od velikog omentuma, ispod transverzalnog kolona i medijalno od uzlaznog i silaznog dela kolona. Mezenterijum tankih creva deli ovaj prostor na dva nejednaka podprostora.

- Levi podmezokolični proctor koji je u kontaktu sa karlicom dela sa vijugom sigmoidnog kolona.
- Desni podmezokolični deo je ograničen mezoom tankih creva te se prostire duodeno-jejunalne ivice pa sve do ileocekalne valvule.

Lateralno od ushodnog i nishodnog kolona prostire se parakolični prostor koji formira nabore peritoneuma prema Toldovoj fasciji.

Desni parakolični prostor je u kontaktu sa subhepatičnim i subfreničnim prostorom. Na levoj strani feno-količni ligament sprečava komunikaciju između levog subfreničnog i parakoličnog prostora što ima za cilj sprečavanje širenja nekih entiteta bolesti kao što je širenje apscesa leve subfrenične regije.

I levi i desni parakolični prostor su u komunikaciji sa malom karlicom. Mokraćna bešika razdvaja prostor male karlice na levi i desni paravezikalni prostor. Kod žena široki ligament predstavlja peritonealnu refleksiju koja formira mezenterijum za jajnike, falopijeve tube i posteriorni miometrijum. Takođe prelazi preko uterusa i oble materične veze. Ovi ligamenti i refleksije predstavljaju put širenja malignih bolesti između ovih struktura.

1.2. PERITONEALNE REFLEKSIJE

U početnom fetalom dobu kada se abdominalna duplja razvija u polja peritoneuma i retroperitoneuma parijetalni peritoneuma se pruža preko organa i stvara suportivne ligamente kao što su mezenterijum i omentum. Prirodan put za diseminaciju trbušnih oboljenja stvara se između retroperitoneuma i organa obavijenih peritoneumom između subperitonealnog prostora.

- Veliki omentum predstavlja najveći peritonealni nabor u trbušnoj duplji i on se pruža od želuca i dvanaestopalačnog creva, spušta se preko tankih creva pre nego što se posuvrne unazad na prednji gornji deo poprečnog dela kolona.
- Sigmoidni mezokolon je peritonealni nabor koji fiksira sigmoidni kolon za zadnji karlični zid.
- Mezenterijum tankog creva predstavlja peritonealni nabor koji spaja vijuge tankih creva za zadnji trbušni zid i prostire se od duodenojejunalne fleksure do ileocekalne valvule.

1.3. FIZIOLOGIJA PERITONEUMA

Sam peritoneum sačinjen je od mezotelnih ćelija koje se nalaze na bazalnoj membrani, a između su ojačane delovima veziva koje je izrazito dobro vaskularizovano. Celokupna površina koju peritoneum zauzima može ići i do skoro 2m^2 . Ova površina približno je jednaka površini kože kod odraslog čoveka. Oko 1m^2 čini polupropusnu barijeru za tečnosti koje čine voda, makromeoluli i ostali elektroliti.

Peritonealna šupljina obično sadrži samo tanki film tečnosti, otprilike 100 ml. Ova tečnost se kontinuirano stvara, cirkuliše, resorbuje i najslabija je limfnoj tečnosti. Male je specifične mase i čini je manje od 3000 ćelija po mm^3 . Smer toka je određen dijafragmalnim kretanjem i crevnom peristaltikom. Kod muškaraca se na samo jednom mestu može skupljati slobodna tečnost u rektovezikalnom pauču iza bešike, dok kod žena postoje dva moguća prostora i to su prostor iza bešike kao i Duglasov prostor iza same materice.

Tokom inspirijuma, pritisak se smanjuje u gornjem delu trbuha stvarajući gradijent pritiska unutar trbušne duplje što pokreće tečnost da prolazi parakoličnim šupljinama u stojećem položaju.

Ograničenje protoka sprečavaju peritonealne refleksije i ligamenti. Peritonealna tečnost se kreće putem najmanjeg otpora što rezultira protokom desnim parakoličnim prostorom, s obzirom da je širi od levog. Većina peritonealne tečnosti resorbuje se limfnim putevima u subfreničnom prostoru. Peritonealna tečnost ulazi u limfne puteve preko otvora na samoj dijafragmi koji se nazivaju stomati. Ovi prostori se nalaze između mezotelnih ćelija, a njihova veličina je promenljiva i u tesnoj je vezi sa kontrahovanjem i opuštanjem dijafragmalne muskulature. Njihova veličina može da varira od 4 do 12 mikrometra. Negativan pritisak u grudnom košu daje mogućnost peritonealnoj tečnosti da pređe u cirkulaciju preko duktusa thoracicusu što daje veliki značaj za razumevanje širenja maligne bolesti izvan trbušne duplje.

Nakupljanje slobodne tečnosti u trbuhu čest je znak nekog poremećaja ili prisustva malignog procesa. Slobodna tečnost u trbušnoj duplji, takozvani ascit, može predstavljati eksudat, kao posledica karcinomatoze ili peritonitisa. Takođe može predstavljati i transudat, kao posledica hipoproteinemije, popuštanja srca ili cirotičnih promena jetre.

1.4. MEHANIZAM PERITONEALNE DISEMINACIJE KOD KARCINOMA JAJNIKA

Odvajanje ćelija karcinoma jajnika od primarnog tumora, fiziološko kretanje peritonealne tečnosti do peritoneuma i omentuma, kao i direktno širenje tumorskih lezija na susedne organe, široko je prihvaćena teorija kao najčešći put metastaziranja epitelijalnog karcinoma jajnika [24][25].

Ćelije prate cirkulatorni put peritonealne tečnosti, zajedno sa respiratornim pritiskom iz karlice prema parakoličnim recessusima duž mezenterijuma do desne hemidijafragme, olakšavajući implantaciju na različitim peritonealnim organima [26][27][28].

Međutim, ovaj transcelomski put diseminacije javlja se kada je u peritoneumu prisutan višak tečnosti; u suprotnom, kretanje ćelija raka je ograničeno na primarno lokoregionalno mesto [28][29]. Stoga se veruje da akumulacija ascitesa u trbuhu pacijenta obolelog od raka jajnika, igra ključnu ulogu u ovom pasivnom mehanizmu širenja ćelija karcinoma jajnika.

Etiologija ascitesa nije još uvek savršeno poznata, ali pretklinička i klinička zapažanja pokazala su da vaskularni endotelni faktor rasta (eng. VEGF) dovodi do poremećaja vaskularne permeabilnosti i samim tim do pojave ascitesa [30][31] kao i opstrukciju limfnih puteva ćelijama raka koje takođe dovode do povećane količine ascitesa [29].

U većini slučajeva raka jajnika, ascitna tečnost je sastavljena od malignih ćelija, velikog broja belih krvnih zrnaca i visokog nivoa laktat dehidrogenaze [32][33][34]. Odvojene ćelije raka jajnika obično slobodno plivaju u ascitesu kao višećelijski sferoidi [35], a implantacija sferoida u peritonealnim organima uključuje interakciju između ćelija raka i mezotelijuma, koji pokriva sve organe unutar peritonealne šupljine, uključujući dijafragmu, serozu creva, omentum i kompletan peritoneum [36][37].

Mezotelijum je jedan sloj mezotelnih ćelija koje pokrivaju bazalnu membranu koje su sastavljene pretežno od kolagena tipa I i IV, fibronektina i laminina [38][39][40].

Ranoj adheziji i metastaziranju ćelija raka jajnika posreduje porodica proteina matrične metaloproteinaze (MMP), čija se ekspresija reguliše tokom napredovanja raka jajnika [41]. Konkretno, MMP-2 pojačava peritonealnu adheziju ćelija raka jajnika cepanjem fibronektina i vitronektina u male fragmente, jer se ćelije raka snažnije adheriraju za te fragmente korišćenjem fibronektin (alfa5 beta1-integrin) i vitronektin (alfa5 beta3- integrin) receptora nego za celokupne proteine vanćelijskog matriksa [38]. Kolagenaza tip IV, MMP9, koje sekretuje tumorska stroma takođe ima uticaj na oslobađanje vaskularnog endotelijalnog faktora rasta (VEGF) iz tumorskih ćelija i stimuliše pojavu ascitesa kod pacijetkinja sa rakom jajnika [42]. Štaviše, nedavno istraživanje pokazalo je da mezotelijalne ćelije povezane sa rakom olakšavaju početnu metastatsku kolonizaciju ćelija raka jajnika, izlučujući fibronektin i pružajući pristup submezotelnom vanćelijskom matriksu [43]. Pored toga, povećavanje ekspresije E-cadherina odlikuje metastatske epitelijalne ćelije raka jajnika [44][45] i može pojačati adheziju cirkulišućih ćelija raka jajnika na intraperitonealne organe [46].

Jednom pričvršćene na peritonealnu površinu, metastatske ćelije raka razmnožavaju se i napadaju mezotelijum što potpomažu različiti elementi prisutni u ascitesu [47].

Tako lizofosfatidna kiselina, koja se nalazi u velikim količinama u ascitesu i plazmi pacijenata sa karcinomom jajnika, pospešuje pokretljivost i invazivnost ćelija raka jajnika [48] indukcijom izlučivanja proteinaza koji razgrađuju vanćelijski matriks, uključujući MMP [49] i aktivator plazminogena urokinaze [50]. Pored toga, lizofosfatidna kiselina aktivira mitogen-aktivirani protein kinazu 1, što olakšava preraspodelu fokalne adhezijske kinaze u komplekse fokalne adhezije, kao i ćelijsku pokretljivost i migraciju [51]. S druge strane, CKSCL12 u ascitnoj tečnosti vezuje se za svoj receptor, CKSCR4, na ćelijama raka jajnika povećavajući ekspresiju beta1-integrina i migratorni potencijal epitelnih ćelija raka jajnika [52]. Dalje, maligni ascites stimuliše ekspresiju CD44 od strane ćelija raka. CD44 je glavni

površinski receptor ćelije za hialuronsku kiselinu. Angažovanje CD44 hialuronskom kiselinom olakšava migraciju epitelnih ćelija raka jajnika i vezivanje za peritonealnu površinu [53][54].

Nakon implantacije ćelija karcinoma jajnika, rezultirajuća upala i lezija stimulišu peritonealne ćelije i pridružene stromalne ćelije na oslobađanje citokina poput interleukina (IL) -1, -6 i -8, koji naknadno poboljšavaju angiogenezu tumora i dalje nastajanje ascitesa putem povećane sekrecije VEGF od strane ćelija raka [55][56]. Sve ovo stvara jedno povoljno mikro okruženje da podrži rast implantata. Visok nivo ekspresije VEGF u serumu i ascitesu kod pacijenata sa karcinomom jajnika je povezan sa progresijom karcinoma jajnika i lošijom prognozom [57]. Takođe je pokazano da ćelije raka jajnika dominantno metastaziraju na takozvana tipična mesta na subdiafragmalnoj površini i omentumu i koriste pridružene limfne sudove za širenje [58][33]. Ova tipična mesta sačinjena su od mezenhimalnih ćelija, makrofaga i limfocita. Ova mesta se lako infiltriraju ćelijama tumora i učestvuju u intraperitonealnim imunim reakcijama [59][60].

1.5. ISTORIJA TRETMANA KARCINOZE PERITONEUMA

Početak tridesetih godina dvadesetog veka Meigs je prvi predlagao koncept debalking hirurgije sa adjuvantnom, sistemskom hemioterapijom [61].

Tek 60-ih godina 20. veka Mummel i Griffiths pokazali su da nakon opsežne hirurgije kod nekih karcinoma preživljavanje je bolje, bez obzira na prisutnu rezidualnu bolest. Pokazali su i da veličina rezidualne bolesti ima ključnu ulogu u preživljavanju.[62][63].

1.5.1. PROMENE NA ĆELJI U USLOVIMA POVIŠENE TEMPERATURE

Veliki broj studija tokom godina pokazao je da se maligne ćelije uništavaju u uslovima hipertermije. U malignim ćelijama, u uslovima povišene temperature javlja se niz ćelijskih i molekularnih promena koje su prikazane u tabeli 1.

Tabela 1. Efekat povećane temperature na zdrave i maligne ćelije.

	Maligna ćelija tkiva	Normalna ćelija tkiva
Ćelijska smrt (41-43°)	da	ne
Ćelijsko disanje	smanjen oksidativni metabolizam	normalna
RNA sinteza	inhibira (reverzibilna) zarobljena	inhibira(reverzibilna)
Mitoza	(reverzibilna)	zarobljena (reverzibilna)
Lizozomi	povećana	blagi porast
Labilnost lizozoma	povećana	normalna
Mikrocirkulacija	smanjen protok	povećan protok
Mikrookruženje	mlečna kiselina, nizak pH	minimalna promena

Nakon brojnih predkliničkih ispitivanja 1979. godine prvi put se primenjuje metoda zagrejane intraperitonealne hemioterapije kod čoveka obolelog od primarnog tumora peritoneuma [64].

Profesor Paul Sugarbaker nakon brojnih ispitivanja dokazuje benefit kombinovanog lečenja CRS i intraperitonealne hemioterapije kod pacijenata sa karcinomom peritoneuma porekla različitih maligniteta [65].

Prof. Sugarbaker 1995. godine postavlja postulate za sprovođenje citoreduktivnih procedura koji i danas važe [66]. Od tada pa do danas CRS sa HIPEC se razvijaju i definišu se novi protokoli lečenja kod malignih tumora različitog porekla.

1.6. PERITONEKTOMIJSKE PROCEDURE

Ako se hirurg odluči za lečenje pacijenata sa peritonealnom karcinomom mora posedovati detaljna znanja o diseminaciji raka na peritonealnim površinama i potrebna su brojna usavršavanja njegovih tehničkih veština. Peritonektomije su neophodne za uspešno lečenje peritonealne karcinoze sa kurativnom intencijom. Peritonektomija se izvodi kod pacijenata kod kojih postoji vidljiva diseminacija bolesti po tipu karcinoze u trbuhu sa ciljem da se bolest svede na mikroskopski nivo. Pored skidanja peritonealnih površina uklanjaju se mali tumorski čvorovi pomoću elektroautera. Uključivanje visceralnog peritoneuma često zahteva resekciju dela želuca, tankog creva ili kolorektuma.

Pacijent se postavlja u litotomijski položaj kako bi se omogućio pristup i abdominalnom i preinealnom aktu ukoliko je to neophodno. Nakon pripreme pacijenta i uvođenja u opštu endotrahealnu anesteziju vrši se priprema operativnog polja. Medijalna laparotomija predstavlja najčešći pristup u trbušnu duplju s obzirom da tako hirurg ima najbolji pristup većini delova trebušne duplje i ona podrazumeva uzdužni rez od ksifoidne hrskavice sve do pubične simfize gde se presecaju svi slojevi trbušnog zida.

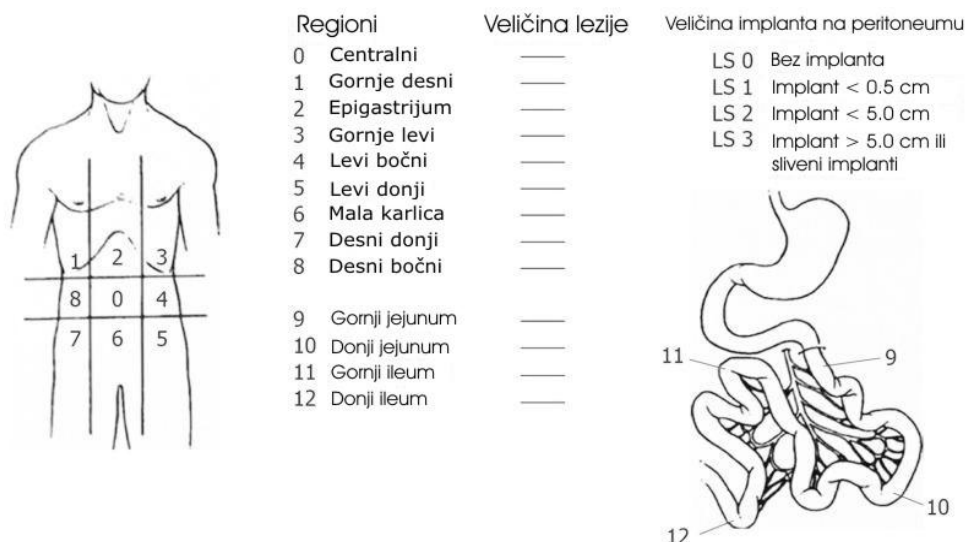
1.6.1. PERITONEAL CANCER INDEX (PCI)

Nakon ulaska u trbušnu duplju vrši se vizuelna eksploracija kompletne trbušne duplje i lokalno stažiranje bolesti na osnovu čega se planira dalji tok procedure.

Ukoliko postoji makroskopski prisuta karcinoza u trbušnoj duplji postoji nekoliko sistema stažiranja bolesti. Najzasutpljeniji je Peritonealni kancer indeks (eng. Peritoneal cancer index – PCI) postavljen od strane prof. Sugarbaker-a i Jacquet-a. Na osnovu rasprostranjenosti i obima karcinoze u abdominalnoj i karličnoj šupljini procenjuje se sam prisutp hirurškom lečenju i mogućnost kompletnosti hirurgije [67].

Sugarbaker je podelio kompletnu trbusnu i karličnu duplju sa svojim organima na 13 regiona. U zavisnosti od veličine implanta, bodovanje je okarakterisano od 0 do 3 boda. Ako u nekom od regiona nema karcinoze taj region će se bodovati sa 0. Ako je prisutna karcinoza do 5mm navedene regione bodujemo sa 1 bodom. Ukoliko je karcinoza veličine od 5 do 50mm bodujemo sa 2 boda. Ukoliko su implantati veći od 50mm bodovaće se sa 3 boda.

PCI kombinuje veličinu implantata karcinoze i njihovu distribuciju po peritoneumu. Slika 2.



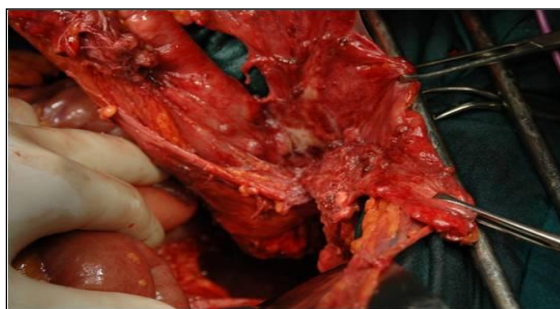
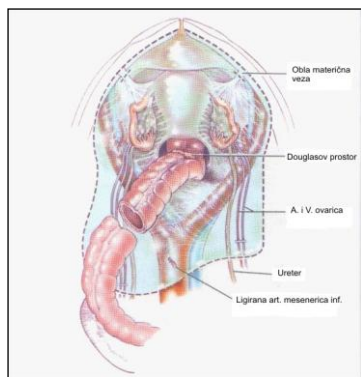
Slika 2. Peritonealni kancer index – Shema po Sugarbakeru[67]

Ukupan zbir se kreće od 0 do 39 bodova. Ne postoje studije koje jasno ukazuju koja je granica PCI kada pacijenti nemaju jasan benefit od CRS i HIPEC. Takođe još uvek nema jasnih protokola da li zahvaćenost nekih organa značajno smanjuje benefit ove procedure.

1.6.2. METODI IZVOĐENJA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE

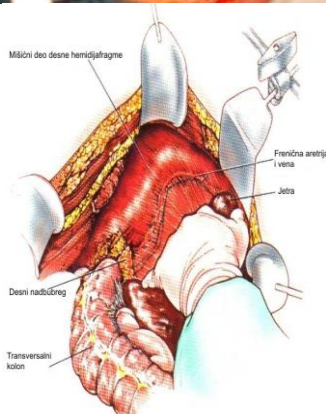
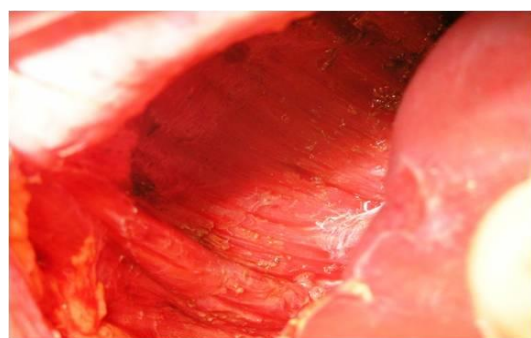
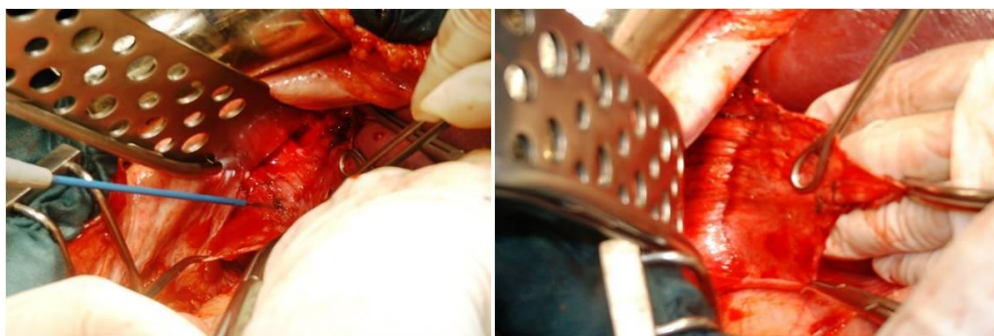
Nakon eksploracije trbušne duplje i procene operabilnosti ulazi se u samu operaciju. Ukoliko postoji difuzna karcinoza parijetalnog peritoneuma operacija započinje uklanjanjem peritoneuma sa prednje strane zida trbušne duplje i nastavlja prema parakoličnim sulcusima. Peritonektomijske procedure se obavezno izvode termokauterizacijom što potpomaže kontroli hemostaze kao i smanjenju mogućnosti lokalnog recidiviranja, s obzirom da je peritoneum jako tanak i sam kontakt depozita sa preostalim mišićima može lako dovesti do lokalnog recidiviranja bolesti. Nakon disekcije parijetalnog peritoneuma trbušnog zida prisutpa se maloj karlici gde se nastavlja disekcija peritoneuma prednje strane mokraćne bešike sve do grlića materice pri čemu se uklanja kompletna materica sa jajnicima. Ukoliko postoji lokalna infiltracija rektosigmoidalne regije debelog creva vrši se adekvatna resekcija uz najčešće formiranje anastomoze i rekonstrukcije kontinuiteta creva. Slika 3.





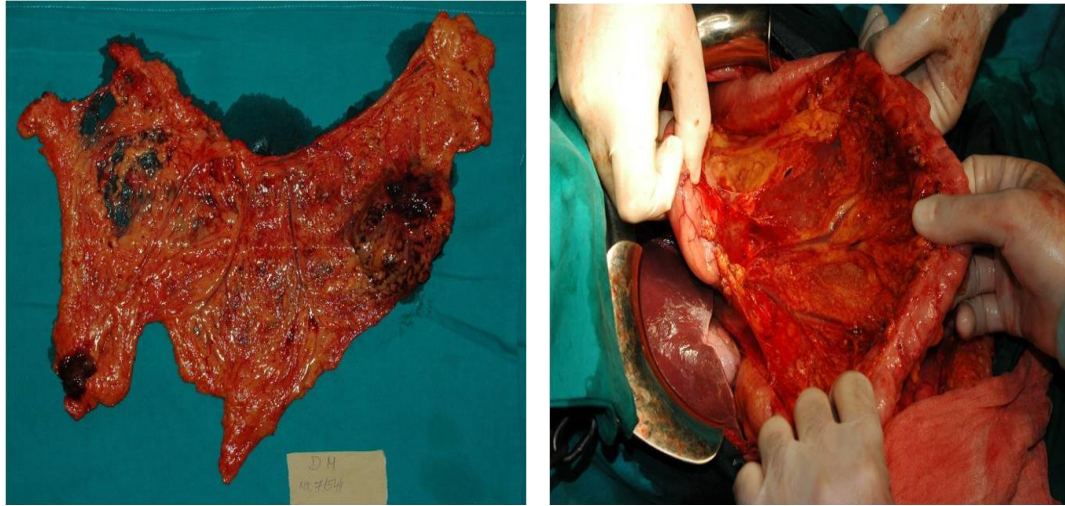
Slika 3. Uklanjanje trbušne maramice karlice zajedno sa prisutnim organima u bloku.

Nakon kompletne peritonektomije male karlice pristupa se subdijafragmalnoj regiji gde se vrši kompletna resekcija zahvaćenog peritoneuma dijafragmalnih regija. Slika 4.



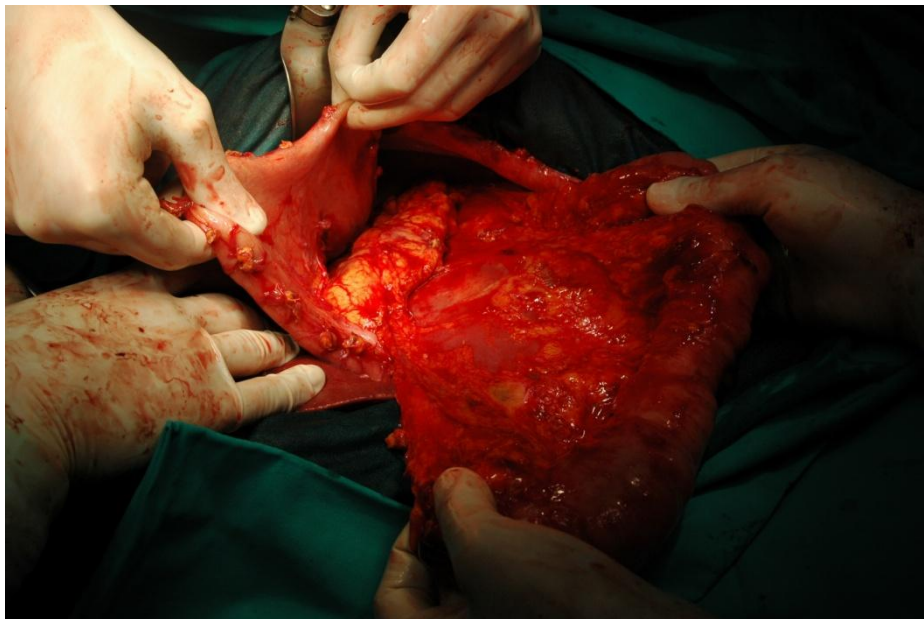
Slika 4. Hirurški princip peritonektomije desne hemidijafragme

Otpuštanjem slezinske fleksure kolona dobija se na lakoći pristupa i započinje se resekcijom peritoneuma leve hemidijafragme prema desnoj strani. Pre prelaska na desnu stranu pristupa se omentektomiji i splenektomiji koja je sastavni deo ove procedure i vrlo često se uklanjaju u bloku sa peritoneumom leve hemidijafragme. Slika 5.

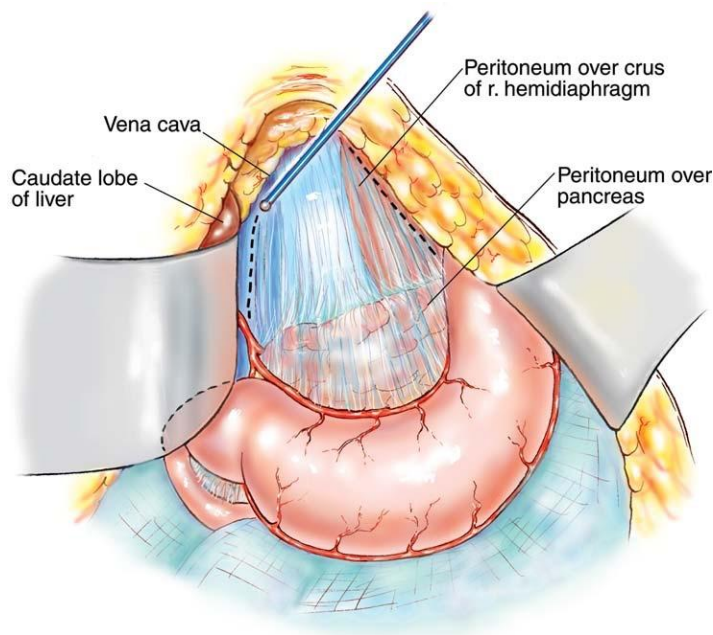


Slika5. Omentektomija

Zatim se prisutpa resekciji peritoenuma sa prednje strane pankreasa i pristupa resekciji malog omentuma i burze omentalis sto predstavlja najzahteviji deo peritonektomijske procedure. Obavezno se mora voditi racuna o kompletnej prezervaciji vaskularnih elemenata za zeludac, pankreas i dvanaestopalačno crevo kako ne bi došlo do poremećaja vaskualrizacije. Slike 6,7.



Slika 6. Burzektomija

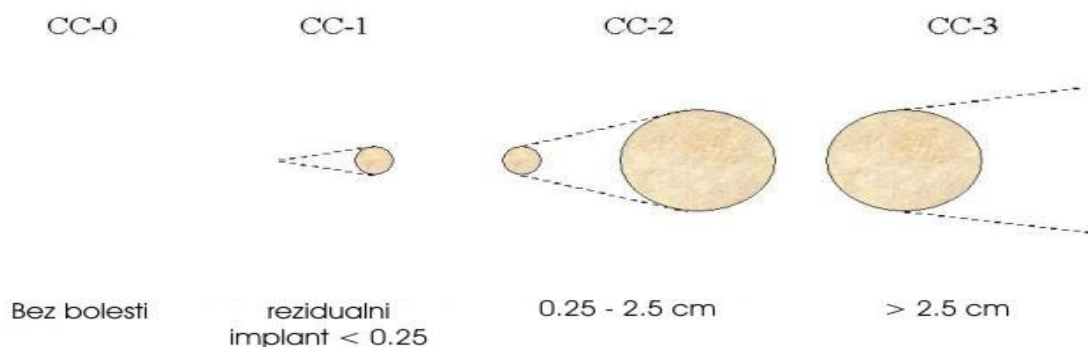


Slika 7. Uklanjanje malog omentuma elektrokauterom [68]

Zatim se prelazi na desni deo hemidijafragme kada se uklanja i peritoneum površnog dela jetre poznat kao Glisonova kapsula. Prilikom resekovanja peritoneum desne hemidijafragme moraju se prezervirati fenični krvni sudovi kao i vena kava koja je u bliskom odnosu sa poljem resekcije. Dalje se peritonektomija nastavlja u pravcu hepatoduodenalnog ligamenta kada se u bloku odstranjuje i žučna kesha.

Cilj citoreduktivne hirurgije je da se bolest svede na mikroskopski nivo ukoliko je to moguće. Uspešnost hirurgije izražava se citoreduktivnim skorom (eng. cytoreductive score – CC score) koji ukazuje na veličinu zaostale bolesti u trbušnoj duplji nakon sprovedene citoreduktivne procedure [67].

CC skor se rangira od 0 do 3. Ocena 0 ukazuje da makroskopski nema zaostale bolesti u truhu. Ocena 1 ukazuje da veličina rezidualne karcinoze manja od 2.5mm. Ocena 2 ukazuje da je veličina rezidualne karcinoze od 2.5mm do 25mm, a ocena 3 da je veličina rezidualne karcinoze veća od 25mm. Slika 8.



Slika 8. Citoreduktivni skor

Nakon sprovedene kompletne peritonektomijske procedure prisutpa se HIPEC proceduri tj. ubacivanje zagrejanog citostatika u trbušnu duplju koji cirkuliše vođen specijalnom pumpom konstruisanom za ovu proceduru.

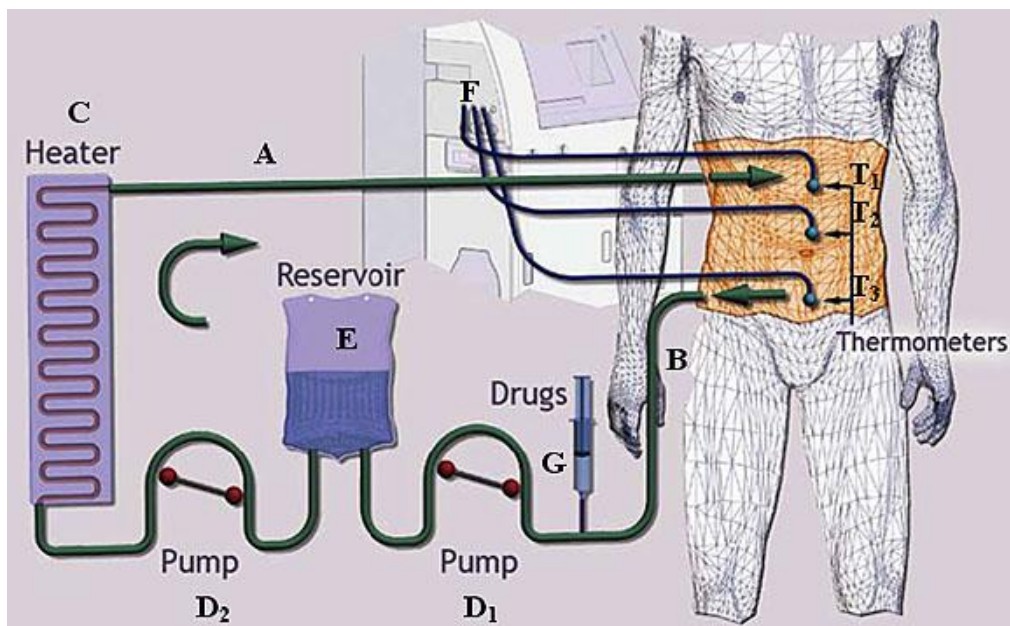
Postoje dve metode sprovođenja HIPEC procedure (otvorena i zatvorena metoda). Obe metode se podjednako primenjuju u svetu [69]. U ovoj studiji kod svih pacijentkinja sprovedena je zatvorena metoda što znači da se nakon plasiranja drenova, najčešće četiri, trbuh kompletno zatvara, a potom sprovodi HIPEC procedura.

1.7. HIPEC PROCEDURA

Nakon zatvranja trbuha i plasiranja drenova aparat za HIPEC proceduru konektuje se za postojeće drenove. Dva drena najčešće služe za ubacivanje citostatika, a druga dva za evakuaciju kako bi se omogućila optimalna cirkulacija tečnosti u trbuhu. Slika 9.

Da bi se postigao apsolutni efekat hemioterapije cirkulišuća tečnost sa citostatikom u trbuhu mora biti zagrejana na temperaturi od 40 do 43°C [70].

Aparat koji je specijalno konstruisan za HIPEC proceduru ima za cilj da zagreje fiziološki rastvor koji cirkuliše kroz trbušnu duplju do gore navedene temperature nakon čega se preko aparata u trbušnu duplju ubacuje i citostatik i započinje se perfuzija. Sam aparat za perfuziju je konstruisan i opremljen softverom kako bi tačno pratio protok i temperaturu perfuzata u trbuhu.



Slika 9. Shematski prikaz HIPEC procedure

Aparatom mora rukovoditi specijalno obučeni perfuzer kako bi se postigao maksimalni efekat, jer se nestručnom upotrebom aparata sam efekat procedure može svesti na potpuno beskoristan.

Primena HIPEC zahteva nekoliko ispunjenih kriterijuma. Da bi se sprovela procedura temperatura citostatika mora biti između 40 i 43°C. Dužina procedure izloženosti citostatiku se kreće od 60 do 120 minuta. Više je prednosti ove vrste aplikacije citostatika nego li sistemskim putem. Samom aplikacijom direktno u trbušnu duplju lek je dostupan u većim koncentracijama tačno na mestima gde je najpotrebniji. Pod uticajem visoke temperature

povećava se i sama penetracija leka u tkivo i to do dubine od oko 2 do 4mm dok pri sistemskom devanju dubina prodora leka je tek nekoliko ćelijskih redova [71].

U uslovima povišene temperature mnogo je značajniji toksični efekat samog citostatika kao i propustljivost ćelijskog zida maligne ćelije za citostatik. [72]. Da bi se sam citostatik dopremio u trbuh rastvori sa kojima se meša citostatik i cirkuliše trbušnom dupljom najčešće su izotonični ili dekstrozni rastvori [73].

Najčešće korišćeni citostatik u HIPEC-u u slučaju karcinoze porekla ovarijalnog karcinoma je Cisplatina ili Paclitaxel, zagrejan na temperaturu između 40°C do 43°C. Nije pokazana značajna razlika u preživljavanju pacijentkinja kod poređenja ova dva citostatika [74].

U ovoj studiji kod svih pacijentkinja kao citostatik korišćena je Cisplatina.

Cisplatina predstavlja kompleks teškog metala koja sadrži centralno postavljen atom Platine okružen sa dva atoma Cl i dva molekula amonijaka u cis pozicijama i ima za funkciju prevenciju sinteze DNK.

Kada se sistemski koristi povišene koncentracije se javljaju u bubrezima, jetri i prostati.

Glavni put evakuacije je preko urina. Smatra se jako nefrotoksičnim, kao i ototoksičnim lekom.

Intraperitonealno aplikovana Cisplatina veoma retko izaziva lokalnu i regionalnu toksičnost i može se koristiti u dozama dok se ne pojave znaci toksičnosti. Intraperitonealno aplikovana, cispatina ima veliku potentnost za peritonealnu plazma barijeru koju sačinjavaju subserozno tkivo i mali krvni sudovi te prodire i do 8 ćelijskih slojeva u dubinu gde može delovati na zaostale maligne ćelije. Pokazano je da su doze intraperitonealno aplikovane cisplatinine i do 20 puta veće nego preko sistemske hemioterapije [75]. Pri intraperitonealnoj aplikaciji Cisplatinine oko 86% se apsorbuje preko peritoneuma, ali samo 6.9% se izlučuje putem urina. Da bi se sprečila eventualna sistemska toksičnost, pre aplikacije i započinjanja HIPEC procedure moguće je intravenski aplikovati Natrium-tiosulfat [76].

1.8. MORBIDITET I MORTALITET CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE I HIPEC PROCEDURE

Ovako zahtevne procedure kao što su CRS i HIPEC nose određen procenat morbiditeta i mortaliteta. Još 2006. godine na petom internacionalnom vorkšopu za peritonealne malignitete usvojeno je da se komplikacije prate po Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) verziji 3.0 [77].

Kod pacijentkinja sa karcinomom jajnika i peritonealnom diseminacijom lečene citoredukcijom i HIPEC-om, postoperativna stopa morbiditeta može biti u opsegu od 20-66%, a stopa mortaliteta u vezi sa procedurom je 0-12% [78]. Komplikacije hirurgije (postoperativni ileus, anastomotska dehiscencija, krvarenje, itd.) se ne razlikuju od onih opisanih u literaturi kod pacijenata lečenih bez HIPEC-a. Cascales i saradnici, opisali su stopu morbiditeta I-II, III i IV stepena od 13%, 11% i 4% , a faktori vezani za pojavu postoperativnih komplikacije su prisustvo (PCI> 12) i potreba za digestivnim anastomozama [79]. Studija Chi i saradnici izveštava o stopama ozbiljnih postoperativnih komplikacija kod 19% pacijenata nakon ultraradikalnih procedura [80].

Pored komplikacija povezanih sa hirurškim zahvatima, trebalo bi uzeti u obzir i sistemsku toksičnost koja je rezultat lečenja HIPEC procedurom, sa promenljivim stopama koje mogu prelaziti 30%. Povezana sistemska toksičnost HIPEC tretmana varira u zavisnosti od farmakokinetičkih i farmakodinamičkih svojstava citostatičkog sredstva koje se koristi kao i doze. Većina problema povezanih sa sistemskom toksičnošću HIPEC tretmana je opisana u studijama koje koriste jedinjenja platine kao terapeutsko sredstvo. Deraco i saradnici su prijavili stopu hematološke toksičnosti od 30% i bubrežne toksičnosti od 9% u seriji od 57 pacijenata [81].

Do sada je u više studija pokazano da CRS i HIPEC imaju benefit na sveukupno preživljavanje pacijentkinja sa uznapredovalim karcinomom jajnika.

Metaanaliza uporednih studija koju je sproveo Huo sa saradnicima 2015. godine pokazala je da HIPEC + CRS + hemoterapija ima značajno bolje jednogodišnje preživljavanje u poređenju sa CRS + hemoterapijom (OR: 3,76, 95% CI 1,81-7,82). Korist od HIPEC + CRS nastavljena je za 2-, 3-, 4-, 5- i 8-godišnje preživljavanje u poređenju sa CRS-om (OR: 2,76, 95% CI 1,71-4,26; OR: 5,04, 95% CI 3,24-7,85 ILI: 3,51, 95% CI 2,00-6,17; ILI: 3,46 95% CI 2,19-5,48; ILI: 2,42, 95% 1,38-4,24. Stope morbiditeta i mortaliteta bile su slične. Ukupna analiza svih studija pokazala je da je kod pacijenata sa primarnim karcinomom jajnika, medijana, 1-, 3- i 5-godišnje preživljavanje 46,1 meseci, 88,2%, 62,7% i 51%. Za rekurentni karcinom jajnika medijana, 1-, 3- i 5-godišnje preživljavanje je 34,9 meseci, 88,6%, 64,8% i 46,3%. Utvrđena je pozitivna pozitivna korelacija između kompletnosti citoredukcije i preživljavanja [82].

U randomizovanoj studiji faze 3 iz 2018. godine Van Dreil i saradnici su takođe pokazali da CRS i HIPEC imaju bolje preživljavanje u odnosu samo na CRS i sistemsku terapiju. Medijana za ukupno preživljavanje iznosila je 45.7 do je medijana do progresije bolesti iznosila 14.2 meseca [83].

2. CILJEVI I HIPOTEZE STUDIJE

1. Da se proceni da li u ispitivanoj grupi pacijentkinja kod kojih je sprovedeno kombinovano hirurško lečenje i intraperitonealna hemioterapija postoje podgrupe kod kojih je poboljšano ukupno preživljavanje kao i preživljavanje bez progresije bolesti.

S tim u vezi, na osnovu ekstenzivnosti zahvaćenog peritoneuma računao bi se peritonealni kancer indeks (peritoneal cancer index – PCI) skor. Pacijentkinje će se podeliti u dve grupe na osnovu veličine PCI. Prva grupa bi obuhvatila sve pacijentkinje sa PCI skorom od 1 – 13, a druga grupa pacijentkinje sa PCI skorom od 14 i više kod kojih će se ispitivati i upoređivati ukupno preživljavanje kao i preživljavanje bez progresije bolesti u odnosu na PCI skor što bi omogućilo identifikaciju grupe pacijentkinja sa najvećim benefitom ovog kombinovanog lečenja.

2. Da se proceni da li histološki tipovi karcinoma jajnika (serozni cistadenokarcinom, mucinozni cistadenokarcinom kao i endometrioidni maligni tumor) utiču na obim peritonealne karcinoze.

3. Da se ispita da li lokalizacija peritonealne karcinoze može da utiče na preživljavanje kao i preživljavanje bez progresije bolesti kao faktor prognoze.

U ovom istraživanju se polazi od pretpostavke da je moguće da kompletnost citoreduktivne hirurgije i primena zagrejane intraperitonealne hemioterapije utiču na bolje preživljavanje pacijentkinja sa peritonealnom karcinozom porekla karcinoma jajnika, ali nemaju sve pacijentkinje podjednak benefit od ovakvog tipa lečenja.

Ovakva studija će doprineti identifikaciji grupe pacijentkinja koje imaju veći benefit od kombinovanog lečenja citoreduktivne hirurgije i primene zagrejane intraperitonealne hemioterapije.

3. PACIJENTI I METODOLOGIJA

Kompletno istraživanje je sprovedeno na Institutu za Onkologiju i Radiologiju Srbije kao klinička retrospektivna studija koja je uključila grupu od 44 pacijentkinje kod kojih je postavljena dijagnoza peritonealne karcinoze porekla karcinoma jajnika , a izvedena procedura CRS+HIPEC u periodu od 2006-2013. godine. Odluku za operaciju svih pacijentkinja doneta je od strane konzilijuma lekara na Institutu za onkologiju i radiologiju. Istraživanje je odobreno od strane etičkog odbora Instituta za onkologiju i radiologiju (IORS) pod brojem 1042-01.

3.1. OPŠTA DESKRIPCIIJA PACIJENTKINJA

Kriterijumi koji su postavljeni kako bi se odredilo koje će pacijentkinje biti uključene u ovu studiju su sledeći : pacijentkinje starosti do 80 godina kod kojih je postavljena dijagnoza peritonealne karcinoze porekla ovarijuma , a da kod istih pre ovog lečenja ova vrsta proceure kombinovanog lečenja nije sprovedena. Pacijentkinje kod kojih preoperativnom dijagnostikom nisu verifikovane udaljene metastaze.

Pacijentkinje koje zadovoljavaju prethodna dva kriterijuma i u kondiciji su da podnesu obimne hirurške zahvate (najviši performans status 1-2).

Isključujući kriterijumi u ovoj studiji su sledeći : trudne pacijentkinje ili porodilje, pacijentkinje kod kojih je ova metoda kombinovanog lečenja ranije sprovedena , pacijentkinje koje su imale udaljene metastaze na organskim sistemima izvan trbušne duplje kao i pacijentkinje koje su imale neresektibilnu bolest na jetri. Isključujući kriterijumi su takođe teška kardiološka stanja, , pacijentkinje koje su ranije iz nekog razloga lečene zračnom terapijom u predelu trbuha kao i nestabilni neurološki statusi.

3.2. DESKRIPCIIJA DIJAGNOSTIČKIH PROCEDURA

Preoperativno postavljanje dijagnoze i priprema pacijenata podrazumevalo bi kompletnu pripremu, stažiranje bolesti i procena podobnosti o izvođenju radikalnog hirurškog zahvata.

Pored standardnih biohemijskih analiza i podobnosti za izvođenje obaimne hirurške intervencije potreban je klinički pregled hirurga, CT, grudnog koša, abdomena i male karlice, tumorski markeri Ca 125, kompletan ginekološki pregled, eventualna cistoskopija ukoliko postoji sumnja na infiltraciju mokraćne bešike. Sve pacijentkinje moraju da daju saglasnost potpisivanjem informisanog pristanka.

3.3. DESKRIPCIIJA LEČENJA

Posle kompletne dijagnostičke obrade pacijentkinje su upućene na ginekološki konzilijum instituta za onkologiju i radiologiju gde se donosi definitivna odluka o planiranju onkološkog lečenja.

Ukoliko je donesena odluka za planirano hiruško lečenje pacijentkinja se na odeljenje hirurgije IORS te je blagovremeno upoznata sa planiranom procedurom što odobrava davanjem saglasnosti i potpisivanjem informisanog pristanka.

Kod pacijentkinje se 24h pre operacije ukida peroralni unos, sprovodi se parenteralna nadoknada uz sprovođenje profilaktičke antikoagulantsne terapije. Preoperativno čišćenje tankih creva i debelog creva je obavezno, obzirom da je učestalost resekcije creva kod ovih procedura relativno visoka.

Na dan operacije neposredno pre pacijent dobija adekvatnu premedikaciju u cilju relaksacije i opuštanja i uvodi se u opštu endorahealnu anesteziju. Kod svih pacijentkinja obavezno je plasiranje centralnog venskog katetera, urinarnog katetera i po potrebi nazogastrične sonde.

Obzirom da su ovakve intervencije anesteziološki jako kompleksne dubina anestezije kod ovih pacijentkinja prati se specijalizovanim aparatima za procenu dubine anestezije.

Pacijentkinja je postavljena u litotomijski položaj što nam daje mogućnost pristupa i abdominalnom i perinealnom aktu. Nakon pripreme operativnog polja planira se abdominalna incizija koja je najčešća po tipu medijalne laparotomije te se učini kompletna eksploracija trbušne duplje.

Hirurg procenjuje lokalni status bolesti u trbuhu kao i stadijum raširenosti bolesti. Obim i veličina karcinoze se posebno opserviraju pri čemu se izračuna ukupan PCI na osnovu čega se dalje planira sam hirurški zahvat.

Ukoliko se donese odluka za operativno lečenje pristupa se adekvatnoj hirurgiji kao i citoreduktivnoj hirurgiji koja se sprovodi po principima postavljenim od strane prof. Sugarbakera (sedja 27). Hirurško lečenje podrazumeva uklanjanje tumorom i karcinomom zahvaćenih organa i peritoneuma uz uspostavljanje kontinuiteta digestivnog trakta ukoliko je to moguće.

Nakon sprovedenog dela citoreduktivne hirurgije prisutpa se aplikaciji zagrejane intraperitonealne hemioterapije HIPEC.

Kod svih pacijentkinja sprovodi se zatvorena metod HIPEC procedura Cisplatinom u dozi od 50mg po m² u periodu od 60 minuta na temperaturi od 40-41C.

Kod svih pacijentkinja HIPEC procedura izvođena je spcijalim aparatima za perfuziju RAND HT performer i drugi.

S obzirom na obimnost same intervencije pacijenti se nakon završene procedura sprovode na odeljenje intenzivne nege gde se nalaze na 24h monitoringu.

Nakon uspostavljanja per os unosa ishrane i stabilizacije stanja pacijentkinja se prvo vodi na odeljenje gde je dalje tretirana do spusta iz bolnice.

Nakon pristizanja definitivnog histopatološkog nalaza pacijentkinja se ponovo predstavlja postoperativnom konzilijumu koji donosi odluku o daljem neophodnom onkološkom lečenju.

3.4. POSTOPERATIVNA OPSERVACIJA PACIJENTKINJA

Ukoliko konzilijarno nije indikovana adjuvantna ili sistemska hemoiterapija sprovode se redovne kontrole na tri meseca u prvih godinu dana, a nakon toga sprovode se šestomesečne kontrole. Redovne kontrole podrazumevaju ginekološki pregled, CT pregled abdomena i karlice, po potrebi i grudnog koša, tumorske markere kao i standardnu krvnu sliku i biohemijske analize.

3.5. POKAZATELJI ZNAČAJNI ZA OVU STUDIJU

Varijable i pokazatelji korišćeni u ovoj studiji su:

- Peritonealni kancer index PCI , predstavljen od strane prof. Sugarbaker-a. Na osnovu veličine i obima karcinoze u trbusnoj duplji izračunava se ukupan PCI
- Kompletnost citoredukcije takođe je vođena po Sugarbakerovim preporukama i definisana je sa tri parametra: CC0 – nema zaostale karcinoze nakon operacije, CC1 – obim zaostale karcinoze nakon operacije je manji od 2.5mm, CC2 - obim zaostale karcinoze nakon operacije je od 2.5mm do 2.5cm. i CC3 – obim zaostale karcinoze je veći od 2.5cm.

- Tip hirurške intervencije koja definiše resekovane organe kao i obim peritonealne resekcije
- Transfuzija homologe ili autologe krvi koja se meri količinom primljene krvi
- Postoperativne komplikacije nastale nakon sprovođenja CRS i HIPEC procedure.
- Ukupno preživljavanje nakon sprovedene CRS i HIPEC
- Ukupno preživljavanje bez bolesti nakon sprovedene CRS i HIPEC
- Histopatološki tipovi primarnog karcinoma jajnika

Svi gore navedeni parametri su statistički obrađeni i ispitivani u ovoj studiji kako bi se identifikovali prognostički faktori i parametri od značaja kao i da se ispita da li postoji određena grupa pacijentkinja koja će imati veći benefit od procedure CRS i HIPEC.

3.6. STATISTIČKA METODOLOGIJA

Predviđena statistička metodologija obuhvata:

U ovoj disertaciji biće upotrebljene deskriptivne i analitičke statističke metode.

Od deskriptivnih biće upotrebljene:

- apsolutni i relativni brojevi (n,%)
- mere centralne tendencije (aritmetička sredina, medijana)
- mere disperzije (standardna devijacija, percentili)

Od analitičkih statističkih metoda biće korišćeni testovi razlike:

- parametarski (T test)
- neparametarski (Hi-square test, Mann-Whitney U test).

Izbor testa za testiranje razlike zavisiće od tipa podataka i raspodele.

Za analizu preživljavanja biće korišćena Kaplan-Meier kriva preživljavanja sa Log Rank testom za testiranje značajnosti razlike između ispitivanih grupa. Univarijantni i multivarijantni Kosov hazardni regresioni model biće korišćen za analizu preživljavanja.

Rezultati su reprezentovani ekstatualno, tabelama i grafikonima.

Svi podaci obrađeni su u SPSS 20.0 (IBM korporacija) softverskom paketu.

4. REZULTATI

U ovoj studiji uključene su 44 pacijentkinje. Opisni podaci pacijentkinja uzimani su u trenutku sprovođenja CRS i HIPEC.

4.1. DESKRIPCIIJA PACIJENTKINJA, OBOLJENJA I LEČENJA

Tabela 2. Starost pacijentkinja u studiji

Starost				
N	A.S.	SD	Minimum	Maximum
44	53.18	11.273	28	74

Iz tabele 2. vidi se da je prosečna starost pacijentkinja koje su uključene u ovu studiju oko 53 godine, a od kojih je najstarija pacijentkinja imala 74 godine, a najmlađa 28.

Tabela 3. Performans status i preoperativni simptomi

		N	%
Performans status	0	38	86.4%
	1	3	6.8%
	2	3	6.8%
Preoperativni simptomi	ne	27	61.4%
	da	17	38.6%

Posmatrajući tabelu 3 uočava se da je većina pacijentkinja u trenutku sprovođenja procedure bila izuzetno dobrog opšteg stanja (PS0 ili 1), izuzev 6.8% pacijentkinja sa PS2. Takođe vidimo da većina pacijentkinja nije imala preoperativne simptome.

Tabela 4. Tip primarnog tumora

Tip primarnog tumora	N	%
Serozni	30	68.2%
Mucinozni	8	13.6%
Endometroidni	6	18.2%

Iz tabele 4 se vidi da serozni tip karcinoma jajnika predstavlja oko 68% od ukunog broja karcinom. Mucinozni i endometroidni tipovi zajedno zauzimaju oko 32%.

Tabela 5. Sinhrona/metahrona karcinoza.

Sinhrona/metahrona karcinoza	N	%
sinhrona	28	63.6%
metahrona	16	36.4%

Iz tabele 5 vidimo da je kod više od 60% pacijentkinja bila prisutna karcinoza kod inicijalnog postavljanja dijagnoze bolesti dok je kod oko 36% karcinoza bila metahrona, tj. javila se nakon određenog perioda od inicijalne operacije jajnika.

Tabela 6. Obim PCI

	AS	S.D.	Mediana	Percentil. 25	Percentil. 75
PCI	7.1	5.1	6.0	3.5	10.0

Grafik 1. Obim PCI

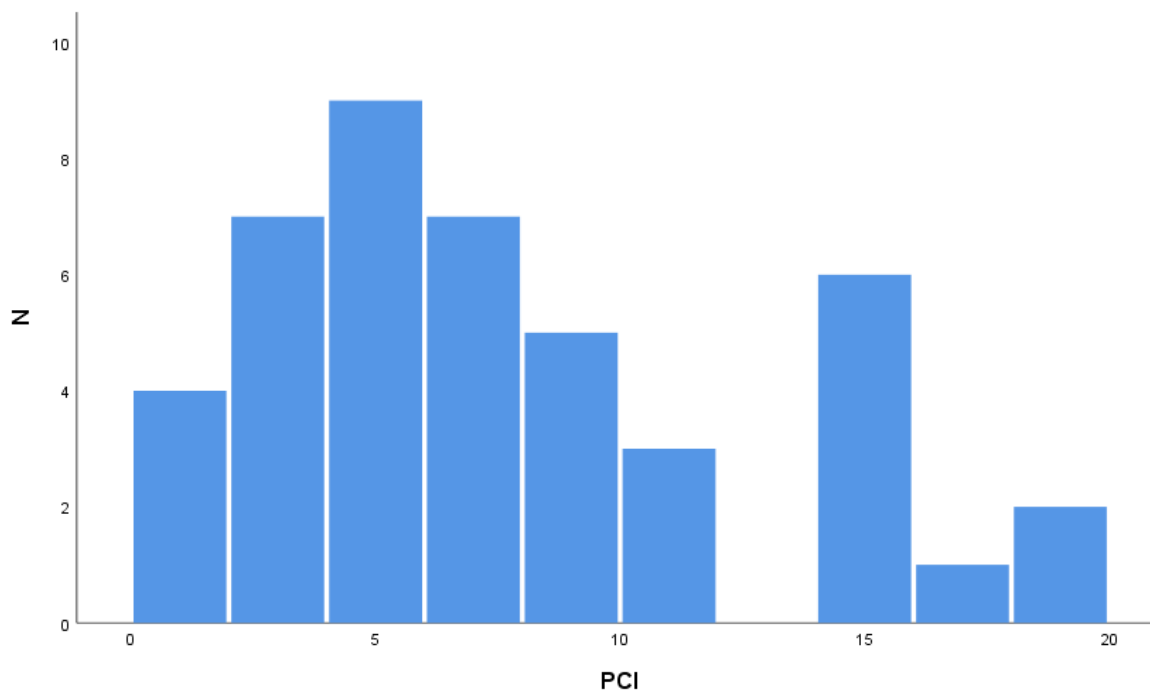


Tabela 7. PCI po grupama ≤13 i 14+

PCI		
	N	%
≤13	35	79.5
14+	9	20.5
Ukupno	44	100.0

Iz tabela 6 i 7, kao i iz grafikona 1 vidi se da je prosečna vrednost za obim PCI bila 7.1, a medijana 6 kao i da je veliki procenat PCI iznosio manje od 14 što ukazuje da je procedura CRS i HIPEC sprovedena uglavnom kod pacijentkinja se lokalno neuznapredovalom karcinomom.

Tabela 8. Rest nakon sprovedene procedure CRS i HIPEC

		Rest nakon operacije			
		bez	<2,5 mm	2,5mm - 2,5 cm	Ukupno
Ukupno	N	40	3	1	44
	%	90.9%	6.8%	2.3%	100.0%

Iz tabele 8 vidi se da je kod oko 91% pacijentkinja sprovedena kompletna citoreduktivna hirurgija, bez makroskopski zaostale bolesti u trbušnoj duplji. Rest je bio prisutan kod oko 9% operisanih pacijentkinja što ukazuje na adekvatno urađenu hirurgiju kao i na to da kod operisanih pacijentkinja nije bila prisutna masivna karcinoza.

Tabela 9. Postoperativne komplikacije

		Postoperativne komplikacije		
		ne	da	Ukupno
Ukupno	N	39	5	44
	%	88.6%	11.4%	100.0%

Posmatrajući tabelu 9 uočava se da je skoro 90 % pacijentkinja bez postoperativnih komplikacija nakon sprovedene procedure CRS i HIPEC što ukazuje kako na adekvatno izvedenu i planiranu hiruršku tehniku tako i na stručno sproveden anesteziološki prisutp kako prilikom same procedura tako i u postoperativnom intenzivnom praćenju pacijentkinja.

Tabela 10. Postoeprativna hemioterapija

		Postop. hemioterapija		
		ne	da	Ukupno
Ukupno	N	8	33	41
	%	19.5%	80.5%	100.0%

Iz tabele 10 vidimo da je većina pacijentkinja nakon procedure podvrgnuta dodatnoj sistemske hemioterapiji.

4.2. ISPITIVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA UKUPNO PREŽIVLJAVANJE KOD PACIJENTKINJA KOD KOJIH JE SPROVEDENA PROCEDURA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE SA ZAGREJANOM INTRAPERITONEALNOM HEMIOTERAPIJOM.

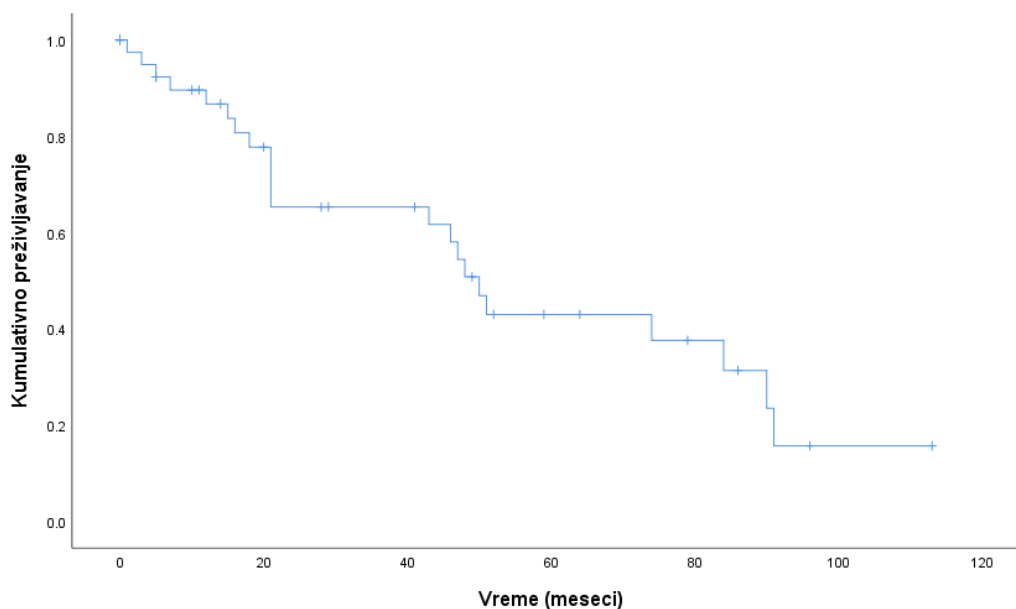
Od ukupnog broja pacijentkinja (44), njih 22 (50%) je imalo smrtni ishod. Procenat preživljavanja po godinama je prikazan u tabeli 11.

Tabela 11. Procenat preživljavanja po mesecima

Vreme (meseci)	Procenat preživelih
12	86,7%
24	65,3%
48	50,8%
60	43,0%
84	31,3%
96	15,7%

Medijana preživljavanja iznosi 50 meseci (95% IP 44,0-55,9)

Ukupno preživljavanje je i grafički prikazano. Grafikon 2.



Grafik 2. Ukupno preživljavanje pacijentkinja

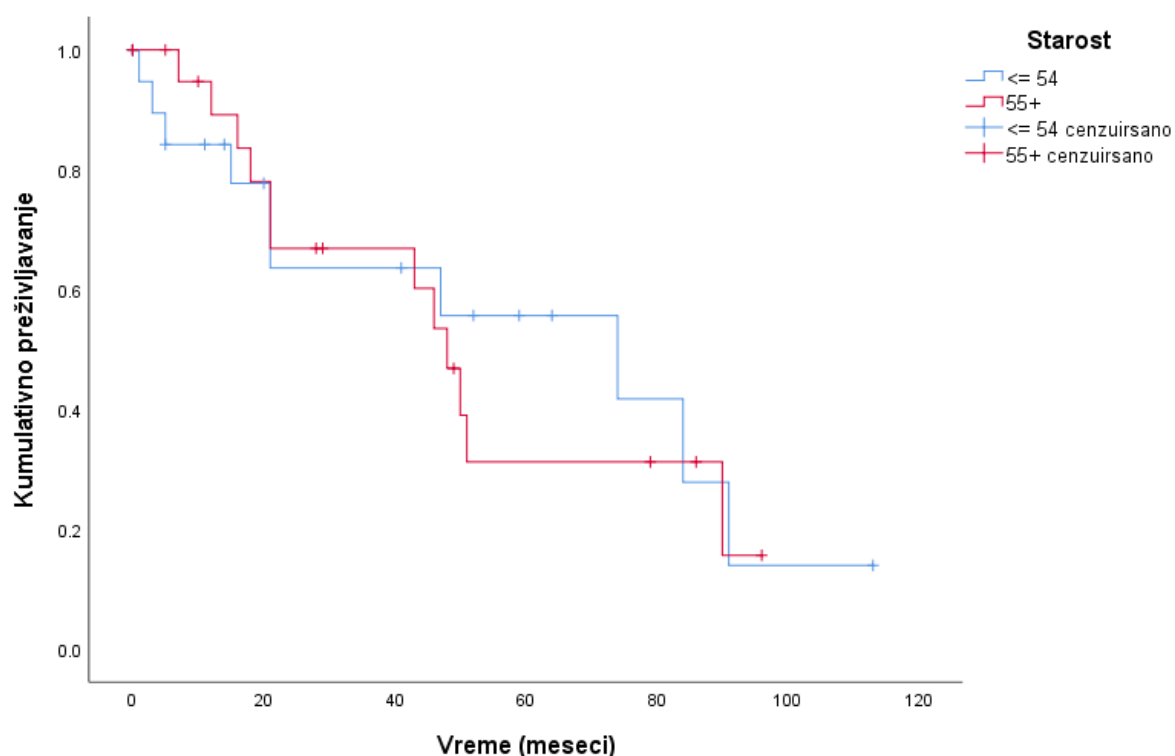
4.2.1. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA STAROST

Tabela 12. Preživljavanje u poređenju sa starosti pacijentkinja

	Starost	
	<=54 (n=22)	55+ (n=22)
Smrtni ishod	10 (45,5%)	12 (54,5%)
Medijana preživljavanja	74,0 (15,1-132,9)	48,0 (39,9-56,0)
Log Rank test	$X^2=0,060$; $p=0,806$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je odnos umrlih veći kod pacijentkinja koje su starije. Medijana preživljavanja je manja u starijoj grupi pacijenata. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika u preživljavanju kod posmatranih grupa.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 3



Grafik 3. Ukupno preživljavanje u poređenju sa starosti pacijentkinja

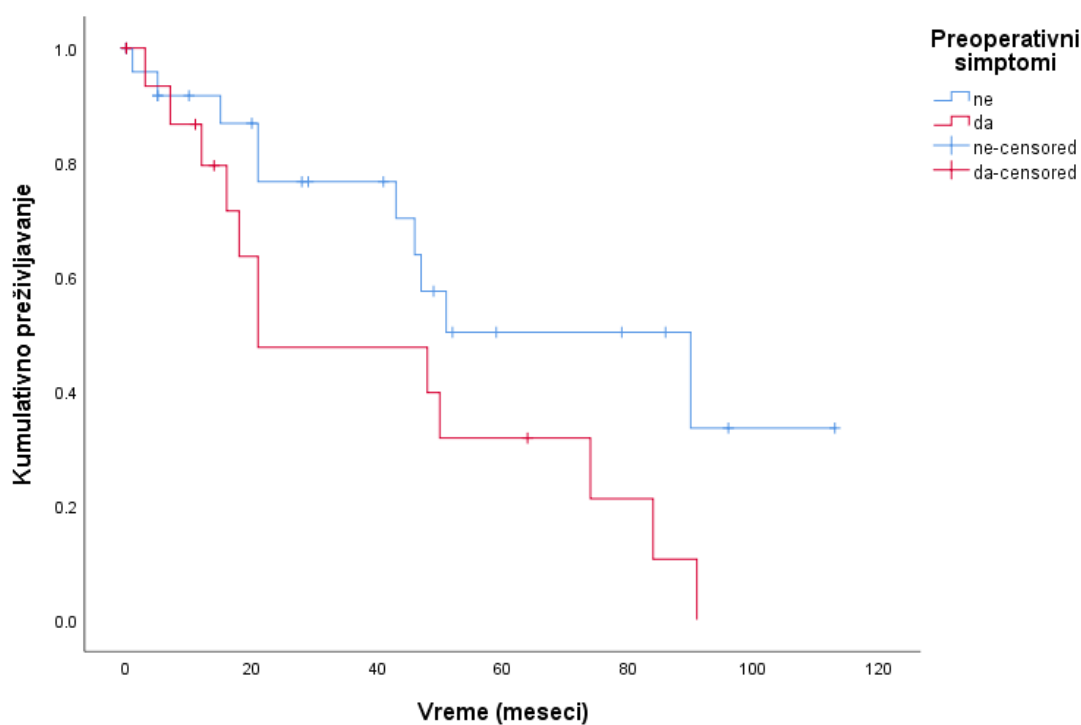
4.2.2. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME

Tabela 13. Preoperativni simptomi i ukupno preživljavanje

	Preoperativni simptomi	
	Ne (27)	Da (17)
Smrtni ishod	10 (37%)	12 (70.6%)
Medijana preživljavanja	90 (33.8-146.2)	21 (0-55.2)
Log Rank test	$X^2=3,715$; $p=0,054$	

Posmatrajući tabelu zaključujemo da je procentualno broj smrtnih ishoda dva puta veći u grupi pacijentkinja koje su imale preoperativne simptome. Takođe, evidentno je da je preživljavanje u mesecim četiri puta manje u grupi pacijentkinja sa preoperativnim simptomima. Ova razlika je na granici statističkog značaja te će biti uzeta u daljim analizama i diskusiji.

Grafički prikaz rezultata Grafik 4.



Grafik 4. Preživljavanje u odnosu na preoperativne simptome

4.2.3. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRISUSTVO SINHRONIH ILI METAHRONIH METASTAZA

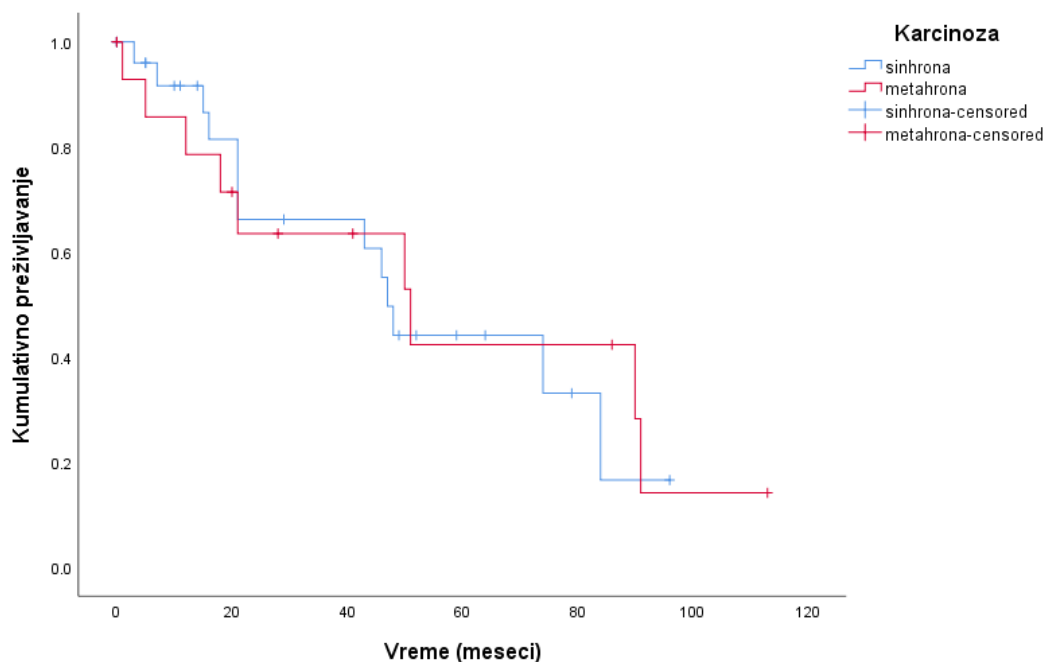
Preživljavanje u odnosu na prisustvo sinhronih ili metahronih metastaza po peritoneumu je prikazano u tabeli 14.

Tabela 14. Preživljavanje u odnosu na sinhrono / metahrono metastaze po peritoneumu

	Peritonealne metastaze	
	Sinhrono (28)	Metahrono (16)
Smrtni ishod	13 (46.4%)	9 (56.2%)
Medijana preživljavanja	47 (42.94-51.06)	51 (9.29-92.71)
Log Rank test	$X^2=0.023$; $p=0.881$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je odnos smrtnih ishoda za oko 10% veći u grupi pacijentkinja koje su imale metahrono metastaze po peritoneumu. Medijane preživljavanja u mesecima su približne u obe grupe pacijentkinja. Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa po preživljavanju.

Grafički prikaz rezultata. Grafikon 5.



Grafik 5. Preživljavanje u odnosu na prisustvo sinhronih ili metahronih metastaza

4.2.4. *PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA ZAHVAĆENOST REGIONA PERITONEALNOM KARCINOZOM*

Rezultati preživljavanja u odnosu na zahvaćenost regiona prikazani su u tabelama 15 i 16.

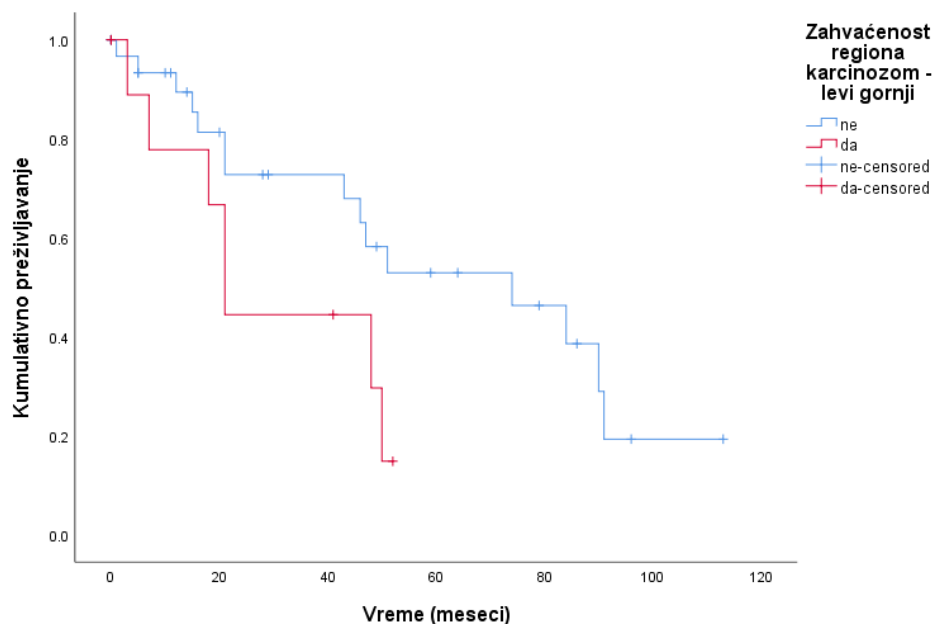
Zahvaćenost regiona	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
centralni	13 (59.1%)	9 (40.9%)	48 (38.8-57.2)	74 (22.1-125.9)	0.997
desni gornji	16 (50%)	6 (50)	50 (43.1-56.8)	48 (0-105.8)	0.738
Epigastrijum	14(50%)	8(50%)	51(10.7-91.3)	43(18.8-67.2)	0.140
Levi gornji	15(46.5%)	7(63.6%)	74(32.3-115.4)	21(16.6-25.4)	0.062
Levi središnji	17(48.6%)	5(55.6%)	51(8.0-94.0)	48(9.4-86.6)	0.051
Levi donji	14(48.3%)	8(53.3%)	50(43.0-57.0)	48 (2.2-93.8)	0.337
Mala karlica	5(62.5%)	17(47.2%)	84(8.1-159.9)	48(10.3-87.7)	0.500
Desni donji	9(37.5%)	13(65%)	90(34.8-145.2)	43(20.7-65.3)	0.073
Desni središnji	11(40.7%)	11(64.7%)	51(1.05-100.1)	47(5.6-88.4)	0.102
Završni jejunum	21(50%)	1(50%)	56(41.7-69.6)	63(39.6-85.4)	0.688
Početni ileum	20(48.8%)	2(66.7%)	50(44.0-56.0)	15(2.13-27.8)	0.366
Završni ileum	18(50%)	4(50%)	50(44.3-55.7)	21(5.6-36.4)	0.416

Tabela 15. Preživljavanje u odnosu na zahvaćenost abdominalnih regiona karcinomom (Log rank test)

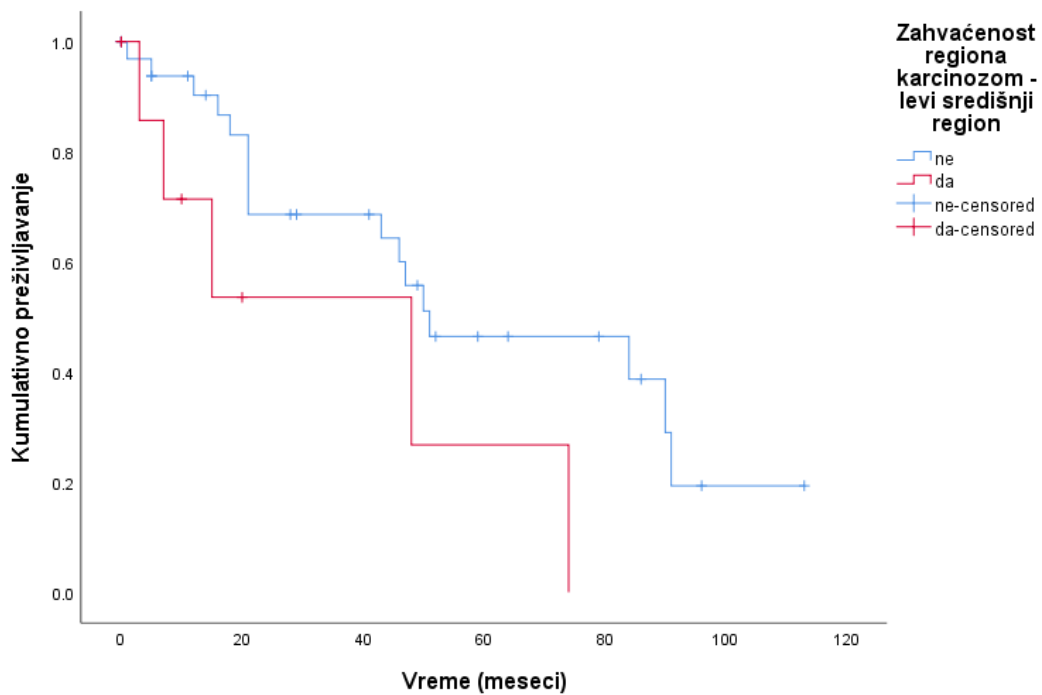
Med-medijana; AS-aritmetička sredina

Zahvaćenost regiona	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Cox regresiona analiza			
	Ne	Da	Ne	Da	p vrednost	HR	95% IP	
centralni	13 (59.1%)	9 (40.9%)	48 (38.8-57.2)	74 (22.1-125.9)	0.997	1.002	0.413	2.431
desni gornji	16 (50%)	6 (50%)	50 (43.1-56.8)	48 (0-105.8)	0.741	1.172	0.457	3.003
Epigastrijum	14(50%)	8(50%)	51(10.7-91.3)	43(18.8-67.2)	0.153	1.955	0.780	4.898
Levi gornji	15(46.5%)	7(63.6%)	74(32.3-115.4)	21(16.6-25.4)	0.074	2.390	0.918	6.221
Levi središnji	17(48.6%)	5(55.6%)	51(8.0-94.0)	48(9.4-86.6)	0.063	2.661	0.948	7.468
Levi donji	14(48.3%)	8(53.3%)	50(43.0-57.0)	48 (2.2-93.8)	0.347	1.528	0.631	3.702
Mala karlica	5(62.5%)	17(47.2%)	84(8.1-159.9)	48(10.3-87.7)	0.507	1.406	0.514	3.843
Desni donji	9(37.5%)	13(65%)	90(34.8-145.2)	43(20.7-65.3)	0.084	2.254	0.895	5.676
Desni središnji	11(40.7%)	11(64.7%)	51(1.05-100.1)	47(5.6-88.4)	0.114	2.039	0.843	4.931
Završni jejunum	21(50%)	1(50%)	56(41.7-69.6)	63(39.6-85.4)	0.694	0.667	0.089	5.014
Početni ileum	20(48.8%)	2(66.7%)	50(44.0-56.0)	15(2.13-27.8)	0.380	1.939	0.443	8.491
Završni ileum	18(50%)	4(50%)	50(44.3-55.7)	21(5.6-36.4)	0.427	1.570	0.516	4.782

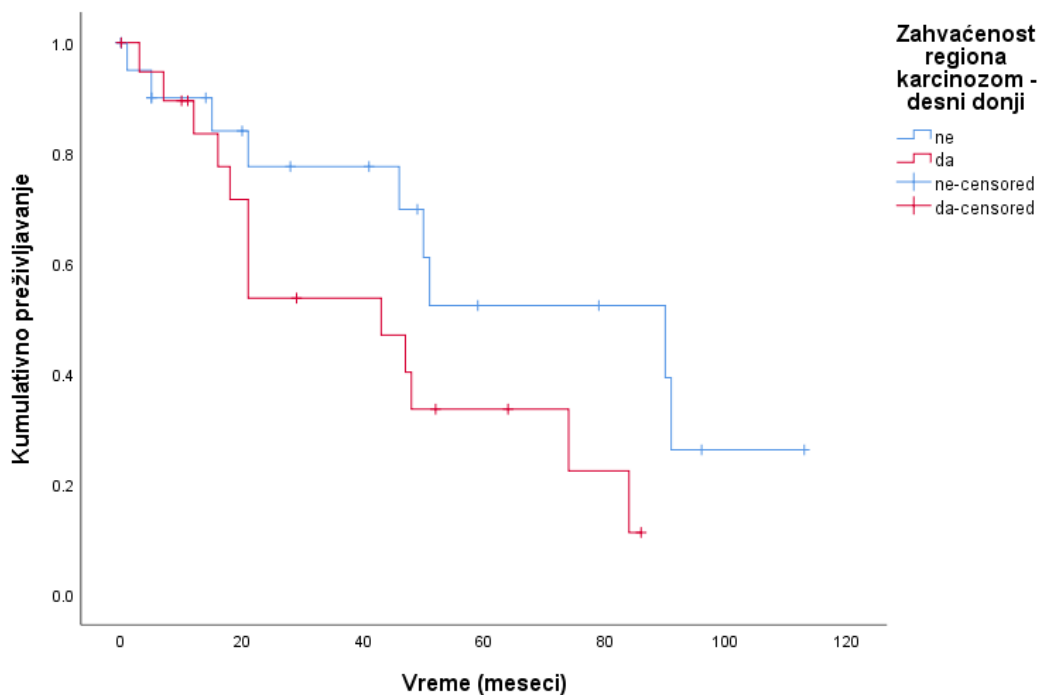
Tabela 16. Preživljavanje u poređenju sa zahvaćenosti abdominalnih regiona karcinomom (Cox regresiona analiza)



Grafik 6. Preživljavanje shodno zahvaćenosti levog gornjeg regiona



Grafik 7. Preživljanje shodno zahvaćenosti levog središnjeg regiona



Grafik 8. Preživljanje shodno zahvaćenosti desnog donjeg regiona

Iz tabela 15 i 16 kao i grafikona 6,7,8 se vidi da je jedini statistički značajan prediktor, odnosno na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti levi središnji region, dok su blizu konvencionalnog nivoa značajnosti još i levi gornji i desni donji region. Ako analiziramo procenat smrtnog ishoda, vidimo da je on najveći kod početnog ileuma, desnog donjeg i središnjeg i levog donjeg (svi su više od 60%) regiona. Analizirajući medijane/aritmetičke sredine preživljavanja, vidimo da je preživljavanje najmanje kod zahvaćenosti početnog ileuma i završnog ileuma. Velika razlika u preživljavanju je i kod levog gornjeg regiona, maloj karlici, desnom donjem regionu. Koks regresionom analizom utvrđeno je da je najveći količnik šansi za smrtni ishod kod levog središnjeg regiona, levog gornjeg regiona, desnog donjeg i središnjeg regiona (svi su veći od 2).

4.2.5. PREŽIVLJAVANJE U POREĐENJU SA OBIMOM PCI

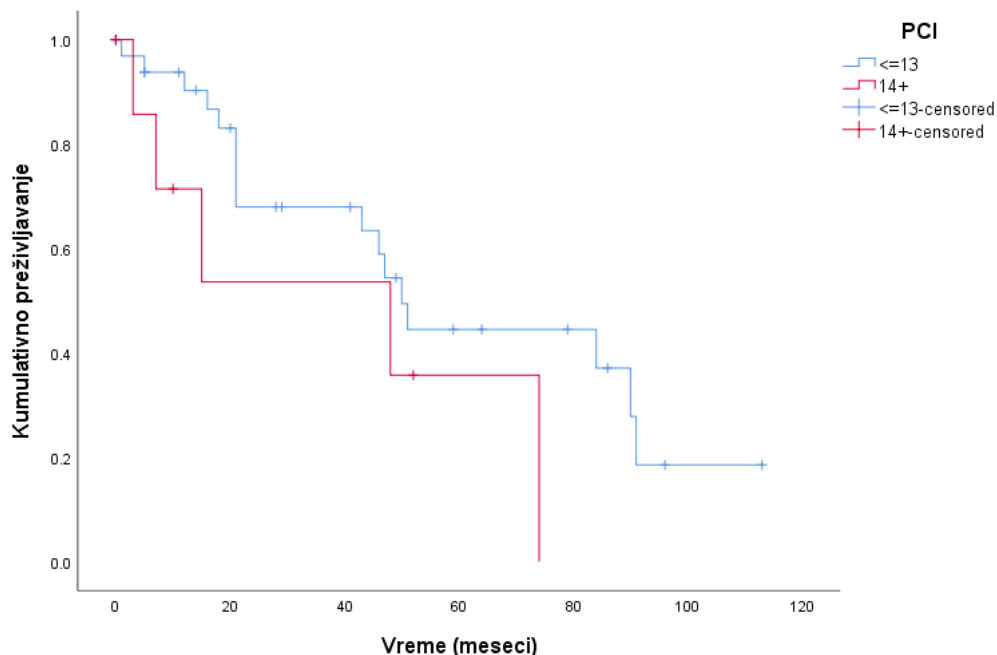
Ukupno preživljavanje u odnosu na obim PCI podjeljenog u grupe (≤ 13 i $14+$) je prikazana u tabeli 17.

Tabela 17. Ukupno preživljavanje u odnosu na PCI

	PCI	
	≤ 13 (n=35)	$14+$ (n=9)
Smrtni ishod	17 (48.6%)	5 (55.6%)
Medijana preživljavanja	50 (43.0-56.9)	48 (3.5-92.5)
Log Rank test	$X^2=1.979$; $p=0,159$	

Posmatrajući tabelu, vidi se da je broj smrtnih ishoda veći kod pacijenata sa većim PCI. Ali ova grupa je brojčano daleko manja. Takođe, vidimo da je medijana preživljavanja nešto veća u grupi pacijentkinja sa nižim PCI, a Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 9.



Grafik 9. Ukupno preživljavanje u odnosu na PCI

Ako analiziramo uticaj PCI kada se podeli u dve grupe (do 14 i 14 i više) Cox regresionom analizom, utvrđeno je da ne postoji značajan uticaj na preživljavanje (HR=2.041 (95% IP 0.731-5.698); p=0.173), ali ako analiziramo PCI kao numeričku varijablu, uvrđeno je da postoji statistički značajan uticaj PCI na preživljavanje. Naime za svaku jedinicu PCI više, šansa da ne preživi se povećava 1.099 puta (HR=1.099 (95% IP 1.002-1.205); p=0.045).

4.2.6. PREŽIVLJAVANJE U U POREĐENJU SA OBIMOM RESEKCIJE PERITONEUMA

Obim peritonealne resekcije	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
	DGK	16(50%)	6(50%)	47(37.0-57.0)	74(23.5-124.5)
DDK	12(44.4%)	10(58.5%)	50(44.4-55.6)	48(14.7-81.3)	0.496
LGK	15(46.9%)	7(58.3%)	51(7.4-94.6)	48(0-112.6)	0.276
LDK	13(43.3%)	9(64.3%)	84(26.6-141.4)	43(5.2-80.8)	0.086
Mala karlica	5(62.5%)	17(47.2%)	84(8.1-159.9)	48(10.3-85.7)	0.500

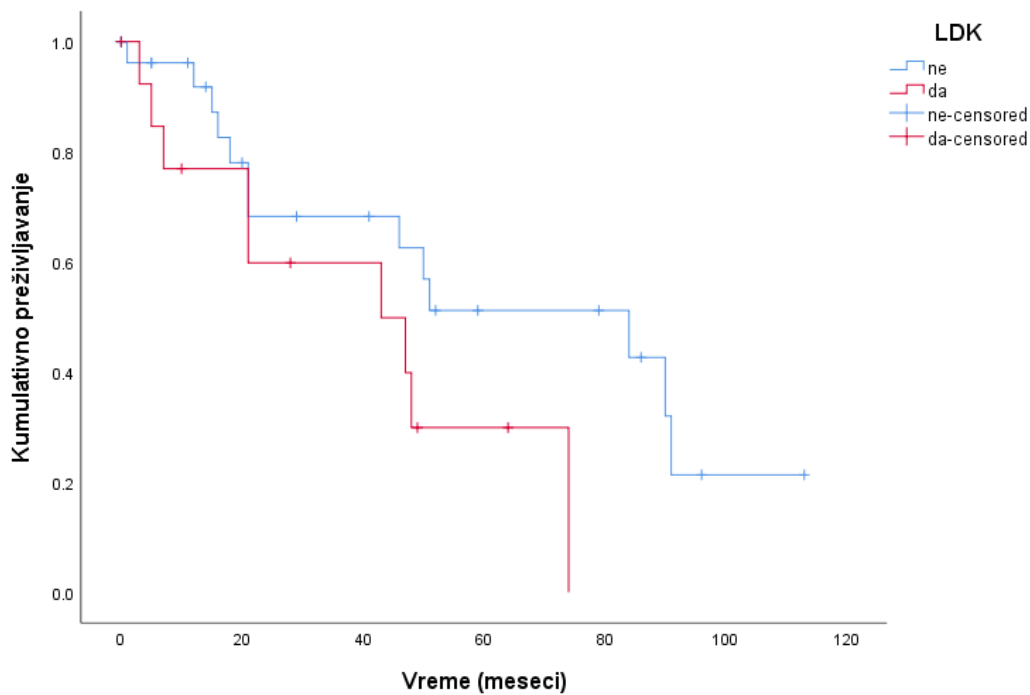
Tabela 18. Preživljavanje shodno obimu resekcije peritoneuma (Log rank test)

Med-medijana; AS-aritmetička sredina

Obim peritonealne resekcije	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Cox regresiona analiza			
	Ne	Da	Ne	Da	p vrednost	HR	95% IP	
DGK	16(50%)	6(50%)	47(37.0-57.0)	74(23.5-124.5)	0.722	0.843	0.329	2.158
DDK	12(44.4%)	10(58.5%)	50(44.4-55.6)	48(14.7-81.3)	0.504	1.350	0.561	3.250
LGK	15(46.9%)	7(58.3%)	51(7.4-94.6)	48(0-112.6)	0.288	1.665	0.651	4.262
LDK	13(43.3%)	9(64.3%)	84(26.6-141.4)	43(5.2-80.8)	0.099	2.163	0.865	5.406
Mala karlica	5(62.5%)	17(47.2%)	84(8.1-159.9)	48(10.3-85.7)	0.507	1.406	0.514	3.843

Tabela 19 Preživljavanje shodno obimu resekcije peritoneuma (Cox regresiona analiza)

Med-medijana; AS-aritmetička sredina



Grafik 10. Preživljavanje shodno obimu resekcije levog donjeg kvadranta

Analizirajući dobijene rezultate iz tabela 18 i 19 i grafikona 10, utvrđeno je da je jedini prediktor koji bi na većem uzorku mogao biti od značajna je LDK. Kada se analizira procenat smrtnog ishoda, evidentno je da je on najveći kod LDK-a. Takođe, najveća razlika u prosečnom preživljavanju kod onih koji imaju resekciju u navedenom regionu je najveća. Koksovom regresionom analizom utvrđeno je da je najveći količnik šansi takođe u ovom regionu, odnosno više od dva puta je veća šansa da ne preživi u koliko je zahvaćen LDK u odnosu na pacijente kada nije zahvaćen LDK.

4.2.7. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA ORGANSKE RESEKCIJE

Preživljavanje u odnosu na visceralne resekcije prikazano je u tabelama 20 i 21.

Visceralne resekcije	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
Kolon	8(34.8%)	14(66.7%)	51(42.8-59.2)	48(8.39-87.6)	0.090
Tanka creva	17(47.2%)	5(62.5%)	51(17.0-85.0)	15(7.3-22.7)	0.085
Jetra	21(51.2%)	1(33.3)	55(41.0-69.1)	74(74.0-74.0)	0.545
Slezina	17(48.6%)	5(55.6%)	50(44.3-55.7)	21(17.2-24.8)	0.304
Uterus	9(60.0%)	13(44.8%)	47(13.2-80.8)	74(27.2-120.8)	0.207
Adnexa	8(57.1%)	14(46.7%)	48(0.0-109.2)	51(18.4-83.6)	0.275
Besika	18(46.2%)	4(80.0%)	50(44.4-55.6)	43(0.00-120.3)	0.252
Dijafragma	17(47.2%)	5(62.5%)	50(44.3-55.7)	21(13.3-28.7)	0.229
Omentum	1(14.3%)	21(56.8%)	97(69.2-124.3)	49(36.2-61.0)	0.045
Bursa omentalis	19(51.4%)	3(42.9%)	48(42.3-53.7)	74(0.0-166.0)	0.960

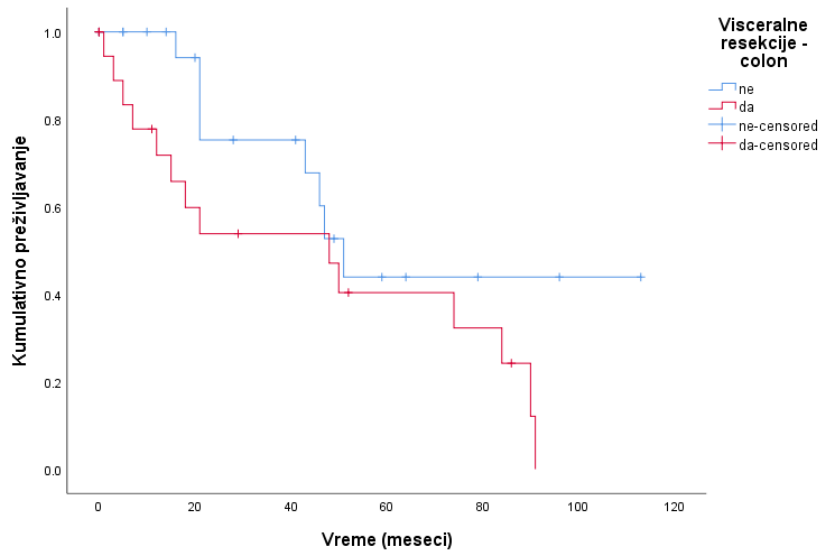
Tabela 20. Preživljavanje u odnosu na visceralne resekcije (Log rank test)

Med-medijana; AS-aritmetička sredina

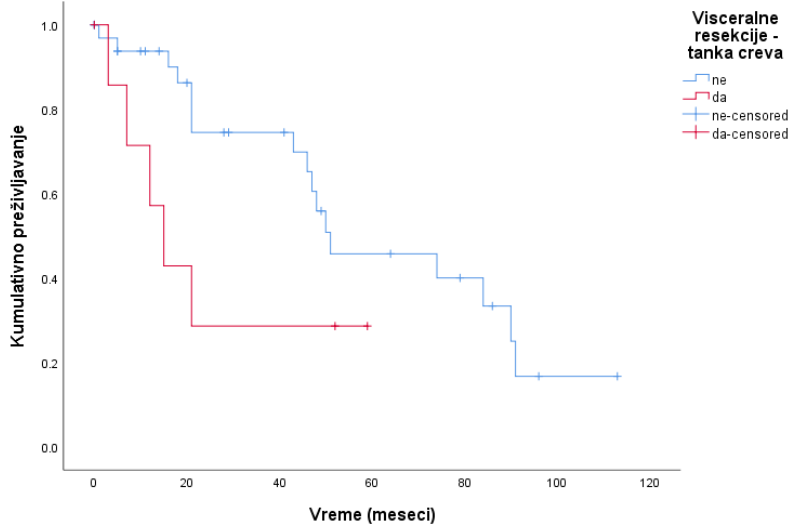
Visceralne resekcije	Smrtni ishod n (%)		Smrtni ishod Med/AS (95% IP)		Cox regresiona analiza			
	Ne	Da	Ne	Da	p vrednost	HR	95% IP	
Kolon	8(34.8%)	14(66.7%)	51(42.8-59.2)	48(8.39-87.6)	0.101	2.085	0.867	5.014
Tanka creva	17(47.2%)	5(62.5%)	51(17.0-85.0)	15(7.3-22.7)	0.099	2.391	0.849	6.739
Jetra	21(51.2%)	1(33.3)	55(41.0-69.1)	74(74.0-74.0)	0.556	0.544	0.072	4.114
Slezina	17(48.6%)	5(55.6%)	50(44.3-55.7)	21(17.2-24.8)	0.316	1.691	0.605	4.723
Uterus	9(60.0%)	13(44.8%)	47(13.2-80.8)	74(27.2-120.8)	0.218	0.579	0.242	1.382
Adnexa	8(57.1%)	14(46.7%)	48(0.0-109.2)	51(18.4-83.6)	0.286	0.617	0.255	1.496
Besika	18(46.2%)	4(80.0%)	50(44.4-55.6)	43(0.00-120.3)	0.266	1.874	0.620	5.661
Dijafragma	17(47.2%)	5(62.5%)	50(44.3-55.7)	21(13.3-28.7)	0.243	1.843	0.661	5.140
Omentum	1(14.3%)	21(56.8%)	97(69.2-124.3)	49(36.2-61.0)	0.081	5.997	0.801	44.899
Bursa omentalis	19(51.4%)	3(42.9%)	48(42.3-53.7)	74(0.0-166.0)	0.961	0.969	0.281	3.341

Tabela 21. Preživljavanje u odnosu na visceralne resekcije (Cox regresiona analiza)

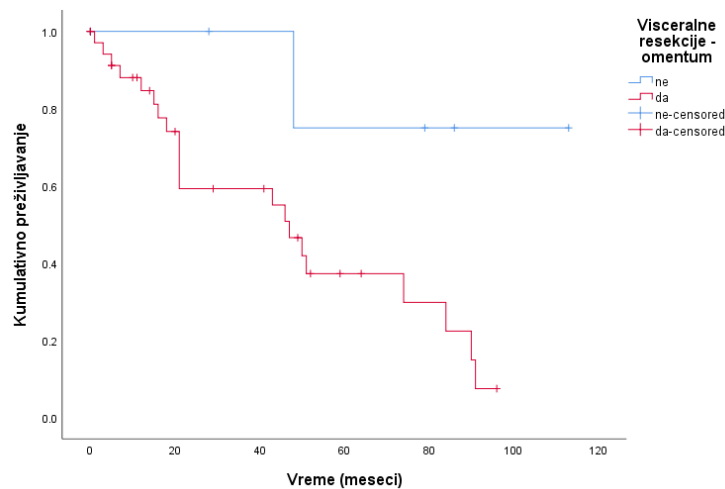
Med-medijana; AS-aritmetička sredina



Grafik 11. Preživljavanje shodno visceralnoj resekciji kolona.



Grafik 12. Preživljavanje shodno visceralnoj resekciji tankih creva



Grafik 13. Preživljavanje shodno visceralnoj resekciji omentuma

Shodno dobijenim rezultatima pokazano je da je jedini značajni prediktor smrtnog ishoda visceralna resekcija omentuma, a blizu konvencionalnog nivoa značajnosti je još i kolon i tanka creva. Naime, najveći procenat smrtnog ishoda je kod pacijenata koji imaju visceralnu resekciju bešike, kolona, tankog creva, dijafragme. Analizirajući medijane/aritmetičke sredine preživljavanja u odnosu na resekciju određenog organa, utvrđeno je da je velika razlika kod zahvaćenosti tankog creva (ovde je preživljavanje i najmanje), slezine, dijafragme i omentuma. Koks regresionom analizom je utvrđeno da je najveća šansa za smrtnim ishoom ako je u pitanju omentum (gotovo šest puta veća šansa za smrtnim ishodom u odnosu na one gde nije rađena ova resekcija), kao i kolon i tanka creva (više od dva puta).

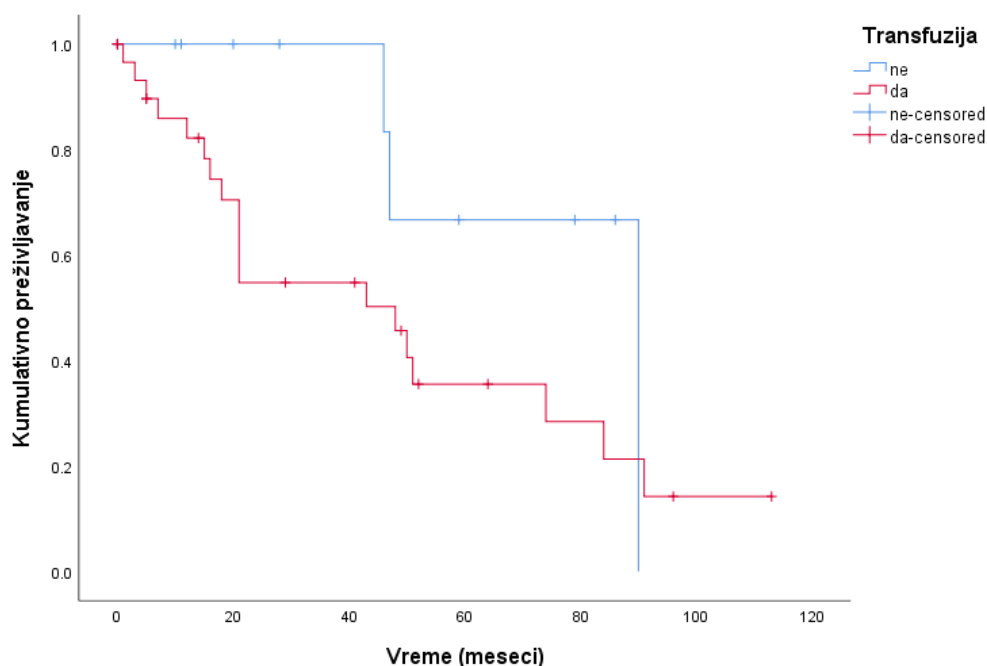
4.2.8. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRIMENU TRANSFUZIJE

Tabela 22. Primena transfuzije u odnosu na ukupno preživljavanje

	Transfuzija	
	ne	da
	12	32
Smrtni ishod	3 (25.0%)	19(59,4%)
Aritmetička sredina	75,5(55,402-95,598)	49,240(34,097-64,382)
Log Rank test	$X^2=2,393$; $p=0,122$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je broj umrlih više nego dvostruko veći u grupi pacijenatkinja koje su primale transfuziju. Aritmetička sredina preživljavanja je skoro duplo veća u grupi pacijenata koji nisu primali tranfuziju. Statističkoma anlizom, Log rank testiranjem pokazano je da nema značajne razlike između po preživljavanju kod posmatranih grupa

Grafički prikaz rezultata .Grafik 14.



Grafik 14. Primena transfuzije shodno ukupnom preživljavanju

4.2.9. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA HISTOLOŠKI TIP PRIMARNOG KARCINOMA

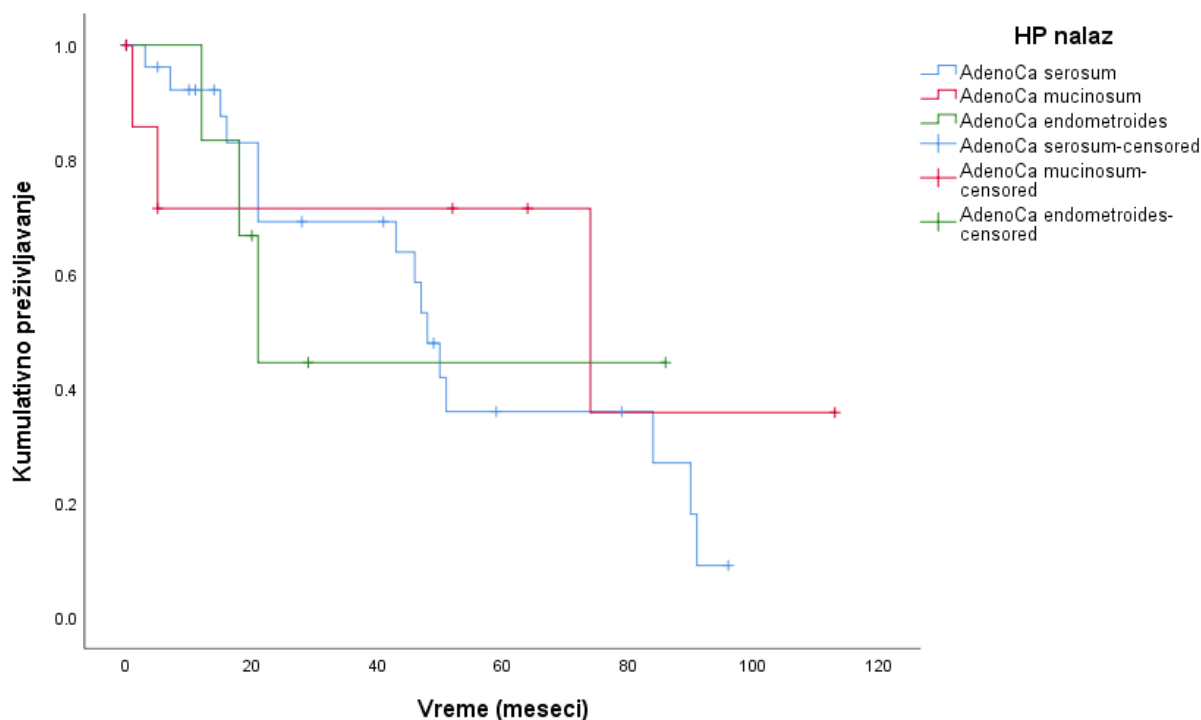
Preživljavanje u odnosu na histologiju primarnog karcinoma prikazano je u tabeli 23.

Tabela 23. Histološki tip primarnog karcinoma u odnosu na ukupno preživljavanje

	HP tip karcinoma		
	Ser:30	Muc:8	Endome:6
Smrtni ishod	16 (53.3%)	3(37,5%)	3(50%)
Medijana preživljavanja	48(42.7-53.3)	74(0.00-174,9)	21(15.1-26.8)
Log Rank test	$X^2=0,638$; $p=0,727$		

Posmatrajući tabelu uočava se da je broj umrlih najmanji kod pacijenata kod kojih je primarni tumor odgovarao AdenoCa mucinoznom tipu. Medijana preživljavanja je najveća u istoj grupi pacijenata. Statističkom analizom, pokazano je da ne postoji značajna razlika u preživljavanju, ali s obzirom da su grupe sa mucinoznim i endometroidnim tumorima mnogo manje potreban je veći broj pacijenata i eventualne multicentrične studije kako bi se pokazala statistička značajnost.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 15.



Grafik 15. Histološki tip primarnog karcinoma u odnosu na ukupno preživljavanje

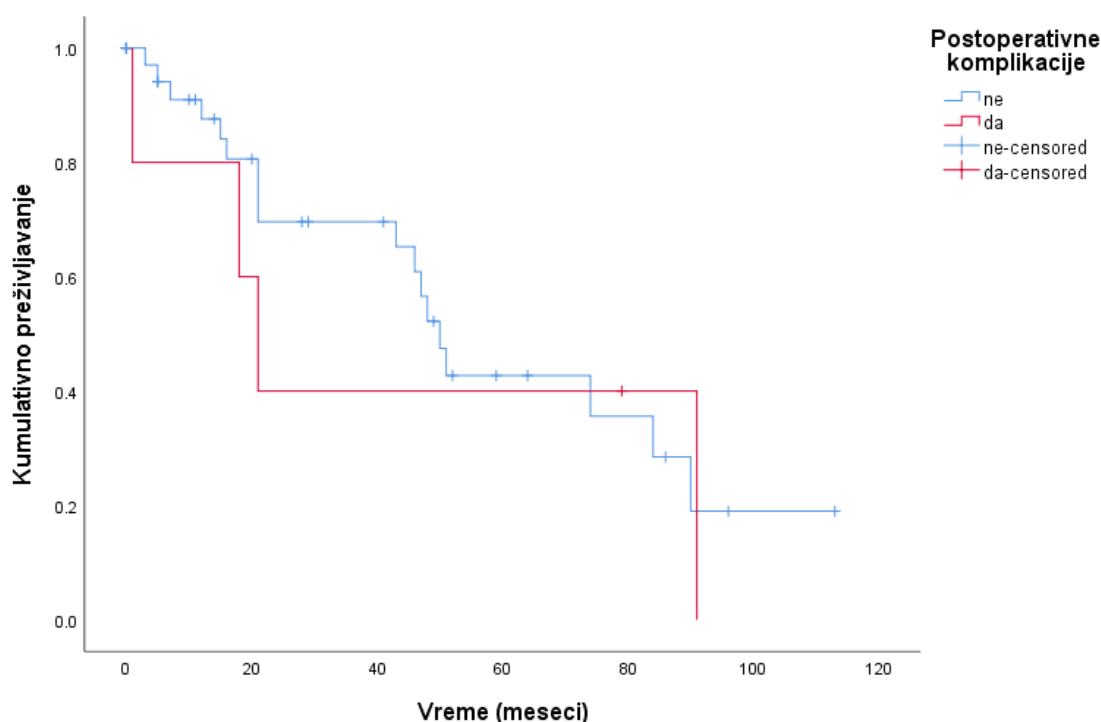
4.2.10. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Tabela 24. Postoperativne komplikacije u odnosu na ukupno preživljavanje

	Postoperativne komplikacije	
	ne	da
	39	5
Smrtni ishod	18 (46,2%)	4(80%)
Medijana preživljavanja	50,0(44,298-55,702)	21,0 (14,559-27,441)
Log Rank test	$X^2=0,060$; $p=0,806$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je procenat umrlih skoro dvostruko veći u grupi pacijenatkinja koje su imale postoperativne komplikacije. Medijana preživljavanja je takođe manja u grupi pacijenata sa postoperativnim komplikacijama. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa po preživljavanju, ali je grupa pacijenatkinja sa postoperativnim komplikacijama brojčano mnogo manja.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 16.



Grafik 16. Preživljavanje shodno postoperativnim komplikacijama.

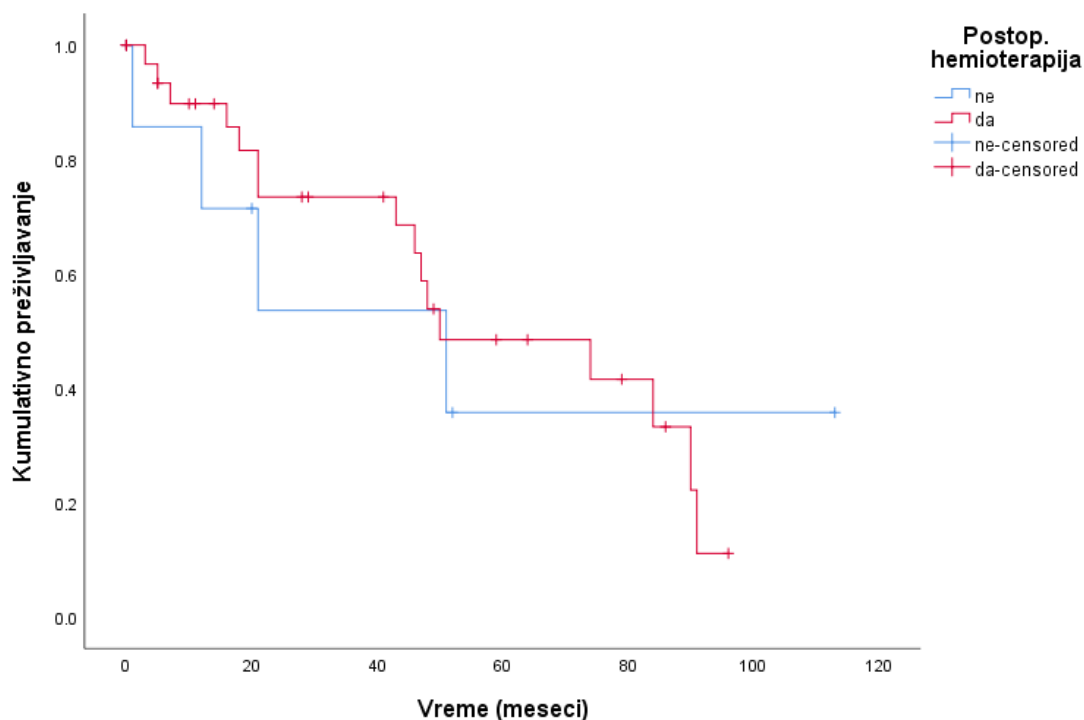
4.2.11. PREŽIVLJAVANJE U ODNOSU NA PRIMENU ADJUVANTNE HEMIOTERAPIJE

Tabela 25. Primena adjuvantne HT u odnosu na ukupno preživljavanje

	Adjuvantna HT	
	ne	da
	8	33
Smrtni ishod	4 (50,0%)	16(48,5%)
Medijana preživljavanja	51,0(8,637-93,363)	50,0 (16,874-83,126)
Log Rank test	$X^2=0,004$; $p=0,948$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je procenat umrlih približno jednak u obe grupe. Medijana preživljavanja je takođe skoro identična u obe grupe pacijentkinja. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika posmatranih grupa u preživljavanju.

Grafički prikaz rezultata Grafik 17.



Grafik 17. Preživljavanje shodno primeni adjuvantne HT

4.3. ISPITIVANJE FAKTORA KOJI UTIČU NA PREŽIVLJAVANJE DO PROGRESIJE BOLESTI KOD PACIJENTKINJA KOD KOJIH JE SPROVEDENA PROCEDURA CITOREDUKTIVNE HIRURGIJE SA ZAGREJANOM INTRAPERITONEALNOM HEMIOTERAPIJOM.

Od ukupnog broja ispitanika (44), njih 18 (40.9%) je imalo recidivirajuću bolest. Medijana do pojave recidiva bolesti je 33 meseca uz interval poverenje od 14.8-51.2.

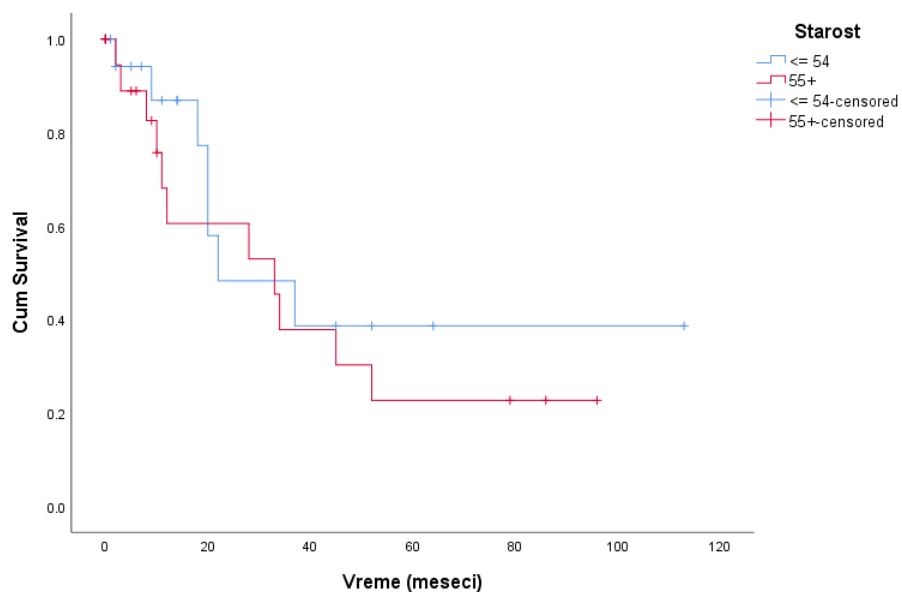
4.3.1. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA STAROST

Tabela 26. Starost u odnosu na recidiviranje bolesti

	Starost	
	<=54 (n=22)	55+ (n=22)
Recidiv bolesti	7(31.8%)	11 (50%)
Medijana preživljavanja bez bolesti	22.0 (0.0-48.2)	33.0 (14.83-51.17)
Log Rank test	$X^2=0,583$; $p=0,445$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je odnos recidiviranja bolesti veći kod pacijentkinja koje su starije. Medjutim, medijana preživljavanja bez bolesti je veća u grupi pacijentkinja koje su starije. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da nema značajne razlike kod posmatranih grupa u recidiviranju bolesti.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 18.



Grafik 18. Starost u odnosu na recidiviranje bolesti.

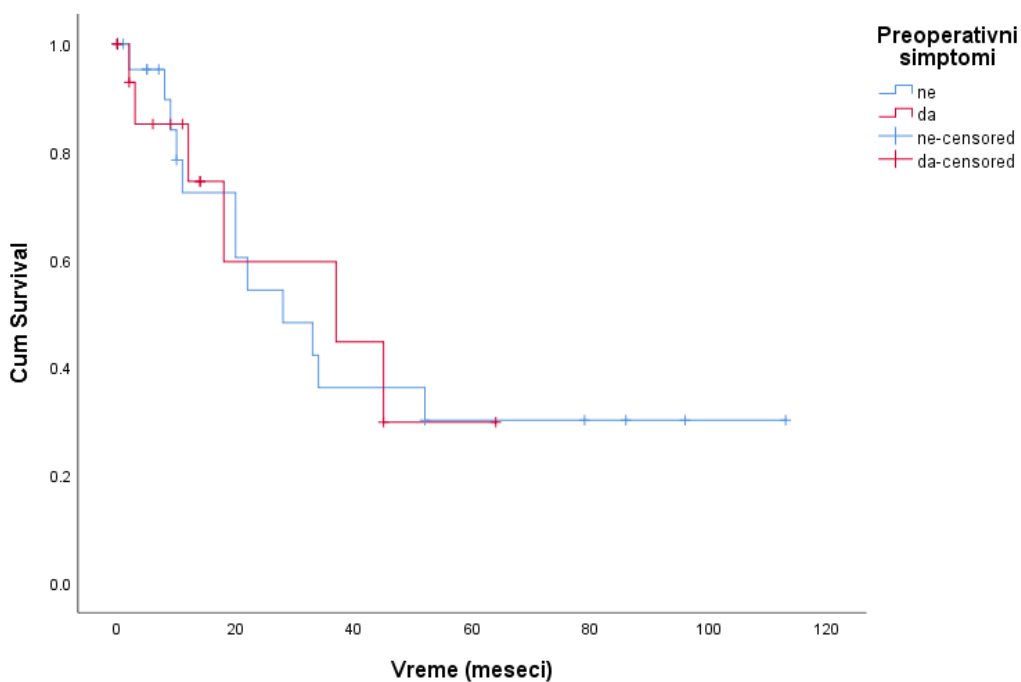
4.3.2. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME

Tabela 27. Preoperativni simptomi

	Preoperativni simptomi	
	Ne (27)	Da (17)
Recidiv bolesti	12 (44.4%)	6 (35.3%)
Medijana preživljavanja bez bolesti	28 (10.94-45.06)	37 (0.00-82.28)
Log Rank test	$X^2=0.001$; $p=0,970$	

Posmatrajući tabelu uočavamo da je odnos recidiva bolesti veći kod pacijenata koji nisu imali preoperativne simptome. Iz tebele se takođe vidi da je preživljavanje bez bolesti duže u grupi pacijentkinja koje su imale preoperativne simptome, ali nema statistički značajne razlike u poređenju ove dve grupe.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 19.



Grafik 19. Preoperativni simptomi shodno na recidiviranju bolesti.

4.3.3. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PRISUSTVO SINHRONIH ILI METAHRONIH METASTAZA

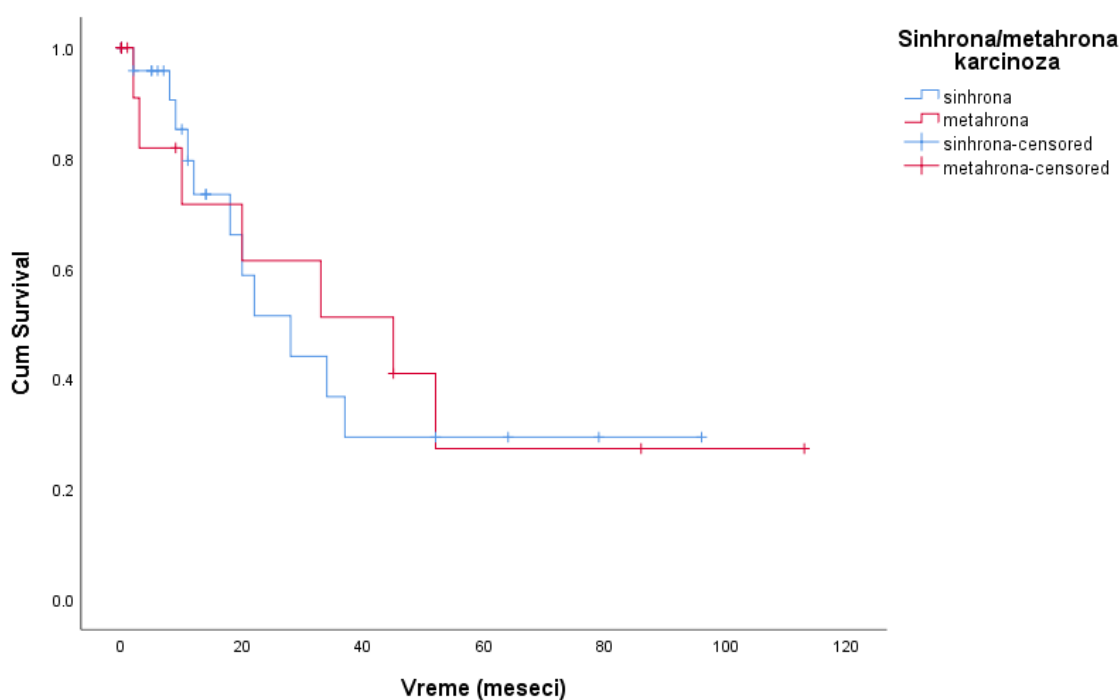
Recidiviranje bolesti u odnosu na prisustvo sinhronih ili metahronih metastaza je prikazano u tabeli 28.

Tabela 28. Sinhrona / metahrona metastaze po peritoneumu

	Sinhrona sinhrona (28)	metahrona Metahrona (16)
Recidiv bolesti	11 (39.3%)	7(43.7%)
Medijana preživljavanja bez bolesti	28 (14.16-41.84)	45 (7.66-82.3)
Log Rank test	$X^2=0.013$; $p=0.908$	

Posmatrajući tabelu uočava se da je odnos recidiva bolesti nešto veći kod i pacijentkinja koje su imale metahrona metastaze po peritoneumu. Medijana preživljavanja bez bolesti u mesecima je veća u grupi pacijentkinja koje su imale metahronu karcinomu, ali nema značajne razlike kod posmatranja ovih grupa.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 20.



Grafik 20. Recidiviranje bolesti shodno prisustvu sinhronih ili metahronih metastaza

4.3.4. RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA OBIMOM PCI

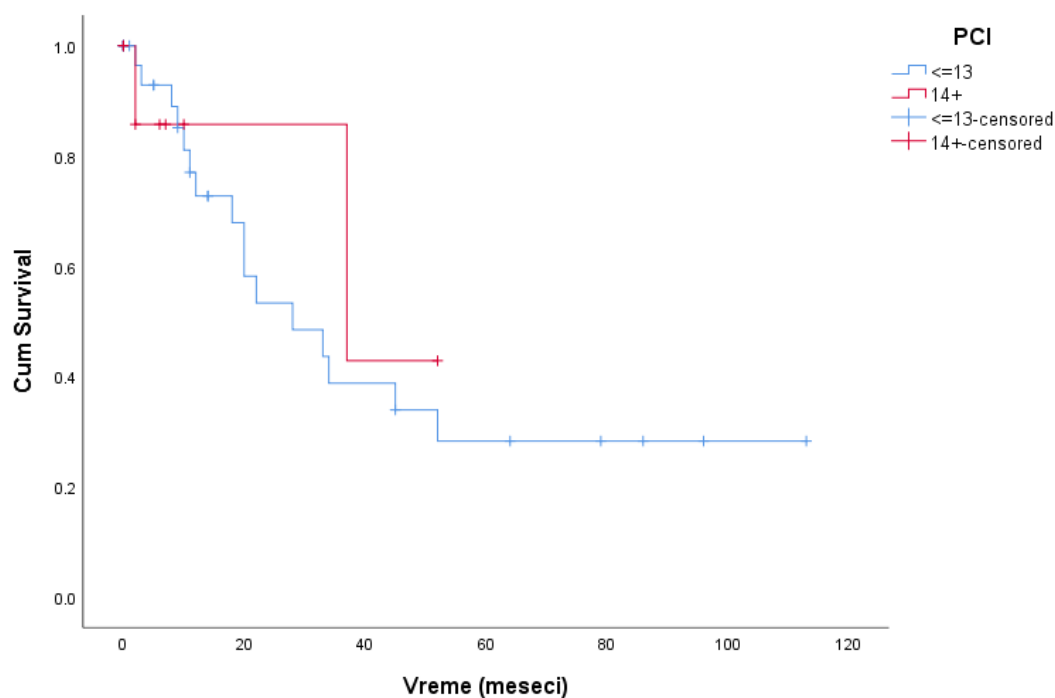
Obim PCI podeljenog u grupe (≤ 13 i $14+$) u pema recidivu je pokazan u tabeli 29.

Tabela 29. PCI u odnosu na recidiv bolesti

	PCI	
	≤ 13 (n=35)	$14+$ (n=9)
Recidiv bolesti	16 (45.7%)	2 (22.2%)
Medijana preživljavanja	28 (9.4-46.4)	37 (0.0-86.6)
Log Rank test	$X^2=0.148$; $p=0,700$	

Ako posmatramo tabelu uočavamo da je odnos t recidiva bolesti veći u grupi pacijenata sa manjim PCI. Ali ova grupa je brojčano daleko veća. Medijana za vreme do pojave recidiva je nešto veća u grupi sa većim PCI, a Log rank testiranjem ne postoji statistički značajna razlika kos posmatranih grupa.

Grafički prikaz rezultata. Grafiko 21.



Grafiko 21. PCI u odnosu na recidiv bolesti

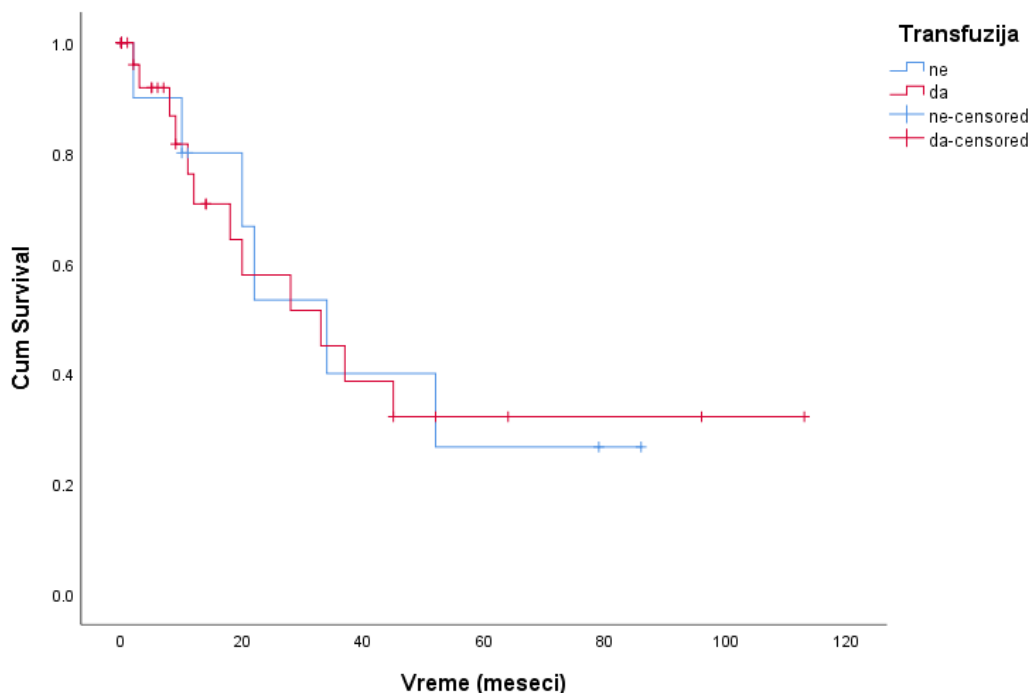
4.3.5. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA PRIMENU TRANSFUZIJE

Tabela 30. Primena transfuzije u odnosu na recidiv bolesti

	Transfuzija	
	ne	da
Recidiv bolesti	6(50%)	12(37.5%)
Mediana	34(15.9-52.0)	33(12.0-53.9)
Log Rank test	$X^2=0.001$; $p=0.979$	

Posmatrajući tabelu uočavamo da procentualno nešto više pacijentkinja koje su imale recidiv bolesti u grupi koja nije primala transfuziju. Medijane za vreme do pojave recidiva bolesti su praktično identične u obe grupe. Statističkom analizom, Log rank testiranjem ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 22.



Grafik 22. Primena transfuzije u odnosu na recidiv bolesti

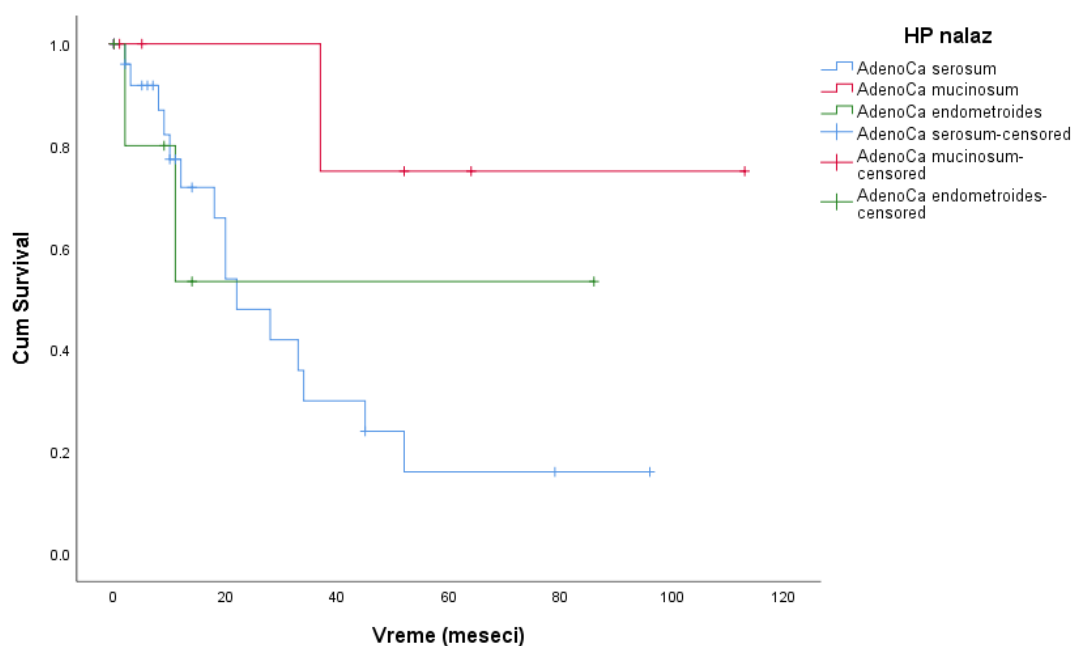
4.3.6. RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA HISTOLOŠKIM TIPOM PRIMARNOG TUMORA

Tabela 31. Histološki tip primarnog tumora u odnosu na reidiv bolesti

	HP tip tumora		
	Ser:30	Muc:8	Endome:6
Recidiv bolesti	15 (50%)	1(12.5%)	2(33.3%)
Arimetička sredina	34.8(20.7-48.9)	94.0(61.7-126.2)	49.2(11.1-87.3)
Log Rank test	$X^2=3.92$; $p=0,141$		

Posmatrajuću tabelu uočava se da je odnos recidiva bolesti najveći u grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor odgovarao AdenoCa seroznom tipu. Prosečno vreme do pojave recidiva je najveće u grupi pacijentkinja sa mucinoznim tipom karcinoma. Statističkom analizom, pokazano je da ne postoji značajna razlika kod poređenih grupa, ali s obzirom da su grupe sa mucinoznim i endometroidnim tumorima mnogo manje potreban je veći broj pacijenata i eventualne multicentrične studije kako bi se pokazala statistička značajnost.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 23.



Grafik 23. Recidiv bolesti u poređenju sa histološkim tipom primarnog tumora

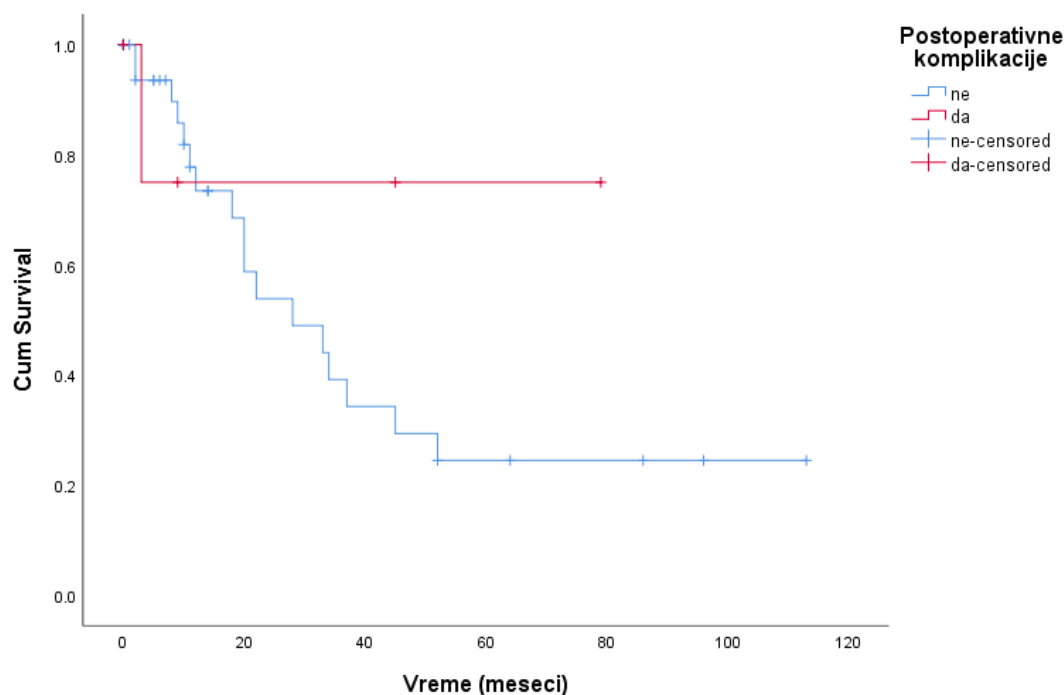
4.3.7. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

Tabela 32. Post-operativne komplikacije u odnosu na ukupno recidiv bolesti

	Postoperativne komplikacije	
	ne 39	da 5
Recidiv bolesti	17 (43.6%)	1(20%)
Prosečno vreme do pojave recidiva	44.9(27.9-61.9)	60,0 (27.7-92.2)
Log Rank test	$X^2=0,996$; $p=0,318$	

Ako posmatramo tabelu uočava se da je odnos recidiva bolesti dvostruko uvećan u grupi pacijenata koji nisu imali postoperativne komplikacije. Prosečno vreme do pojave recidiva bolesti veće je u grupi pacijenata sa postoperativnim komplikacijama. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa, ali je grupa pacijenata sa postoperativnim komplikacijama brojčano mnogo manja.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 24.



Grafik 24. Recidiviranje bolesti u shodno postoperativnim komplikacijama.

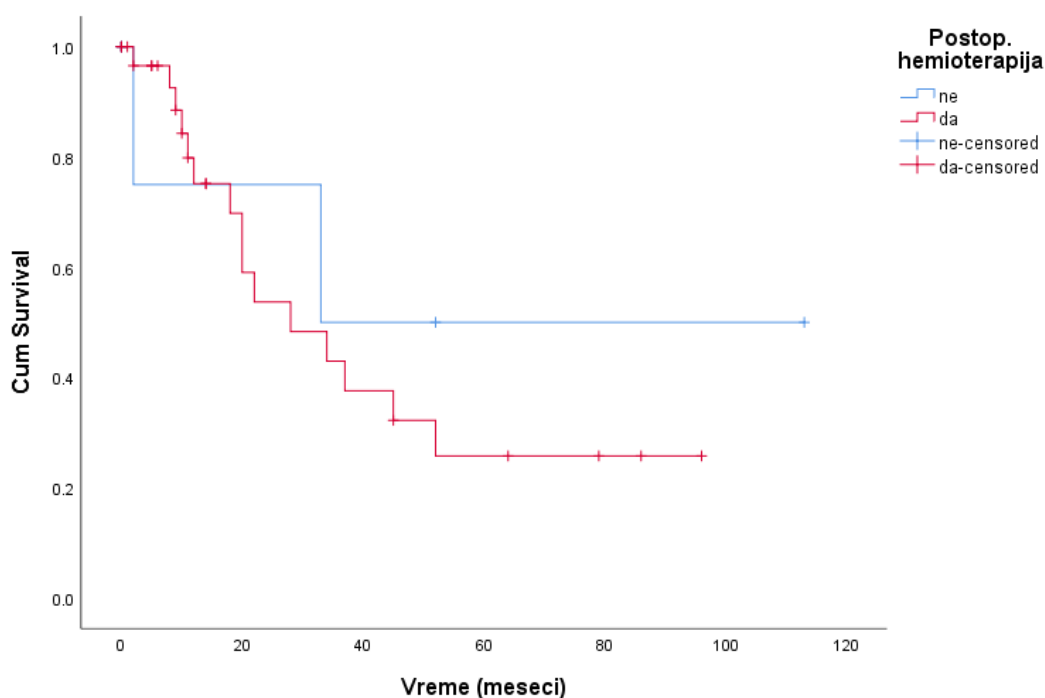
4.3.8. *RECIDIVIRANJE BOLESTI U POREĐENJU SA PRIMENOM POSTOPERATIVNE HEMIOTERAPIJE*

Tabela 33. Primena post-operativne HT u odnosu na recidiviranje bolesti

	Postoperativna HT	
	ne 8	da 33
Recidiv bolesti	2 (25%)	15(45.5%)
Prosečno vreme do pojave recidiva	65.2(17.2-113.2)	42.3(27.3-57.3)
Log Rank test	X ² =0,429; p=0,513	

Ako posmatramo tabelu uočava se da je odnos recidiva bolesti skoro dvostruko veći u grupi pacijentkinja koje su dobijale postoperativnu hemioterapiju. Prosečno vreme do pojave recidiva bolesti je veće u grupi pacijentkinja koje nisu dobijale postoperativnu hemioterapiju. Statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa prema recidiviranju bolesti.

Grafički prikaz rezultata. Grafik 25.



Grafik 25. Recidiviranje bolesti prema primeni postoperativne hemioterapije

4.3.9. *RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA ZAHVAĆENOST REGIONA PERITONEUMA KARCINOZOM*

Tabela 34. Zahvaćenost regiona peritonealnom karcinozom u odnosu recidiv bolesti.

Zahvaćenost regiona	Recidiv bolesti n (%)		Recidiv bolesti Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
centralni	8 (36.4%)	10(54.5%)	45 (8.6-81.4)	20 (3.5-36.5)	0.409
desni gornji	15 (4.9%)	3 (25%)	47.2 (9.3-29.1)	31.1(13.9-48.3)	0.763
Epigastrijum	12(42.9%)	6(37.5%)	34(11.8-56.2)	22(8.0-35.9)	0.241
Levi gornji	14(42.4%)	4(36.4%)	33(16.3-49.7)	45(10.5-79.5)	0.725
Levi središnji	15(42.9%)	3(33.3%)	33(15.5-50.5)	37	0.173
Levi donji	12(41.4%)	6(40%)	33(14.9-51.0)	28 (0.0-70.1)	0.450
Mala karlica	6(75%)	12(33.3%)	18(1.37-34.6)	37(29.5-51.2)	0.212
Desni donji	10(41.7%)	8(40%)	34(23.4-44.6)	20(8.8-31.2)	0.669
Desni središnji	11(40.7%)	7(41.2%)	34(12.6-55.4)	20(8.9-31.0)	0.465
Završni jejunum	17(40.5%)	1(50%)			
Početni ileum	17(41.5%)	1(33.3%)	50.3(32.7-67.9)	22.0(22.0-22.0)	0.745
Završni ileum	15(41.7%)	3(37.5%)	34(21.4-46.6)	22(2.3-41.7)	0.586

Med-medijana; AS-aritmetička sredina

Iz prikazane tabele se može videti da nema statističke značajnosti ni u jednom od regiona zahvaćenim karcinozom u odnosu na recidiviranje bolesti.

4.3.10. RECIDIVIRANJE BOLESTI U U POREĐENJU SA OBIMOM PERITONEALNE RESEKCIJE

Tabela 35. Obim peritonealne resekcije u odnosu na recidiviranje bolesti.

Obim peritonealne resekcije	Recidiv bolesti n (%)		Recidiv bolesti Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
DGK	12(37.5%)	6(50%)	34(22.6-45.4)	20(8.7-31.3)	0.476
DDK	12(44.4%)	6(35.3%)	33(15.7-50.3)	22(0.0-47.2)	0.797
LGK	12(37.5%)	6(50%)	33(17.0-48.9)	37(0.9-73.0)	0.352
LDK	12(40%)	6(42.9%)	34(3.8-64.2)	28(8.7-47.3)	0.317
Mala karlica	6(75%)	12(33.3%)	18(1.4-34.6)	37(29.5-44.5)	0.212

Med-medijana; AS-aritmetička sredina

Iz prikazane tabele se može videti da ne postoji statistička značajnost po obimu peritonealne resekcije u odnosu na recidiviranje bolesti.

4.3.11. RECIDIVIRANJE BOLESTI U ODNOSU NA VISCERALNE RESEKCIJE

Tabela 36. Visceralne resekcije u odnosu na recidiviranje bolesti.

Visceralne resekcije	Recidiv bolesti n (%)		Recidiv bolesti Med/AS (95% IP)		Log rank test p vrednost
	Ne	Da	Ne	Da	
Kolon	11(47.8%)	7(33.3%)	28(14.0-41.9)	45(6.5-83.5)	0.687
Tanka creva	16(44.4%)	2(25%)	33(13.0-52.9)	22(0.0-49.6)	0.976
Jetra	17(41.5%)	1(33.3)	46.9(29.3-64.7)	44.5(34.1-54.9)	0.423
Slezina	15(42.9%)	3(33.3%)	33(16.1-49.8)	37(9.3-64.7)	0.903
Uterus	8(53.3%)	10(34.5%)	20(6.5-33.5)	34(22.8-45.2)	0.096
Adnexa	7(50%)	11(36.7%)	20(0.0-41.7)	33(21.4-44.6)	0.150
Besika	16(41%)	2(40%)	28(9.6-46.4)	37(0.00-83.4)	0.810
Dijafagma	16(44.4%)	2(25%)	28(9.4-46.5)	37(9.8-64.2)	0.457
Omentum	2(28.6%)	16(43.2%)	70.2(24.2-116.2)	38.9(24.9-52.9)	0.299
Bursa omentalis	17(45.9%)	1(14.3%)	43.5(26.0-61.0)	69.7(43.5-95.8)	0.145

Med-medijana; AS-aritmetička sredina

Iz prikazane tabele se može videti da nema statističke značajnosti kod visceralnih resekcija u odnosu na recidiviranje bolesti.

4.4. ISPITRIVANJE ZNAČAJA PERITONERALNOG KANCER INDEKSA U ODNOSU NA KARAKTERISTIKE PACIJENTKINJA, BOLESTI I LEČENJA

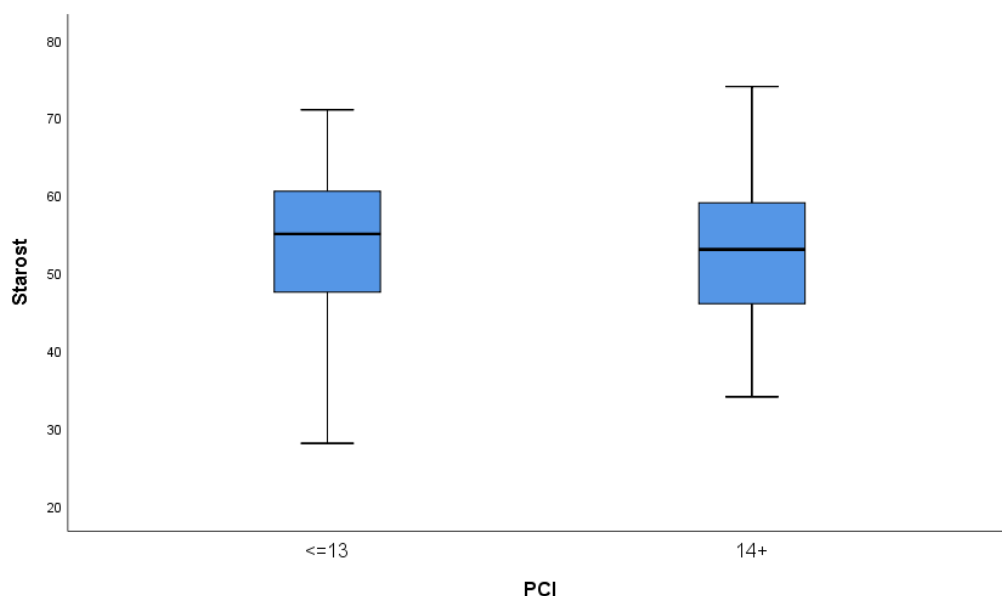
U odnosu na prvi cilj ovog istraživanja pacijentkinje su podeljene u dve grupe po obimu peritonealnog kancer indeksa – PCI i to na prvu grupu koja obuhvata sve pacijentkinje kod kojih je PCI bio ≤ 13 , a drugu grupu sve pacijentkinje kod kojih je PCI 14+. U tako podeljenim grupama prema PCI istraživano je da li i kako je obim PCI povezan sa karakteristikama pacijentkinja i bolesti.

4.4.1. PCI U ODNOSU NA STAROST

PCI u odnosu na starost je prikazan u tabeli 37

Tabela 37. PCI u odnosu na starost

PCI	N	A.S.	SD	Median	Minimum	Maximum
≤ 13	35	53.26	11.223	55.00	28	71
14+	9	52.89	12.150	53.00	34	74
Ukupno	44	53.18	11.273	54.00	28	74



Grafik 26. PCI u odnosu na starost

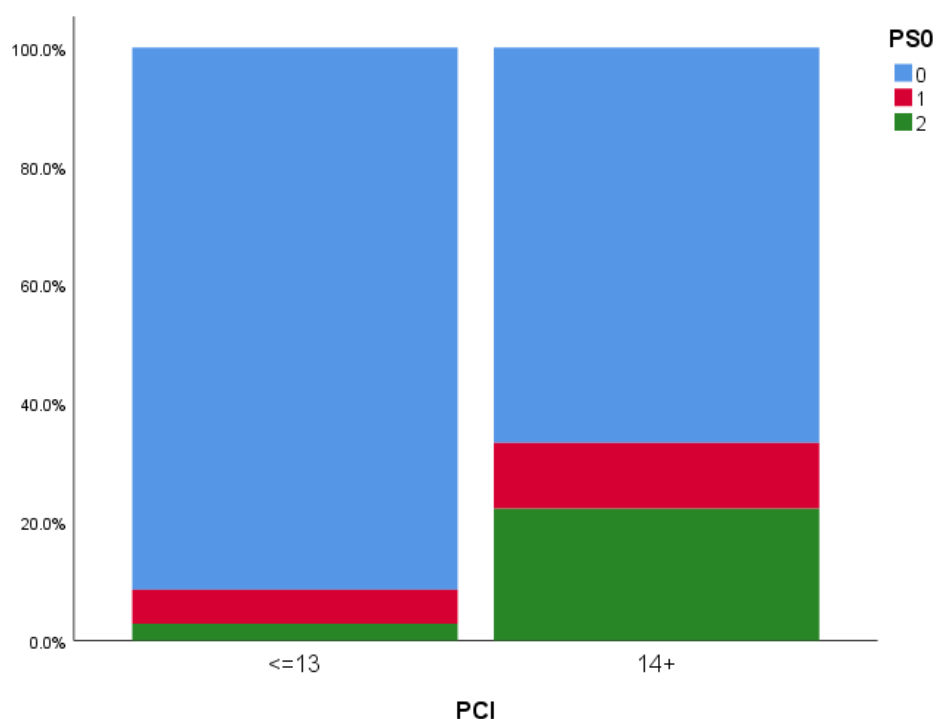
Na osnovu dobijenih rezultata iz tabele 37 i grafikona 26 vidimo da se radi o veoma sličnim prosečnim vrednostima starosti u ispitivanim grupama. Statističkom analizom utvrđeno je da ne postoji značajna razlika po starosti kod posmatranih grupa ($t=0,086$; $p=0,932$).

4.4.2. PCI U ODNOSU NA PERFORMANS STATUS

PCI u odnosu na performans status je prikazana u tabeli 38 kao i grafikonu 27.

		PS0			Ukupno	
		0	1	2		
PCI	<=13	N	32	2	1	35
		%	91.4%	5.7%	2.9%	100.0%
	14+	N	6	1	2	9
		%	66.7%	11.1%	22.2%	100.0%
Ukupno		N	38	3	3	44
		%	86.4%	6.8%	6.8%	100.0%

Tabela 38. PCI u odnosu na performans status



Grafikon 27. PCI u odnosu na performans status

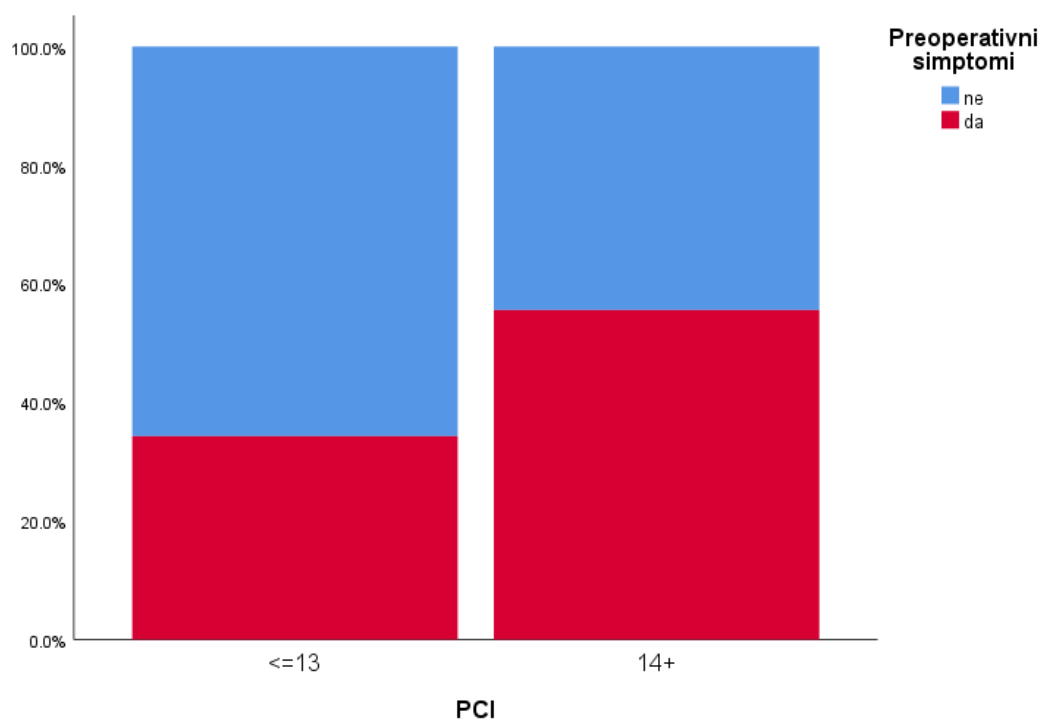
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti da su pacijentkinje sa lošijim performans statusom imale veći obim PCI. Razlika između grupa je na samoj granici konvencionalnog nivoa značajnosti, ali se mora uzeti u obzir da se ove grupe brojčano znatno razlikuju. (Mann-Whitney U test exact $p=0,050$).

4.4.3. PCI U ODNOSU NA PREOPERATIVNE SIMPTOME

PCI u odnosu na preoperativne simptome je prikazana u tabeli 39 kao i grafikonu 28

		Preoperativni simptomi			
		ne	da	Ukupno	
PCI	<=13	N	23	12	35
		%	65.7%	34.3%	100.0%
	14+	N	4	5	9
		%	44.4%	55.6%	100.0%
Ukupno		N	27	17	44
		%	61.4%	38.6%	100.0%

Tabela 39. PCI u poređenju sa preoperativnim simptomima



Grafik 28. PCI u poređenju sa preoperativnim simptomima

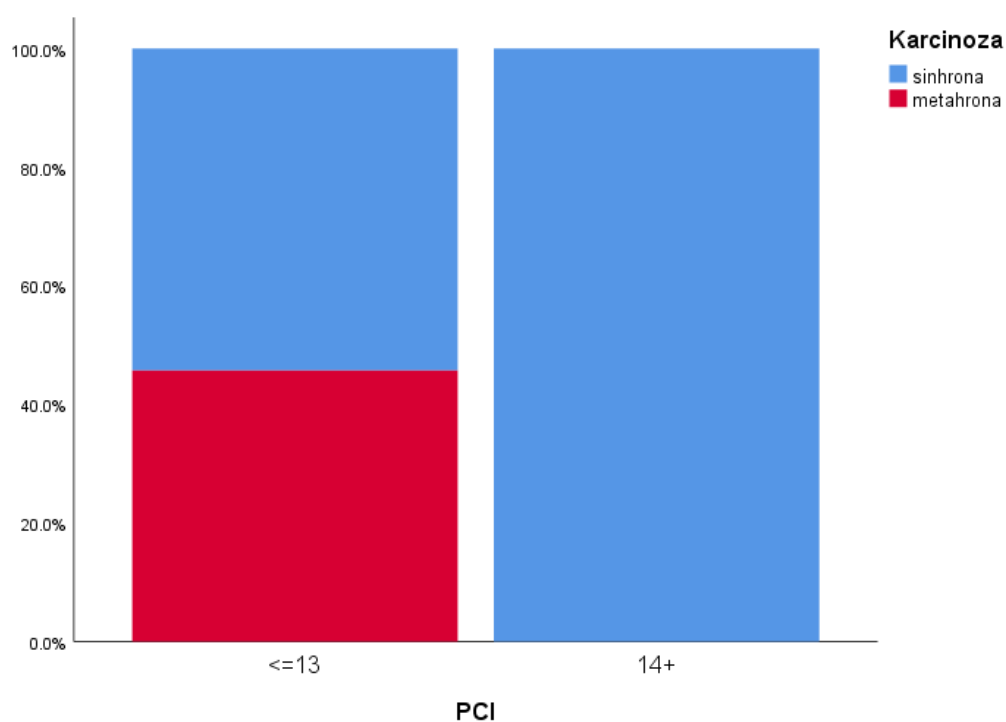
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti da su pacijentkinje sa preoperativnim simptomima imale veći obim PCI, ali ne postoji statistički značajna razlika između grupa (Fisher's Exact test $p=0.275$).

4.4.4. PCI U ODNOSU NA SINHRONU/METAHRONU KARCINOZU

PCI u odnosu na sinhronu/metahronu karcinozu je prikazana u tabeli 40 kao i grafikonu 29.

		Sinhrona/metahrona karcinoza			
			sinhrona	metahrona	Ukupno
PCI	<=13	N	19	16	35
		%	54.3%	45.7%	100.0%
	14+	N	9	0	9
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Ukupno		N	28	16	44
		%	63.6%	36.4%	100.0%

Tabela 40. PCI u odnosu na sinhronu/metahronu karcinozu



Grafik 29. PCI u odnosu na sinhronu/metahronu karcinozu

Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti da su pacijentkinje sa metahronom karcinomom imale manji obim PCI. Vidi se da postoji značajna razlika kada se uporede ove dve grupe pacijentkinja. (Fisher's Exact test $p=0.016$).

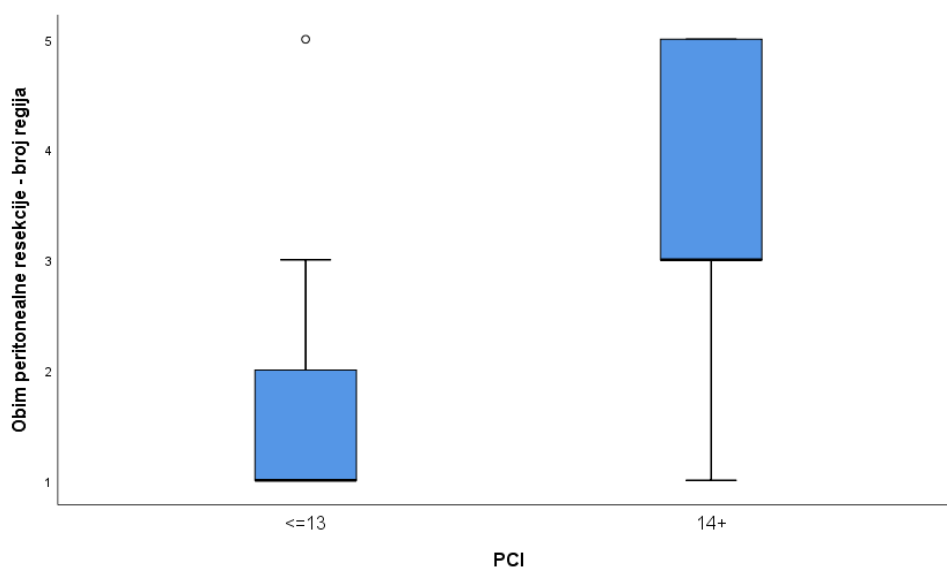
4.4.5. PCI U ODNOSU NA OBIM PERITONEALNE RESEKCIJE

PCI u u poređenju sa obimom peritonealne resekcije je prikazan u tabeli 41 i grafikonu 30.

		PCI				p vrednost*
		<=13		14+		
		N	%	N	%	
DGK	ne	28	80.0%	4	44.4%	0,087
	da	7	20.0%	5	55.6%	
DDK	ne	25	71.4%	2	22.2%	0,017
	da	10	28.6%	7	77.8%	
LGK	ne	28	80.0%	4	44.4%	0,087
	da	7	20.0%	5	55.6%	
LDK	ne	27	77.1%	3	33.3%	0,019
	da	8	22.9%	6	66.7%	
Mala karlica	ne	8	22.9%	0	0.0%	0,175
	da	27	77.1%	9	100.0%	

*Fisher's Exact test

Tabela 41. PCI u odnosu na obim peritonealne resekcije.



Grafikon 30. PCI u odnosu na obim peritonealne resekcije.

Iz priloženih rezultata se vidi postoji značajna razlika po DDK i LDK u odnosu na obim peritonealne resekcije tj da je su pacijentkinje kod kojih je ucinjena resekcija navedenih regiona imale veći obim PCI. Blizu konvencionalnog nivoa značajnosti su takođe i DGK i LGK.

4.4.6. PCI U ODNOSU NA VISCERALNE RESEKCIJE

PCI u odnosu na visceralne resekcije prikazan je u tabeli 42.

		PCI				p vrednost*
		<=13		14+		
		N	%	N	%	
Visceralne resekcije - colon	ne	21	60.0%	2	22.2%	0,064
	da	14	40.0%	7	77.8%	
Visceralne resekcije - tanka creva	ne	32	91.4%	4	44.4%	0,005
	da	3	8.6%	5	55.6%	
Visceralne resekcije - želudac	ne	35	100.0%	9	100.0%	-
	da	0	0.0%	0	0.0%	
Visceralne resekcije - jetra	ne	34	97.1%	7	77.8%	0,101
	da	1	2.9%	2	22.2%	
Visceralne resekcije - slezina	ne	29	82.9%	6	66.7%	0,360
	da	6	17.1%	3	33.3%	
Visceralne resekcije - pankreas	ne	34	97.1%	9	100.0%	1,000
	da	1	2.9%	0	0.0%	
Visceralne resekcije - uterus	ne	14	40.0%	1	11.1%	0,135
	da	21	60.0%	8	88.9%	
Visceralne resekcije - adnexa (jajnici)	ne	13	37.1%	1	11.1%	0,233
	da	22	62.9%	8	88.9%	
Visceralne resekcije - bešika	ne	34	97.1%	5	55.6%	0,004
	da	1	2.9%	4	44.4%	
Visceralne resekcije - prostata	ne	35	100.0%	9	100.0%	-
	da	0	0.0%	0	0.0%	
Visceralne resekcije - dijafragma	ne	31	88.6%	5	55.6%	0,042
	da	4	11.4%	4	44.4%	
Visceralne resekcije - omentum	ne	5	14.3%	2	22.2%	0,619
	da	30	85.7%	7	77.8%	
Visceralne resekcije - bursa omentalis	ne	33	94.3%	4	44.4%	0,002
	da	2	5.7%	5	55.6%	

*Fisher's Exact test

Tabela 42. PCI u odnosu na visceralne resekcije

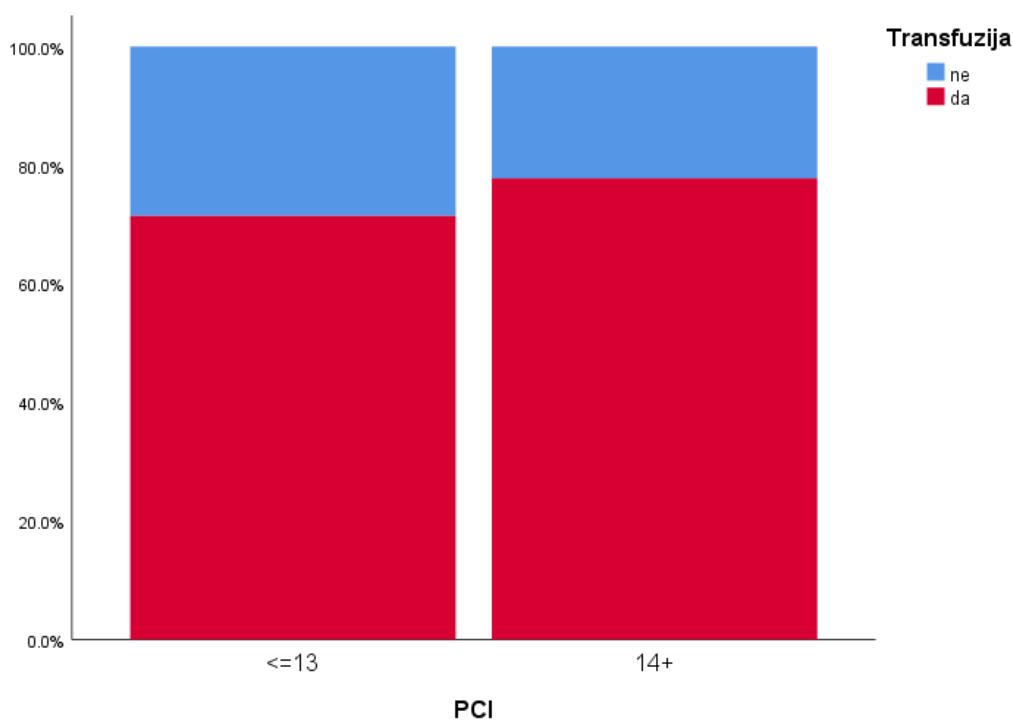
Iz priloženih rezultata vidimo da visceralne resekcije tankog creva, bešike, dijafragme i burze omentalis značajno utiču na obim peritonealne diseminacije.

4.4.7. PCI U ODNOSU NA TRANSFUZIJU

PCI u odnosu na transfuziju prikazan je u tabeli 43 i grafikonu 31.

		Transfuzija		Ukupno	
		ne	da		
PCI	<=13	N	10	25	35
		%	28.6%	71.4%	100.0%
	14+	N	2	7	9
		%	22.2%	77.8%	100.0%
Ukupno		N	12	32	44
		%	27.3%	72.7%	100.0%

Tabela 43. Pci u odnosu na transfuziju



Grafikon 31. PCI u odnosu na transfuziju

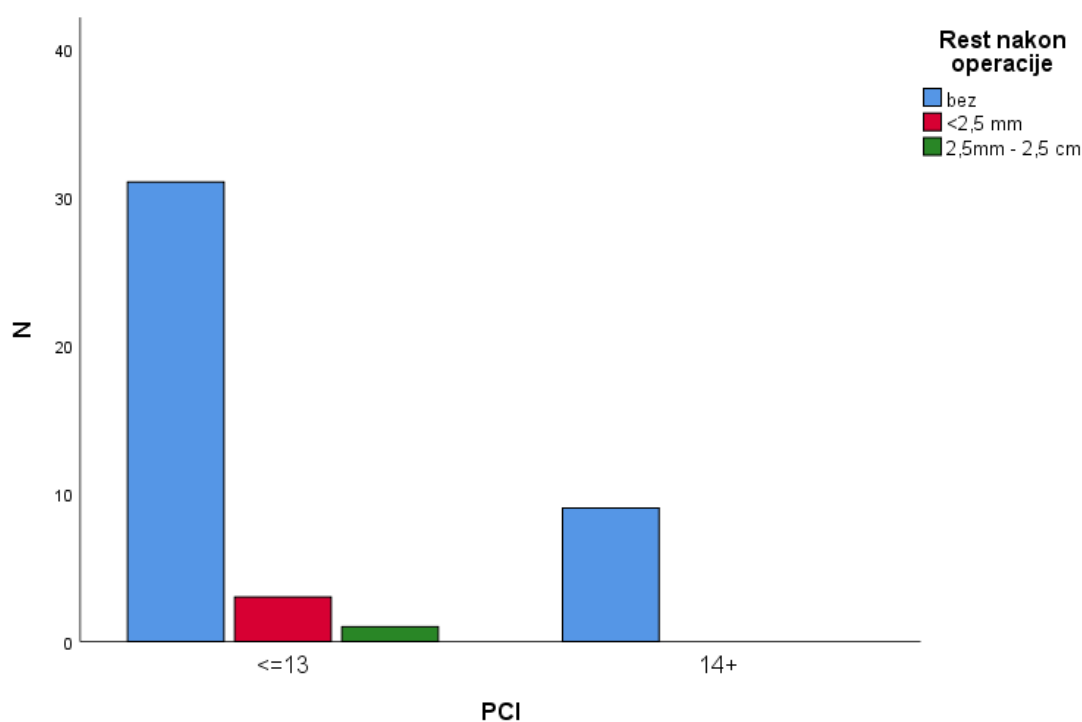
Iz priloženih rezultata vidi se da primena transfuzije statistički značajno ne utiče na obim PCI.

4.4.8. PCI U ODNOSU NA REST NAKON OPERACIJE

PCI u odnosu na rest nakon operacije prikazan je u tabeli 44 i grafikonu 32.

		Rest nakon operacije			Ukupno	
		bez	<2,5 mm	2,5mm - 2,5 cm		
PCI	<=13	N	31	3	1	35
		%	88.6%	8.6%	2.9%	100.0%
	14+	N	9	0	0	9
		%	100.0%	0.0%	0.0%	100.0%
Ukupno		N	40	3	1	44
		%	90.9%	6.8%	2.3%	100.0%

Tabela 44. PCI u odnosu na rest nakon operacije



Grafikon 32. PCI u odnosu na rest nakon operacije

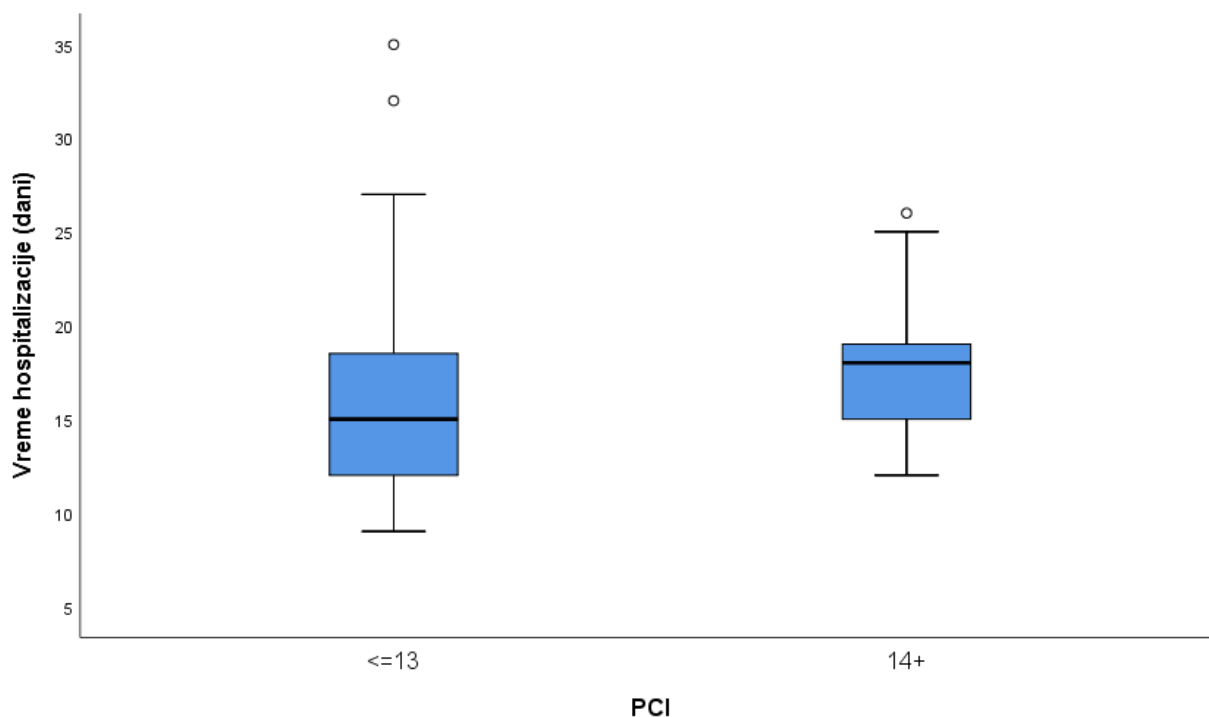
Iz priloženih rezultata se vidi da pacijenti sa većim restom imaju manji obim peritonealne diseminacije. Obzirom da postoji samo 9% pacijentkinja kod kojih je postojao rest nakon operacije potrebna je veća grupa radi definisanja tačnijih podataka.

4.4.9. PCI U ODNOSU NA VREME HOSPITALIZACIJE

PCI u odnosu na vreme hospitalizacije prikazan je u tabeli 45 i grafikonu 33.

		PCI					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Vreme hospitalizacije (dani)	<=13	35	16.4	6.1	15.0	12.0	19.0
	14+	9	18.0	4.8	18.0	15.0	19.0

Tabela 45. PCI u odnosu na vreme hospitalizacije



Grafikon 33. PCI u odnosu na vreme hospitalizacije

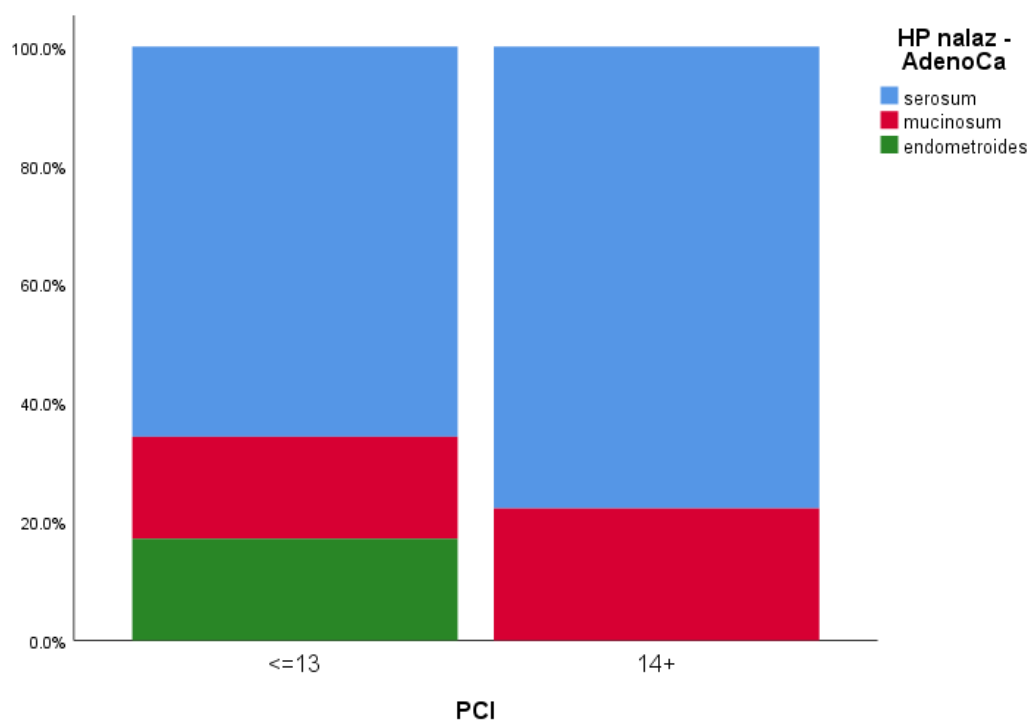
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razlike po grupama u odnosu na vreme hospitalizacije. (Fisher's Exact test $p=1.000$), (MW U test exact $p=0,256$).

4.4.10. PCI U ODNOSU NA HISTOPATOLOŠKI TIP KARCINOMA

PCI u odnosu na histopatološki tip karcinoma prikazan je u tabeli 46 i grafikonu 34.

		HP nalaz			Ukupno	
		AdenoCa serosum	AdenoCa mucinosum	AdenoCa endometroides		
PCI	<=13	N	23	6	6	35
		%	65.7%	17.1%	17.1%	100.0%
	14+	N	7	2	0	9
		%	77.8%	22.2%	0.0%	100.0%
Ukupno		N	30	8	6	44
		%	68.2%	18.2%	13.6%	100.0%

Tabela 46. PCI u odnosu na histopatološki tip karcinoma



Grafikon 34. PCI u odnosu na histopatološki tip karcinoma

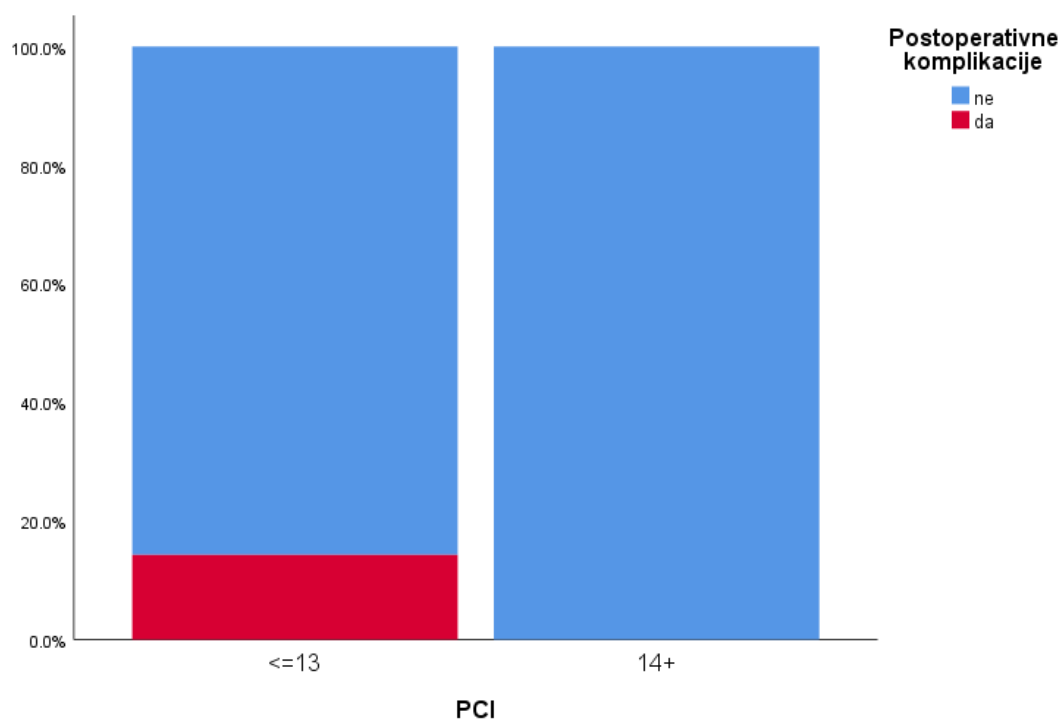
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razliku po grupama u odnosu na histološki tip karcinoma (Fisher's Exact test $p=0,537$).

4.4.11. PCI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNE KOMPLIKACIJE

PCI u odnosu na postoperativne komplikacije prikazan je u tabeli 47 i grafikonu 35.

		Postoperativne komplikacije			
		ne	da	Ukupno	
PCI	<=13	N	30	5	35
		%	85.7%	14.3%	100.0%
	14+	N	9	0	9
		%	100.0%	0.0%	100.0%
Ukupno		N	39	5	44
		%	88.6%	11.4%	100.0%

Tabela 47. PCI u odnosu na postoperativne komplikacije



Grafikon 35. PCI u odnosu na postoperativne komplikacije

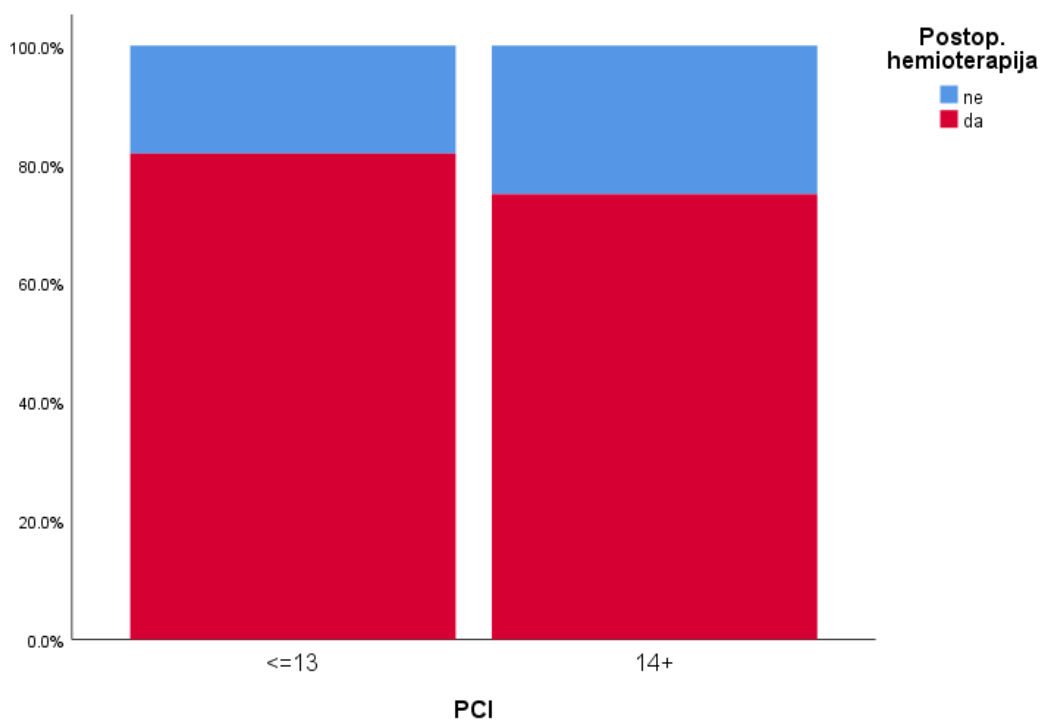
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razliku po grupama u odnosu na postoperativne komplikacije (Fisher's Exact test $p=0,566$).

4.4.12. PCI U ODNOSU NA POSTOPERATIVNU HEMIOTERAPIJU

PCI u odnosu na postoperativnu hemioterapiju prikazan je u tabeli 48 i grafikonu 36.

		Postop. hemioterapija		Ukupno	
		ne	da		
PCI	<=13	N	6	27	33
		%	18.2%	81.8%	100.0%
	14+	N	2	6	8
		%	25.0%	75.0%	100.0%
Ukupno		N	8	33	41
		%	19.5%	80.5%	100.0%

Tabela 48. PCI u odnosu na postoperativnu hemioterapiju



Grafikon 36. PCI u odnosu na postoperativnu hemioterapiju

Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razliku po grupama u odnosu na postoperativne komplikacije (Fisher's Exact test $p=0,642$).

4.4.13. PCI U ODNOSU NA VRSTU HEMIOTERAPIJE

PCI u odnosu na vrstu hemioterapije prikazan je u tabeli 49.

		PCI				p vrednost*
		<=13		14+		
		N	%	N	%	
Taxol	ne	4	14.8%	1	16.7%	1,000
	da	23	85.2%	5	83.3%	
CBDCA	ne	2	7.4%	0	0.0%	1,000
	da	25	92.6%	6	100.0%	
PAC	ne	24	88.9%	5	83.3%	1,000
	da	3	11.1%	1	16.7%	
Alkeran pronizon	ne	26	96.3%	6	100.0%	1,000
	da	1	3.7%	0	0.0%	

*Fisher's Exact test

Tabela 49. PCI u odnosu na vrstu hemioterapije

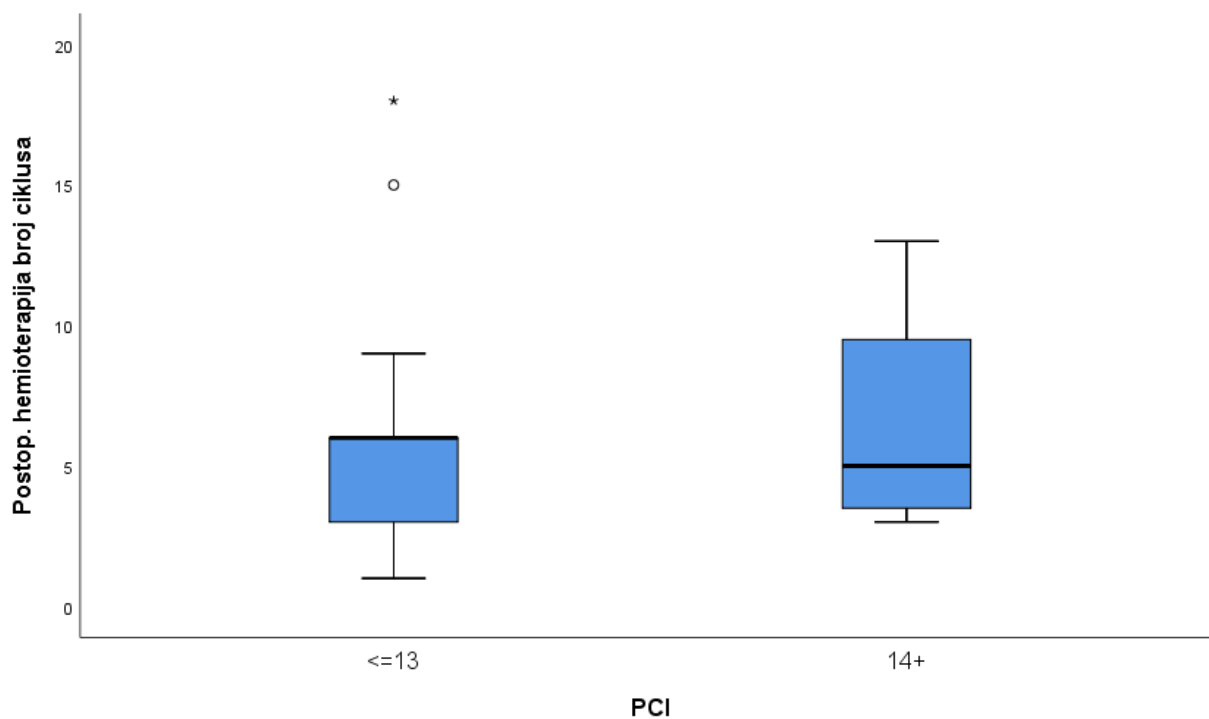
Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razliku po grupama u odnosu na vrstu hemioterapije.

4.4.14. PCI U ODNOSU NA BROJ CIKLUSA HEMIOTERAPIJE

PCI u odnosu na broj ciklusa hemioterapije prikazan je u tabeli 50 i grafikonu 37.

		PCI					
		N	A.S.	SD	Median	Perc. 25	Perc. 75
Postop. hemioterapija	<=13	22	5.7	4.1	6.0	3.0	6.0
broj ciklusa	14+	4	6.5	4.5	5.0	3.5	9.5

Tabela 50. PCI u odnosu na broj ciklusa hemioterapije



Grafikon 37. PCI u odnosu na broj ciklusa hemioterapije

Na osnovu dobijenih rezultata možemo videti nema značajne razliku po grupama u odnosu na broj ciklusa hemioterapije (MW U test exact $p=0,736$).

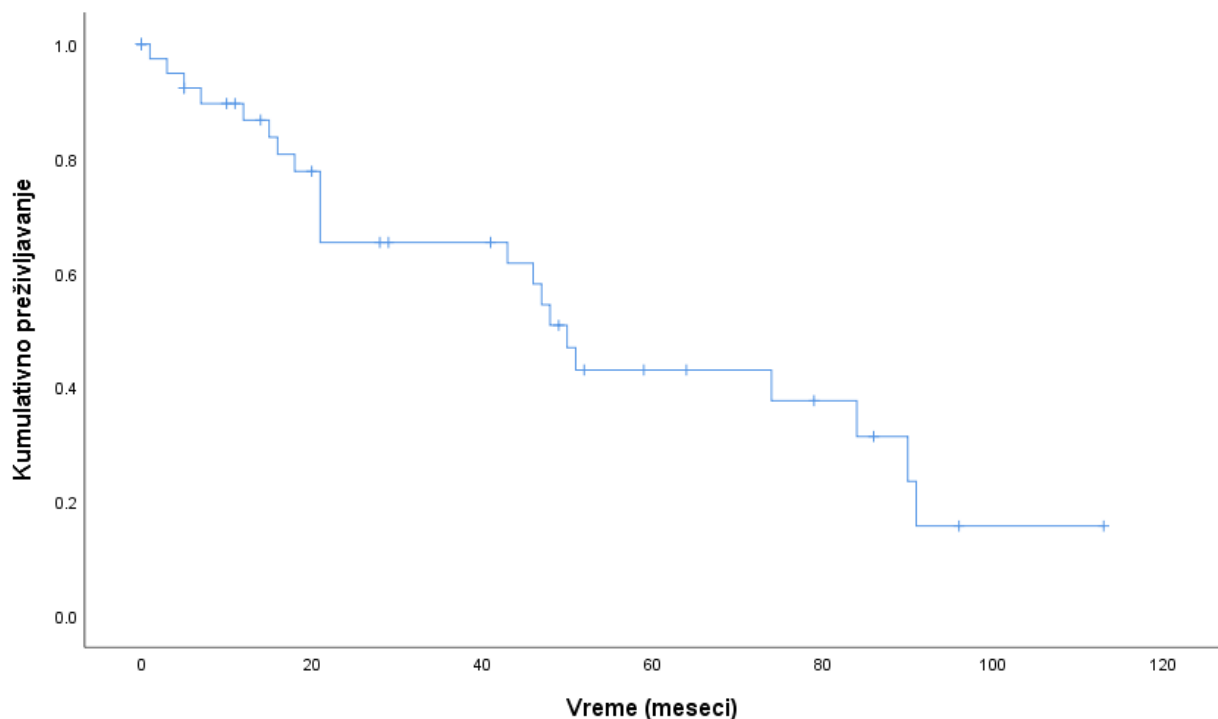
Od ukupno 44 pacijentkinje koje su bile uključene u studiju kod 22 je registrovan smrtni i ishod do kraja ove studije sto se može videti iz tabele 51. Takođe vidimo iz tabele 52 da je medijana preživljavanja 50 meseci što je takođe prikazano i na grafikonu 38.

Ukupno N	Broj događaja od interesa	Cenzurisani	
		N	%
44	22	22	50.0%

Tabela 51. Smrtni ishod kod pacijentkinja u studiji

A.S. ^a				Median			
A.S.	SE	95% CI		Med	SE	95% CI	
56.587	6.854	43.154	70.019	50.000	3.032	44.058	55.942

Tabela 52. Srednja vrednost i medijana ukupnog preživljavanja kod pacijentkinja u studiji.



Grafikon 38. Kumulativno preživljavanje.

4.4.15. PCI U ODNOSU NA SMRTNI ISHOD

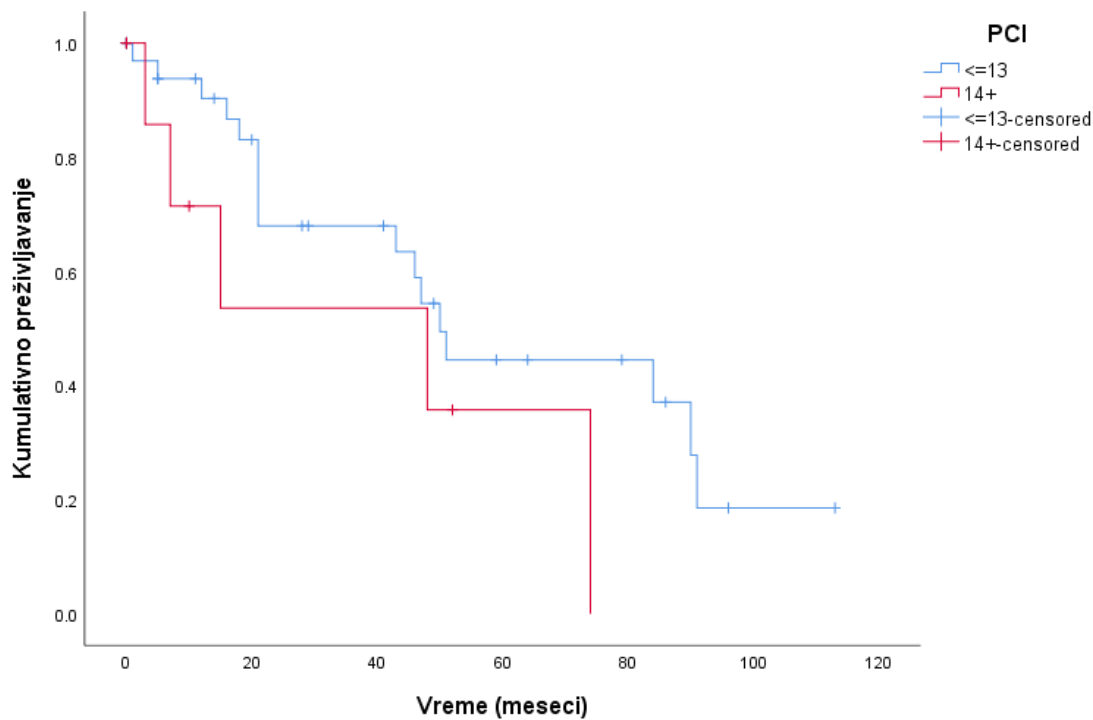
PCI u odnosu na smrtni ishod prikazan je u tabeli 53 i grafikonu 39.

PCI	Ukupno N	Broj događaja od interesa	Cenzurisani	
			N	%
<=13	35	17	18	51.4%
14+	9	5	4	44.4%
Overall	44	22	22	50.0%

PCI	A.S. ^a				Median			
	A.S.	SE	95% CI		Med	SE	95% CI	
<=13	60.098	7.665	45.074	75.122	50.000	3.548	43.045	56.955
14+	39.107	13.304	13.031	65.183	48.000	22.722	3.464	92.536
Overall	56.587	6.854	43.154	70.019	50.000	3.032	44.058	55.942

Tabela 53. PCI u odnosu na smrtni ishod

Ne postoji značajna razlika kod poređenja PCI grupa po preživljavanju ($X^2=1,979$; $p=0,159$).



Grafikon 39. PCI u odnosu na smrtni ishod

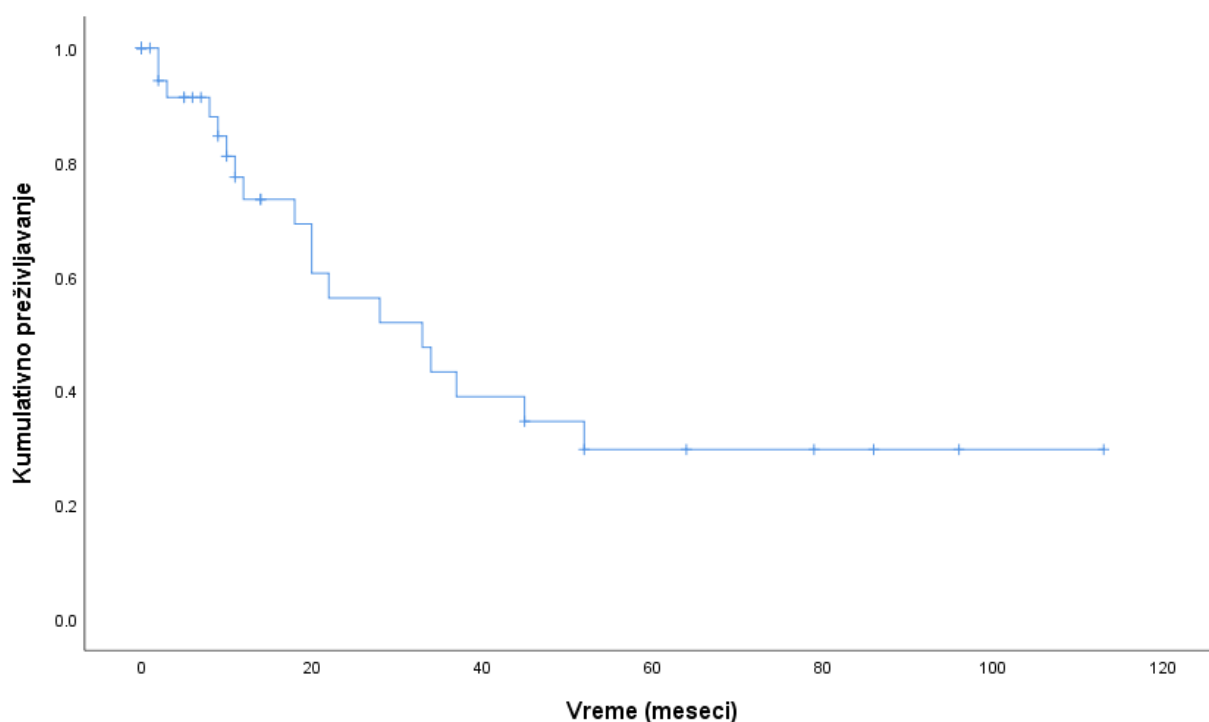
Od ukupno 44 pacijentkinje 18 je imalo recidiv bolesti, a medijana do pojave recidiva iznosila je 33 meseca što se i vidi iz tabela 54 i 55 kao i grafikona 40.

Ukupno N	Broj događaja od interesa	Cenzurisani	
		N	%
44	18	26	59.1%

Tabela 54. Recidiv bolesti kod pacijentkinja u studiji.

A.S. ^a				Median			
A.S.	SE	95% CI		Med	SE	95% CI	
49.180	8.695	32.138	66.222	33.000	9.271	14.829	51.171

Tabela 55. Medijana i srednja vrednost do pojave recidiva.



Grafikon 40. Recidiv bolesti kod pacijentkinja u studiji.

4.4.16. PCI U ODNOSU NA RECIDIV BOLESTI

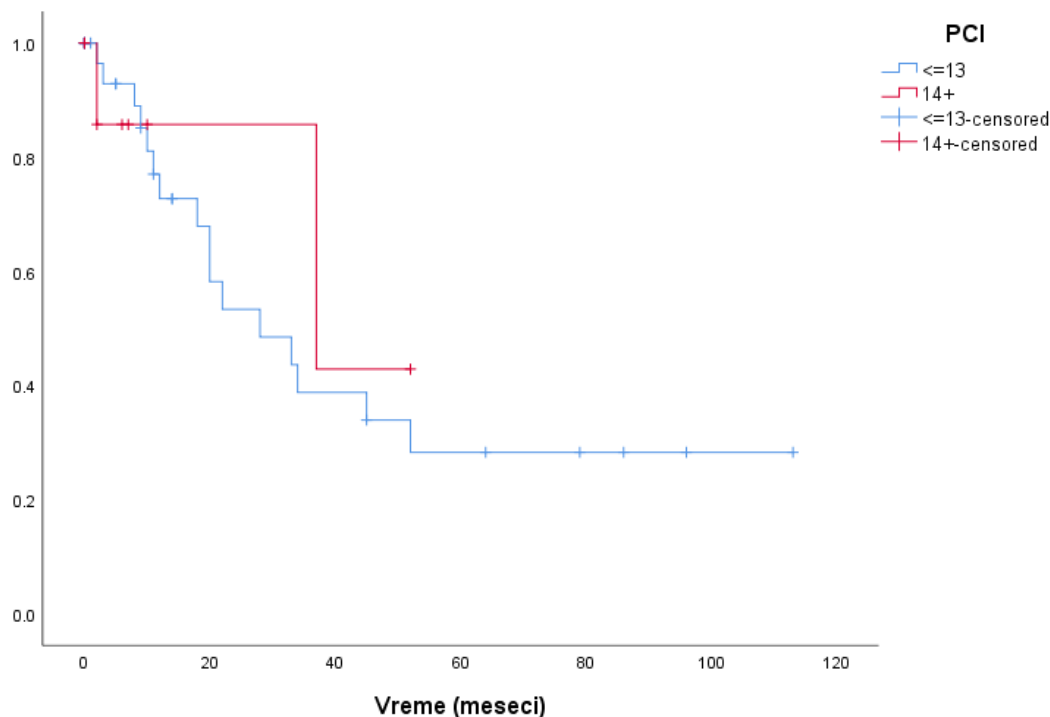
PCI u odnosu na recidiv bolesti prikazan je u tabeli 56 i grafikonu 41.

PCI	Ukupno N	Broj događaja od interesa	Cenzurisani	
			N	%
<=13	35	16	19	54.3%
14+	9	2	7	77.8%
Overall	44	18	26	59.1%

PCI	A.S. ^a				Median			
	A.S.	SE	95% CI		Med	SE	95% CI	
<=13	47.773	9.190	29.761	65.785	28.000	9.509	9.363	46.637
14+	38.429	7.229	24.260	52.598	37.000	25.331	.000	86.649
Overall	49.180	8.695	32.138	66.222	33.000	9.271	14.829	51.171

Tabela 56. PCI u odnosu na recidiv bolesti

Ne postoji značajna razlika kod poređenja PCI grupa po preživljavanju ($X^2=0,148$; $p=0,700$).



Grafikon 41. PCI u odnosu na recidiv bolesti

Iz priloženih rezultata vidi se da ne postoji značajna razlika kod poređenja PCI grupa u odnosu na preživljavanje ($X^2=0,148$; $p=0,700$).

5. DISKUSIJA

Ovarijalni karcinom sa peritonealnim metastazama se javlja kod velikog broja pacijentkinja u momentu postavljanja dijagnoze i predstavlja vodeći uzrok smrtnosti kod maligniteta kod žena.

Do pre dve decenije se pritonealna diseminacija smatrala neizlečivom te je kod pacijentkinja sprovedena samo sistemska hemioterapija uz eventualno izvođenje neke vrste palijativne hirurgije. Do sada se za standardno lečenje peritonealne diseminacije porekla ovarijalnog karcinoma smatra hirurško lečenje sa sistemskom hemioterapijom, unazad dve decenije se uveliko ispituje značaj citoreduktivne hirurgije u kombinaciji sa HIPEC procedurom. Više studija je pokazalo benefit od ove procedure u odnosu na standardnu sistemska hemioterapiju, ali se i dalje vode debate o značaju CRS i HIPEC procedure kod karcinoma jajnika[84].

Od velikog broja studija koje su pokazale benefit HIPEC i CRS većina je sa malim brojem pacijentkinja. Postojii nekoliko multicentričnih studija, ali trenutno su u fazi sprovođenja dve randomizovane studije faze III od kojih se očekuje stvaran podatak i eventualno uvođenje HIPEC i CRS kao standardnu terapiju kod karcinoma jajnika Kool i saradnici[85] kao i CHIPPI studija [86].

U meta analizi 13 studija Zhang i sradnici su pokazali značajan benefit CRS i sa dodatkom HIPEC procedure u odnosu na pacijentkinje bez HIPEC procedure. U studiji je pokazano da dodatak HIPEC procedure utiče na bolje preživljavanje tako i na preživljavanje bez znakova bolesti [87]. Takođe u meta analizi sa 9 komparativnih studija i 28 pojedinačnih koju je sproveo Huo sa saradnicima pokazano je da CRS sa HIPEC procedurom ima statistički bolje ukupno preživljavanje kao i preživljavanje bez znakova bolesti u odnosu na standardnu CRS sa postoperativnom sistemskom hemioterapijom. U ovoj meta analizi je pokazano da je medijana ukupnog preživljavanja 46 meseci [82] što je u korelaciji sa ovom sprovedenom studijom.

Kao i kod većine uspešnih procedura veoma je bitan dobar odabir i formiranje grupe pacijenata kako bi efikasnost samog lečenja ili procedure bila najveća moguća. Kako bi se postigao i formirao adekvatan izbor pacijenata i kako bi se postigli najbolji mogući efekti lečenja potrebno je formirati i ispitati moguće prognostičke faktore koji će dalje biti korišćeni za odabir pacijenata koji će se tretirati nekom novom metodom. Ovo je veoma bitno pogotovo za standardizovanje grupe pacijentkinja za CRS i HIPEC proceduru, obzirom da ova vrsta lečenja još uvek nije ustoljena kao standardni tretman pacijentkinja sa peritonealnom karcinomom ovarijalnog porekla.

Unašoj studiji je prosečna starost pacijentkinja iznosila 53 godine od kojih je najmlađa pacijentkinja imala 28, a najstarija 74 godine.

Skoro 90% pacijentkinja bilo sa odličnim performans statusom PS0 kao i da je većina pacijentkinja bila bez preoperativnih simptoma. Ovo ukazuje na dobar odabir pacijenata kod kojih se ne očekuje značajno uznapredovala bolest.

U ovoj studiji koja je sprovedena na 44 pacijentkinje medijana preživljavanja je iznosila 50 meseci što je u korelaciji sa drugim studijama koje su se bavile istom tematikom [82][88][89][90]

Medijana do pojave recidiva bolesti u ovoj studiji iznosila je 33 meseca. U studijama koje su takodje ispitivala period do pojave recidiva bolesti rezultati su neusaglašeni. U studiji Caseres sa saradnicima medijana do pojave bolesti iznosila je 48 meseci [18] dok Safra i Delotte dobili rezultat od 15 meseci [91][92].

U ovoj studiji su ispitivani postavljeni ciljevi koji bi pomogli u daljem boljem odabiru pacijentkinja koje će imati najveći benefit od ove kombinovane procedure.

Peritonealni kancer indeks PCI ima veliku ulogu u planiranju izvođenja same operativne procedure CRS. Tentes i saradnici kao i Gasimli i saradnici su pokazali da PCI predstavlja značajan prognostički faktor u preživljavanju i može biti koristan za identifikovanje podgrupa za lečenje [93][88].

U studiji od 80 pacijentkinja Lluca i saradnici su takođe pokazali da PCI ima značaj u odnosu na preživljavanje pacijentkinja sa ovarijalnim karcinomom i dobili optimalnu granicu PCI od 15 gde počinju značajne razlike u preživljavanju [89]. Alaa i saradnici su na grupi od 96 pacijentkinja definisali granicu za PCI 13 kada počinje značajno lošije preživljavanje i smatraju PCI kao faktor koji može uticati na planirne hirurgije, ali ne i kao prognostički faktor preživljavanja [94].

Pavlov i saradnici su u svojoj studiji pokazali da je preživljavanje značajno lošije kod pacijentkinja sa PCI preko 20 [95]. Munoz Casares i saradnici su u svojoj studiji granicu za PCI postavili 10[96]

Što se tiče prvog cilja ovoj studiji pacijentkinje su podeljene u dve grupe po obimu PCI. Prva grupa je podeljena na PCI do 14, a druga 14 i više. Shodno navedenim studijama granica od 14 uzeta je kao neka srednja vrednost, a koja kao takva nije ispitivana u prethodnim studijama. Takođe u našoj grupi pacijentkinja PCI od 20 i preko je bročano jako mali te smatramo da je granica od 14 najpodobnija za ispitivanje. Kada analiziramo ove dve grupe vidi se da je procenat smrtnog ishoda veći kod pacijenata sa većim PCI, ali se vidi da je ova grupa bročano daleko manja. Takođe, vidimo da je medijana preživljavanja nešto veća u grupi pacijentkinja sa nižim PCI, a testiranjem je pokazano da nema značajne razlike između posmatranih grupa. Ako analiziramo uticaj PCI kada se podeli u dve grupe (do 14 i 14 i više) Cox regresionom analizom, utvrđeno je da nema statistički značajnog uticaja na preživljavanje, ali ako analiziramo PCI kao numeričku varijablu, utvrđeno je da postoji statistički značajan uticaj PCI na preživljavanje. Naime za svaku jedinicu PCI više, šansa da pacijentkinja ne preživi se povećava 1.099 puta. Iz svega ovoga se može utvrditi da obim PCI sam po sebi definitivno predstavlja značajan prognostički faktor. Pacijentkinje koje su imale PCI veći od 14 gledajući brojeve stvarno imaju veću smrtnost i lošije preživljavanje iako statistički nema značaja, verovatno zbog velike rezlike broja pacijentkinja po grupama, ali da bi se formirala jasna granica tj. koja bi bila gornja granica PCI kada se ne bi trebala sprovesti CRS potrebno je sprovesti istraživanje na većem broju pacijentkinja.

Iz priloženih rezultata se takođe primećuje da nema razlike u odnosu na period do pojave recidiva kod ispitivanih grupa.

Takođe je ispitivana povezanost opštih karakteristika pacijentkinja, karakteristika bolesti i lečenja u odnosu na obim peritonealne diseminacije. Iz priloženih rezultata vidi se da godine starosti ne utiču na obim peritonealne diseminacije.

Kod pacijentkinja koje su inicijalno bile lošijeg performans statusa postoji značajna povezanost sa obimom peritonealne diseminacije. Ovo nam ukazuje da su pacijentkinje inicijalno lošijeg opšteg stanja imale i veći obim peritonealne diseminacije. U rezultatima se vidi da nema značajne povezanosti preoperativnih simptoma i obima peritonealne diseminacije.

U grupi pacijentkinja sa sinhronom i metahronom karcinomom pokazano je da su pacijentkinje sa metahronom karcinomom imale manji obim peritonealne diseminacije i ovde postoji statistički značajna razlika. Ovo može ići u prilog tome da su pacijentkinje nakon inicijalne operacije redovno praćene dijagnostičkim metodama te je bolest konstatovana u ranijem stadijumu.

Kod obima peritonealne resekcije takođe postoji značajna povezanost resekovanih delova peritoneuma sa obimom peritonealne diseminacije i to po DDK i LDK, a blizu konvencionalnog nivoa za DGK i LGK.

Kod visceralnih resekcija takođe postoji značajna povezanost resekovanih organa u odnosu na obim peritonealne diseminacije i to kod resekcije tankih creva, bešike, dijafragme i burse omentalis. Blizu konvencionalnog nivoa značajnosti je razlika kod resekcije kolona.

Što se tiče postoperativnih komplikacija kao i postoperativne hemioterapije nije pokazan statistički značaj u odnosu na obim peritonealne diseminacije. U istraživanju Lluca i saradnika pokazano je da zahvatanje dijafragme utiče na obim peritonealne diseminacije [97]. Faktori koji utiču na obim peritonealne diseminaciju su u studijama skromno uispitivani te se očekuje pomak na ovom polju.

Što se tiče drugog cilja ove studije iz analize mozemo da zaključimo da podtipovi karcinoma jajnika koji su bili prisutni u ovoj studiji (serozni, mucinozni i endometroidni) ne utiču na obim peritonealne diseminacije. U rezervi moramo uzeti podatak da se ove grupe brojčano bitno razlikuju, pa je potrebno sprovesti ovu analizu na većem broju pacijentkinja.

U studijama gde su ispitivani retki tipovi ovarijalnog karcinoma pokazano je da mucinozni tip u početnom stadijumu bolesti ima bolju prognozu u odnosu na serozni dok u uznapredovalim stadijumima ima lošiju prognozu [98][99].

Davis i saradnici su pokazali da kod endometroidnih tumora nema značaja u preživljavanju u poređenju sa seroznim tipom [100].

Što se ukupnog preživljavanja tiče u odnosu na podtipove karcinoma u ovoj studiji pokazano je da je broj umrlih najmanji kada je primarni tumor odgovarao mucinoznom tipu. Medijana preživljavanja je najveća u istoj grupi pacijentkinja i iznosi 74 u poređenju sa seroznim, 48 i endometroidnim 21. Statističkom analizom, pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa po preživljavanju, ali s obzirom da su grupe sa mucinoznim i endometroidnim tumorima mnogo manje potreban je veći broj pacijentkinja kako bi eventualno ovi rezultati bili statistički značajni. Tentes je u svojoj studiji takođe pokazao da podtipovi karcinoma jajnika ne utiču na preživljavanje [88].

Kod preživljavanja bez bolesti vidi se da je procenat recidiva bolesti najveći u grupi pacijenata kod kojih je primarni tumor odgovarao AdenoCa seroznom tipu. Prosečno vreme do pojave recidiva je najveće u grupi pacijentkinja sa mucinoznim tipom karcinoma. Statističkom analizom, pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa shodno recidivu bolesti, ali svakako je neophodna veća grupa pacijentkinja za dobijanje sigurnijih rezultata.

U ovoj studiji je takođe ispitivana povezanost zahvaćenosti abdominalnih regiona karcinomom sa ukupnim preživljavanjem.

Rosendahl i saradnici su u svojoj studiji na 507 pacijentkinja kod kojih je sprovedena CRS i HIPEC procedura zaključili da zahvaćenost regiona od 9-12 što podrazumeva kompletna tanka creva predstavlja lošiji prognostički faktor u odnosu na ostale regione peritoneuma [101].

Iz naših rezultata vidi se da su značajni prediktori levi središnji region, levi gornji i desni donji region. Ako analiziramo procenat smrtnog ishoda, vidimo da je on najveći kod početnog ileuma, desnog donjeg i središnjeg i levog donjeg (svi su više od 60%) regiona. Analizirajući medijane/aritmetičke sredine preživljavanja, vidimo da je preživljavanje najmanje kod zahvaćenosti početnog ileuma i završnog ileuma, ali velika razlika u preživljavanju je i kod levog gornjeg regiona, maloj karlici, desnom donjem regionu. Koks regresionom analizom utvrđeno je da je najveći količnik šansi za smrtni ishod kod levog središnjeg regiona, levog gornjeg regiona, desnog donjeg i središnjeg regiona.

Zahvaćenost regiona karcinomom u ovoj studiji nije pokazalo statistički značaj u vezi preživljavanja bez bolesti, ali se iz rezultata može zaključiti da je najveći procenat recidiva kod pacijentkinja kod kojih je mala karlica bila zahvaćena karcinomom, a najkraće vreme do progresije bolesti je prisutno kod zahvaćenosti desne donje i desne središnje regije kao i početnog i završnog ileuma i iznosila je do 22 meseca.

Kod obima peritonealne resekcije analizirajući dobijene rezultate utvrđeno je da je jedini prediktor koji bi na većem uzorku mogao biti od značajna LDK. Kada se analizira procenat smrtnog ishoda, evidentno je da je on najveći kod LDK-a. Takođe, najveća razlika u prosečnom preživljavanju kod onih koji imaju resekciju u navedenom regionu je najveća. Koksovom regresionom analizom utvrđeno je da je najveći količnik šansi takođe u ovom regionu, odnosno više od dva puta je veća šansa da ne preživi u koliko je zahvaćen LDK u odnosu na one pacijente kod kojih nije zahvaćen LDK

Analizom rezultata visceralnih resekcija utvrđeno je da je jedini statistički značajna prediktor smrtnog ishoda visceralna resekcija omentuma, a blizu konvencionalnog nivoa značajnosti su još i kolon i tanka creva. Naime, najveći procenat smrtnog ishoda je kod pacijenata koji imaju visceralnu resekciju bešike, kolona, tankog creva, dijafragme.

Analizirajući medijane/aritmetičke sredine preživljavanja u odnosu na resekciju određenog organa, utvrđeno je da je velika razlika kod zahvaćenosti tankog creva (ovde je preživljavanje i najmanje), slezine, dijafragme i omentuma. Koks regresionom analizom je utvrđeno da je najveća šansa za smrtnim ishodom ako je u pitanju omentum, kao i kolon i tanka creva.

U studiji Rosendahl sa saradnicima pokazao je da prisustvo karcinoze po tankim crevima i hepatoduodenalnom ligamentu utiče na značajno lošije preživljavanje [101].

Bjorg i saradnici takođe smatraju da obimna karcinoma tankih creva utiče na lošije preživljavanje [102].

Rezultati postojećih studija kao i naše studije su u saglasnosti što se tiče obima peritonealne resekcije kao i viscerálnih resekcija.

Ako se osvrnemo na rest bolesti nakon CRS i HIPEC možemo videti da je samo 9% pacijentkinja imalo rest. Iz naših rezultata vidimo da su pacijentkinje koje su imale rest bolesti imale manji obim peritonealne diseminacije. U studiji Di Giorgio i saradnika pokazano je da rest bolesti značajno utiče na obim peritonealne diseminacije i preživljavanje što nije u korelaciji sa našim podacima, ali obzirom da je grupa pacijentkinja sa restom brožčano jako mala ove rezultate trebamo uzet sa rezervom [103].

Kod većine pacijentkinja je ordinirana transfuzija što je i za očekivati kod ovako opsežnih hirurških intervencija. Tabrizian i saradnici su u svojoj studiji pokazali da povećan gubitak krvi i transfuzije prilikom CRS i HIPEC značajno utiču na preživljavanje [104].

Ako analiziramo naše rezultate možemo videti da je procenat umrlih više nego dvostruko veći u grupi pacijentkinja koje su primale transfuziju. Srednja vrednost preživljavanja je skoro duplo veća u grupi pacijentkinja koje nisu primale transfuziju. Statističkom analizom, Log rank testom pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa u preživljavanju. Takođe je statističkom analizom, Log rank testiranjem pokazano ne postoji značajna razlika kod ispitivanih grupa shodno recidivu bolesti. Ovo ne govori u prilog tome da transfuzija lošije utiče na preživljavanje, već da su pacijentkinje koje su dobijale transfuziju verovatno imale obimniju bolest, a samim tim i veći hiruršku intervenciju.

Dalje ako ispitujemo opšte karakteristike pacijentkinja kao što su godine starosti vidimo da nema statističke značajnosti u preživljavanju kao i preživljavanju bez znakova bolesti shodno godinama starosti što je u saglasnosti sa ostalim studijama koje su ispitivale ove faktore [88].

Kod pacijentkinja koje su imale preoperativne simptome postoji značajno veći procenat smrtnog ishoda dok je medijana preživljavanja znatno veća u grupi bez preoperativnih simptoma i to 90 prema 21. Ova razlika je na samoj granici statističke značajnosti.

Ovo nam ukazuje da su verovatno pacijentkinje sa preoperativnim simptomima imale uznapredovaliju bolest što je i povezano sa većom smrtnošću kao i sa kraćim vremenom preživljavanja.

Kod vremena do pojave recidiva vidi se da je procenat recidiva bolesti veći u grupi pacijenata koji nisu imali preoperativne simptome. Takođe je pokazano da je preživljavanje bez bolesti duže u grupi pacijentkinja koje su imale preoperativne simptome, ali nema statistički značajne razlike u poređenju ove dve grupe. Moguće je da bi ovi rezultati bili drugačiji na većoj grupi pacijentkinja

Kod poređenja preživljavanja u grupama pacijentkinja kod sinhrona i metahrona karcinoze vidi se da je procenat smrtnog ishoda za oko 10% veći u grupi pacijentkinja koje su imale metahrona metastaze po peritoneumu. Medijane preživljavanja u mesecima su približne u obe grupe pacijentkinja i pokazano da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa shodno preživljavanju što je u korelaciji sa velikom studijom [96].

Kod preživljavanja bez bolesti uočava se da je ukupan broj recidiva bolesti nešto izražniji kod pacijentkinja koje su imale metahrona metastaze po peritoneumu. Medijana preživljavanja bez bolesti u mesecima je veća u grupi pacijentkinja koje su imale metahronu karcinomu, ali ne postoji značajna razlika u poređenju ovih grupa.

Kod pacijentkinja sa i bez postoperativnim komplikacijama uočava se da je broj umrlih skoro dvostruko povećan kod pacijentkinja koje su imale postoperativne komplikacije. Medijana preživljavanja je takođe manja u grupi pacijenata sa postoperativnim komplikacijama. Statističkom analizom, Log rank testom pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa po preživljavanju, ali je grupa pacijentkinja sa postoperativnim komplikacijama brojčano mnogo manja.

U našoj studiji od 44 pacijentkinje samo je 5 imalo postoperativne komplikacije i uglavnom lakšeg stepena. Kod jedne pacijentkinje došlo je do popuštanja crevne anastomoze, a kod jedne do znakova peritonitisa te je sprovedena reintervencija kod obe pacijentkinje.

U studiji Munos Ceseres dobija se značajna razlika u preživljavanju kod pacijentkinja koje su imale postoperativne komplikacije gr. III [96].

U našoj studiji većina pacijentkinja je primila postoperativnu hemioterapiju mada pri poređenju ove dve grupe nije uočena značajna razlika preživljavanju iako je u studijama pokazano da pacijentkinje kod kojih je sprovedena postoperativna HT imaju bolje preživljavanje.

Kod preživljavanja bez bolesti se vidi da je procenat recidiva bolesti skoro dvostruko veći u grupi pacijentkinja koje su dobijale postoperativnu hemioterapiju. Prosečno vreme do pojave recidiva bolesti je veće u grupi pacijentkinja koje nisu dobijale postoperativnu hemioterapiju. Statističkom analizom, Log rank testom pokazano je da ne postoji značajna razlika kod posmatranih grupa shodno recidiviranju bolesti, što iz naše studije ukazuje na upitan benefit postoperativne HT nakon HIPEC.

6. ZAKLJUČCI:

Obzirom da CRS sa HIPEC procedurom još uvek ne predstavlja standardnu terapiju za lečenje ovarijalne karcinoze iako je veliki broj radova pokazao benefit još uvek isčekujemo završetak veliki randomizovanih studija faze 3 kako bi se donela odluka o ovom tretmanu. Svaki, pa i minimalni napredak u pokazivanju benefita ove terapije je bitan faktor u velikom sistemu. Ispitivanjem velikog broja prognostičkih faktora koji mogu ukazati na prognozu bolesti što se preživljavanja tiče kao i na momente koji mogu ukazati na mogući obim hirurške intervencije te je moguće i preoperativno doneti odluku da će određena grupa pacijentkinja možda imati veći benefit od neoadjuvantne hemioterapije nego da se ulazi o opsežne operacije, akog će benefit biti mali.

U ovoj studiji smo ispitali veliki broj faktora koji utiču na kako na preživljavanje tako i na planiranje radikalnog operativnog lečenja koji će u budućnosti možda biti od značaja za planiranje ove vrlo kompleksne procedure.

- Peritonealni kancer index (PCI) se može smatrati jednim od najznačajnijih faktora prognoze. Sa povećanjem PCI za jednu jedinicu povećava se šansa za smrtni ishod za skoro 10%
- Histološki podtipovi karcinoma ne utiču na obim peritonealne diseminacije, ali mogu uticati na preživljavanje
- Resekcija DDK i LDK značajno utiče na obim peritonealne diseminacije
- Visecrealne resekcije i zahvaćenost tankih creva, bešike, dijafragme i burse omentalis ukazuju na značajno veći obim peritonealne diseminacije
- Zahvaćenost levog središnjeg regiona značajno utiče na ukupno preživljavanje, a moguće je da utiču levi gornji i desni donji region.
- Najveći procenat smrtnog ishoda javio se kod pacijentkinja kod kojih je zahvaćen početni ileuma, desni donji i središnji i levi donji.
- Najveći procenat umrlih pacijentkinja je zabeležen kada je urađena resekcija omentuma, bešike, kolona, tankog creva ili dijafragme.
- Pacijentkinje sa inicijalno lošijim opštim stanje imale su već obim peritonealne diseminacije što je uticalo i na preživljavanje
- Kod pacijentkinja kod kojih je bila prisutna metahrona karcinoza imale su veći obim peritonealne diseminacije u odnosu na pacijentkinje sa sinhronom karcinozom
- Sinhrona i metahrona karcinoza ne utiču na preživljavanje
- Postoperativne komplikacije kod pacijentkinja najverovatnije utiču na preživljavanje
- Sprovođenje postoperativne hemioterapije nakon CRS i HIPEC nema uticaja na ukupno preživljavanje.

Kombinacija procedura citoreduktivne hirurgije i zagrejane intraperitonealne terapije polako, ali sigurno postaje jedna od glavnih opcija za lečenje peritonealne karcinoze porekla karcinoma jajnika. S obzirom na obim ovih intervencija potreban je iskusan tim koji će kompletno ispratiti ovakve pacijente.

Moguće je da će rezultati ove studije, kao i rezultati mnogobrojnih studija pomoći u usvajanju ove kombinovane procedure kao standardni vid lečenja za ovu vrstu patologije.

7. LITERATURA:

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014;64: 9–29. doi:10.3322/caac.21208
2. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, Trimble EL, Montz FJ. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2002;20: 1248–1259. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1248
3. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med*. 2004;351: 2519–2529. doi:10.1056/NEJMra041842
4. Bast RCJ, Hennessy B, Mills GB. The biology of ovarian cancer: new opportunities for translation. *Nat Rev Cancer*. 2009;9: 415–428. doi:10.1038/nrc2644
5. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JLJ. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159: 1094–1098. doi:10.1016/0002-9378(88)90420-6
6. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol*. 2009;112: 265–274. doi:10.1016/j.ygyno.2008.08.033
7. Bertelsen K, Jakobsen A, Strøyer J, Nielsen K, Sandberg E, Andersen JE, et al. A prospective randomized comparison of 6 and 12 cycles of cyclophosphamide, adriamycin, and cisplatin in advanced epithelial ovarian cancer: a Danish Ovarian Study Group trial (DACOVA). *Gynecol Oncol*. 1993;49: 30–36. doi:10.1006/gyno.1993.1081
8. Zang RY, Zhang ZY, Li ZT, Chen J, Tang MQ, Liu Q, et al. Effect of cytoreductive surgery on survival of patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2000;75: 24–30. doi:10.1002/1096-9098(200009)75:1<24::aid-jso5>3.0.co;2-1
9. Hennessy BT, Coleman RL, Markman M. Ovarian cancer. *Lancet (London, England)*. 2009;374: 1371–1382. doi:10.1016/S0140-6736(09)61338-6
10. van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, ten Bokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998;34: 148–154. doi:10.1016/s0959-8049(97)00370-5
11. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol*. 2006;7: 69–76. doi:10.1016/S1470-2045(05)70539-8
12. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder J-M, Mansvelt B, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 2010;28: 63–68. doi:10.1200/JCO.2009.23.9285
13. Glehen O, Gilly FN, Boutitie F, Bereder JM, Quenet F, Sideris L, et al. Toward curative treatment of peritoneal carcinomatosis from nonovarian origin by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy: a multi-institutional study of 1,290 patients. *Cancer*. 2010;116: 5608–5618. doi:10.1002/cncr.25356
14. Gonzalez Bayon L, Steiner MA, Vasquez Jimenez W, Asencio JM, Alvarez de Sierra P, Atahualpa Arenas F, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial ovarian carcinoma: upfront therapy, at first recurrence, or later? *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2013;39: 1109–1115. doi:10.1016/j.ejso.2013.06.022

15. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol.* 2011;122: 215–220. doi:10.1016/j.ygyno.2011.05.004
16. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2006;94: 316–324. doi:10.1002/jso.20597
17. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG, et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004;94: 325–332. doi:10.1016/j.ygyno.2004.05.044
18. Muñoz-Casares FC, Rufián S, Rubio MJ, Díaz CJ, Díaz R, Casado A, et al. The role of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent ovarian cancer. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2009;11: 753–759. doi:10.1007/s12094-009-0438-3
19. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol.* 2015;22: 1570–1575. doi:10.1245/s10434-014-4157-9
20. Moore KL DA. Clinically orientated anatomy. 4th ed. In: Kelly PJ, editor. 4th ed. Baltimore: Lippincott William and Wilkins; 1999. pp. 209–17.
21. Yoo E, Kim JH, Kim M-J, Yu J-S, Chung J-J, Yoo H-S, et al. Greater and lesser omenta: normal anatomy and pathologic processes. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2007;27: 707–720. doi:10.1148/rg.273065085
22. Patel RR, Planche K. Applied peritoneal anatomy. *Clin Radiol.* 2013;68: 509–520. doi:10.1016/j.crad.2012.06.135
23. DeMeo JH, Fulcher AS, Austin RFJ. Anatomic CT demonstration of the peritoneal spaces, ligaments, and mesenteries: normal and pathologic processes. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 1995;15: 755–770. doi:10.1148/radiographics.15.4.7569127
24. Naora H, Montell DJ. Ovarian cancer metastasis: integrating insights from disparate model organisms. *Nat Rev Cancer.* 2005;5: 355–366. doi:10.1038/nrc1611
25. Lengyel E. Ovarian cancer development and metastasis. *Am J Pathol.* 2010;177: 1053–1064. doi:10.2353/ajpath.2010.100105
26. Meyers MA, Oliphant M, Berne AS, Feldberg MA. The peritoneal ligaments and mesenteries: pathways of intraabdominal spread of disease. *Radiology.* 1987;163: 593–604. doi:10.1148/radiology.163.3.3575702
27. Coakley F V, Hricak H. Imaging of peritoneal and mesenteric disease: key concepts for the clinical radiologist. *Clin Radiol.* 1999;54: 563–574. doi:10.1016/s0009-9260(99)90018-1
28. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev.* 2003;22: 465–472. doi:10.1023/a:1023791229361
29. Tan DSP, Agarwal R, Kaye SB. Mechanisms of transcoelomic metastasis in ovarian cancer. *Lancet Oncol.* 2006;7: 925–934. doi:10.1016/S1470-2045(06)70939-1
30. Kraft A, Weindel K, Ochs A, Marth C, Zmija J, Schumacher P, et al. Vascular endothelial growth factor in the sera and effusions of patients with malignant and nonmalignant disease. *Cancer.* 1999;85: 178–187.
31. Xu L, Yoneda J, Herrera C, Wood J, Killion JJ, Fidler IJ. Inhibition of malignant

- ascites and growth of human ovarian carcinoma by oral administration of a potent inhibitor of the vascular endothelial growth factor receptor tyrosine kinases. *Int J Oncol*. 2000;16: 445–454. doi:10.3892/ijo.16.3.445
32. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology*. 1988;8: 1104–1109. doi:10.1002/hep.1840080521
 33. Feki A, Berardi P, Bellingan G, Major A, Krause K-H, Petignat P, et al. Dissemination of intraperitoneal ovarian cancer: Discussion of mechanisms and demonstration of lymphatic spreading in ovarian cancer model. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2009;72: 1–9. doi:10.1016/j.critrevonc.2008.12.003
 34. Bansal S, Kaur K, Bansal AK. Diagnosing ascitic etiology on a biochemical basis. *Hepatogastroenterology*. 1998;45: 1673–1677.
 35. Lancaster JM, Dressman HK, Whitaker RS, Havrilesky L, Gray J, Marks JR, et al. Gene expression patterns that characterize advanced stage serous ovarian cancers. *J Soc Gynecol Investig*. 2004;11: 51–59. doi:10.1016/j.jsg.2003.07.004
 36. Kenny HA, Krausz T, Yamada SD, Lengyel E. Use of a novel 3D culture model to elucidate the role of mesothelial cells, fibroblasts and extra-cellular matrices on adhesion and invasion of ovarian cancer cells to the omentum. *Int J cancer*. 2007;121: 1463–1472. doi:10.1002/ijc.22874
 37. Daya D, McCaughey WT. Pathology of the peritoneum: a review of selected topics. *Semin Diagn Pathol*. 1991;8: 277–289.
 38. Kenny HA, Kaur S, Coussens LM, Lengyel E. The initial steps of ovarian cancer cell metastasis are mediated by MMP-2 cleavage of vitronectin and fibronectin. *J Clin Invest*. 2008;118: 1367–1379. doi:10.1172/JCI33775
 39. Kenny HA, Dogan S, Zillhardt M, K Mitra A, Yamada SD, Krausz T, et al. Organotypic models of metastasis: A three-dimensional culture mimicking the human peritoneum and omentum for the study of the early steps of ovarian cancer metastasis. *Cancer Treat Res*. 2009;149: 335–351. doi:10.1007/978-0-387-98094-2_16
 40. Witz CA, Montoya-Rodriguez IA, Cho S, Centonze VE, Bonewald LF, Schenken RS. Composition of the extracellular matrix of the peritoneum. *J Soc Gynecol Investig*. 2001;8: 299–304. doi:10.1016/s1071-5576(01)00122-8
 41. Egeblad M, Werb Z. New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat Rev Cancer*. 2002;2: 161–174. doi:10.1038/nrc745
 42. Belotti D, Paganoni P, Manenti L, Garofalo A, Marchini S, Taraboletti G, et al. Matrix metalloproteinases (MMP9 and MMP2) induce the release of vascular endothelial growth factor (VEGF) by ovarian carcinoma cells: implications for ascites formation. *Cancer Res*. 2003;63: 5224–5229.
 43. Kenny HA, Chiang C-Y, White EA, Schryver EM, Habis M, Romero IL, et al. Mesothelial cells promote early ovarian cancer metastasis through fibronectin secretion. *J Clin Invest*. 2014;124: 4614–4628. doi:10.1172/JCI74778
 44. Sundfeldt K, Piontkewitz Y, Ivarsson K, Nilsson O, Hellberg P, Brännström M, et al. E-cadherin expression in human epithelial ovarian cancer and normal ovary. *Int J cancer*. 1997;74: 275–280. doi:10.1002/(sici)1097-0215(19970620)74:3<275::aid-ijc7>3.0.co;2-w
 45. Sundfeldt K. Cell-cell adhesion in the normal ovary and ovarian tumors of epithelial origin; an exception to the rule. *Mol Cell Endocrinol*. 2003;202: 89–96. doi:10.1016/s0303-7207(03)00068-6
 46. Imai T, Horiuchi A, Shiozawa T, Osada R, Kikuchi N, Ohira S, et al. Elevated expression of E-cadherin and alpha-, beta-, and gamma-catenins in metastatic lesions compared with primary epithelial ovarian carcinomas. *Hum Pathol*. 2004;35: 1469–1476. doi:10.1016/j.humpath.2004.09.014

47. Swartz MA, Iida N, Roberts EW, Sangaletti S, Wong MH, Yull FE, et al. Tumor microenvironment complexity: emerging roles in cancer therapy. *Cancer research*. 2012. pp. 2473–2480. doi:10.1158/0008-5472.CAN-12-0122
48. Fang X, Schummer M, Mao M, Yu S, Tabassam FH, Swaby R, et al. Lysophosphatidic acid is a bioactive mediator in ovarian cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2002;1582: 257–264. doi:10.1016/s1388-1981(02)00179-8
49. Fishman DA, Liu Y, Ellerbroek SM, Stack MS. Lysophosphatidic acid promotes matrix metalloproteinase (MMP) activation and MMP-dependent invasion in ovarian cancer cells. *Cancer Res*. 2001;61: 3194–3199.
50. Pustilnik TB, Estrella V, Wiener JR, Mao M, Eder A, Watt MA, et al. Lysophosphatidic acid induces urokinase secretion by ovarian cancer cells. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 1999;5: 3704–3710.
51. Bian D, Su S, Mahanivong C, Cheng RK, Han Q, Pan ZK, et al. Lysophosphatidic Acid Stimulates Ovarian Cancer Cell Migration via a Ras-MEK Kinase 1 Pathway. *Cancer Res*. 2004;64: 4209–4217. doi:10.1158/0008-5472.CAN-04-0060
52. Balkwill F. Cancer and the chemokine network. *Nat Rev Cancer*. 2004;4: 540–550. doi:10.1038/nrc1388
53. Strobel T, Swanson L, Cannistra SA. In vivo inhibition of CD44 limits intra-abdominal spread of a human ovarian cancer xenograft in nude mice: a novel role for CD44 in the process of peritoneal implantation. *Cancer Res*. 1997;57: 1228–1232.
54. Casey RC, Skubitz AP. CD44 and beta1 integrins mediate ovarian carcinoma cell migration toward extracellular matrix proteins. *Clin Exp Metastasis*. 2000;18: 67–75. doi:10.1023/a:1026519016213
55. Stadlmann S, Amberger A, Pollheimer J, Gastl G, Offner FA, Margreiter R, et al. Ovarian carcinoma cells and IL-1beta-activated human peritoneal mesothelial cells are possible sources of vascular endothelial growth factor in inflammatory and malignant peritoneal effusions. *Gynecol Oncol*. 2005;97: 784–789. doi:10.1016/j.ygyno.2005.02.017
56. Freedman RS, Deavers M, Liu J, Wang E. Peritoneal inflammation - A microenvironment for Epithelial Ovarian Cancer (EOC). *J Transl Med*. 2004;2: 23. doi:10.1186/1479-5876-2-23
57. Nishida N, Yano H, Komai K, Nishida T, Kamura T, Kojiro M. Vascular endothelial growth factor C and vascular endothelial growth factor receptor 2 are related closely to the prognosis of patients with ovarian carcinoma. *Cancer*. 2004;101: 1364–1374. doi:10.1002/cncr.20449
58. Bellingan GJ, Caldwell H, Howie SE, Dransfield I, Haslett C. In vivo fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation: inflammatory macrophages do not die locally, but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol*. 1996;157: 2577–2585.
59. Beelen RH, Fluitsma DM, Hoefsmit EC. The cellular composition of omentum milky spots and the ultrastructure of milky spot macrophages and reticulum cells. *J Reticuloendothel Soc*. 1980;28: 585–599.
60. Shimotsuma M, Shields JW, Simpson-Morgan MW, Sakuyama A, Shirasu M, Hagiwara A, et al. Morpho-physiological function and role of omental milky spots as omentum-associated lymphoid tissue (OALT) in the peritoneal cavity. *Lymphology*. 1993;26: 90–101.
61. JV M. *Tumors of the female pelvic organs*. New York; 1936.
62. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary. A report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol*. 1968;100: 790–805. doi:10.1016/s0002-9378(15)33580-8

63. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AFJ. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep.* 1979;63: 235–240.
64. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40: 256–260.
65. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir.* 1988;373: 189–196. doi:10.1007/BF01274232
66. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221: 29–42. doi:10.1097/00000658-199501000-00004
67. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82: 359–374. doi:10.1007/978-1-4613-1247-5_23
68. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12: 703–27, xiii. doi:10.1016/s1055-3207(03)00048-6
69. Elias D, Blot F, El Otmany A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer.* 2001;92: 71–76. doi:10.1002/1097-0142(20010701)92:1<71::aid-cnrc1293>3.0.co;2-9
70. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J.* 2009;15: 216–224. doi:10.1097/PPO.0b013e3181a58d95
71. Trimble EL, Christian MC. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecologic oncology.* United States; 2006. pp. 3–4. doi:10.1016/j.ygyno.2005.12.006
72. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12: 689–701. doi:10.1016/s1055-3207(03)00029-2
73. Mohamed F, Sugarbaker PH. Carrier solutions for intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12: 813–824. doi:10.1016/s1055-3207(03)00039-5
74. Manzanedo I, Pereira F, Serrano Á, Pérez-Viejo E, Martínez-Torres B, Carrión L, et al. The use of cisplatin plus doxorubicin or paclitaxel in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for stage IIIC or IV epithelial ovarian cancer: a comparative study. *Clin Transl Oncol Off Publ Fed Spanish Oncol Soc Natl Cancer Inst Mex.* 2019;21: 1357–1363. doi:10.1007/s12094-019-02065-3
75. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1: 142–148. doi:10.1586/14737140.1.1.142
76. Howell SB, Pfeifle CL, Wung WE, Olshen RA, Lucas WE, Yon JL, et al. Intraperitoneal cisplatin with systemic thiosulfate protection. *Ann Intern Med.* 1982;97: 845–851. doi:10.7326/0003-4819-97-6-845
77. Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier A-S, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98: 253–257. doi:10.1002/jso.21057
78. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135: 1637–1645. doi:10.1007/s00432-009-0667-4
79. Cascales Campos P, Gil J, Parrilla P. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with primary and recurrent advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2014;40: 970–975. doi:10.1016/j.ejso.2013.08.013
80. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, Sonoda Y, Abu-Rustum NR, Levine DA, et al.

- Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114: 26–31.
doi:10.1016/j.ygyno.2009.03.018
81. Deraco M, Virzì S, Iusco DR, Puccio F, Macrì A, Famulari C, et al. Secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent epithelial ovarian cancer: a multi-institutional study. *BJOG.* 2012;119: 800–809.
doi:10.1111/j.1471-0528.2011.03207.x
 82. Huo YR, Richards A, Liauw W, Morris DL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) and cytoreductive surgery (CRS) in ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2015;41: 1578–1589. doi:10.1016/j.ejso.2015.08.172
 83. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378: 230–240. doi:10.1056/NEJMoa1708618
 84. Wang Y, Ren F, Chen P, Liu S, Song Z, Ma X. Effects of CytoReductive surgery plus hyperthermic IntraPEritoneal chemotherapy (HIPEC) versus CytoReductive surgery for ovarian cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2019;45: 301–309.
doi:10.1016/j.ejso.2018.10.528
 85. Koole S, van Stein R, Sikorska K, Barton D, Perrin L, Brennan D, et al. Primary cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for FIGO stage III epithelial ovarian cancer: OVHIPEC-2, a phase III randomized clinical trial. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc.* 2020;30: 888–892. doi:10.1136/ijgc-2020-001231
 86. FN. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer (CHIPPI) (CHIPPI). 2019.
 87. Zhang G, Zhu Y, Liu C, Chao G, Cui R, Zhang Z. The prognosis impact of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) plus cytoreductive surgery (CRS) in advanced ovarian cancer: the meta-analysis. *J Ovarian Res.* 2019;12: 33.
doi:10.1186/s13048-019-0509-1
 88. Tentes A-AK, Tripsiannis G, Markakidis SK, Karanikiotis CN, Tzegas G, Georgiadis G, et al. Peritoneal cancer index: a prognostic indicator of survival in advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2003;29: 69–73. doi:10.1053/ejso.2002.1380
 89. Lluca A, Escrig J. Prognostic value of peritoneal cancer index in primary advanced ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2018;44: 163–169. doi:10.1016/j.ejso.2017.11.003
 90. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, Classe JM, Msika S, Lorimier G, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol.* 2013;39: 1435–1443. doi:10.1016/j.ejso.2013.09.030
 91. Safra T, Grisaru D, Inbar M, Abu-Abeid S, Dayan D, Matceyevsky D, et al. Cytoreduction surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in recurrent ovarian cancer improves progression-free survival, especially in BRCA-positive patients- a case-control study. *J Surg Oncol.* 2014;110: 661–665.
doi:10.1002/jso.23688
 92. Delotte J, Arias T, Guerin O, Boulahssass R, Bereder I, Bongain A, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of recurrent ovarian cancer in elderly women. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2015;94: 435–439.

- doi:10.1111/aogs.12577
93. Gasimli K, Braicu EI, Richter R, Chekerov R, Sehouli J. Prognostic and Predictive Value of the Peritoneal Cancer Index in Primary Advanced Epithelial Ovarian Cancer Patients After Complete Cytoreductive Surgery: Study of Tumor Bank Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2015;22: 2729–2737. doi:10.1245/s10434-014-4329-7
 94. Elzarkaa AA, Shaalan W, Elemam D, Mansour H, Melis M, Malik E, et al. Peritoneal cancer index as a predictor of survival in advanced stage serous epithelial ovarian cancer: a prospective study. *J Gynecol Oncol*. 2018;29: e47. doi:10.3802/jgo.2018.29.e47
 95. Pavlov MJ, Ceranic MS, Latincic SM, Sabljak P V, Kecmanovic DM, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for the treatment of advanced epithelial and recurrent ovarian carcinoma: a single center experience. *Int J Hyperth Off J Eur Soc Hyperthermic Oncol North Am Hyperth Gr*. 2018;34: 564–569. doi:10.1080/02656736.2017.1371341
 96. Muñoz-Casares FC, Medina-Fernández FJ, Arjona-Sánchez Á, Casado-Adam Á, Sánchez-Hidalgo JM, Rubio MJ, et al. Peritonectomy procedures and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: Long-term outcomes and perspectives from a high-volume center. *Eur J Surg Oncol J Eur Soc Surg Oncol Br Assoc Surg Oncol*. 2016;42: 224–233. doi:10.1016/j.ejso.2015.11.006
 97. Lluca A, Serra A, Herraiz JL, Rivadulla I, Gomez-Quiles L, Gilabert-Estelles J, et al. Peritoneal carcinomatosis index as a predictor of diaphragmatic involvement in stage III and IV ovarian cancer. *Onco Targets Ther*. 2018;11: 2771–2777. doi:10.2147/OTT.S147559
 98. Schiavone MB, Herzog TJ, Lewin SN, Deutsch I, Sun X, Burke WM, et al. Natural history and outcome of mucinous carcinoma of the ovary. *Am J Obstet Gynecol*. 2011;205: 480.e1–8. doi:10.1016/j.ajog.2011.06.049
 99. Bamias A, Psaltopoulou T, Sotiropoulou M, Haidopoulos D, Lianos E, Bournakis E, et al. Mucinous but not clear cell histology is associated with inferior survival in patients with advanced stage ovarian carcinoma treated with platinum-paclitaxel chemotherapy. *Cancer*. 2010;116: 1462–1468. doi:10.1002/cncr.24915
 100. Davis M, Rauh-Hain JA, Andrade C, Boruta DM 2nd, Schorge JO, Horowitz NS, et al. Comparison of clinical outcomes of patients with clear cell and endometrioid ovarian cancer associated with endometriosis to papillary serous carcinoma of the ovary. *Gynecol Oncol*. 2014;132: 760–766. doi:10.1016/j.ygyno.2014.01.012
 101. Rosendahl M, Harter P, Bjørn SF, Høgdall C. Specific Regions, Rather than the Entire Peritoneal Carcinosis Index, are Predictive of Complete Resection and Survival in Advanced Epithelial Ovarian Cancer. *Int J Gynecol cancer Off J Int Gynecol Cancer Soc*. 2018;28: 316–322. doi:10.1097/IGC.0000000000001173
 102. Jónsdóttir B, Lomnytska M, Poromaa IS, Silins I, Ståhlberg K. The Peritoneal Cancer Index is a Strong Predictor of Incomplete Cytoreductive Surgery in Ovarian Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2020. doi:10.1245/s10434-020-08649-6
 103. Di Giorgio A, De Iaco P, De Simone M, Garofalo A, Scambia G, Pinna AD, et al. Cytoreduction (Peritonectomy Procedures) Combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Advanced Ovarian Cancer: Retrospective Italian Multicenter Observational Study of 511 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24: 914–922. doi:10.1245/s10434-016-5686-1
 104. Tabrizian P, Shrager B, Jibara G, Yang M-J, Romanoff A, Hiottis S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: outcomes from a single tertiary institution. *J Gastrointest Surg Off J Soc Surg Aliment Tract*. 2014;18: 1024–1031. doi:10.1007/s11605-014-2477-5

8. BIOGRAFIJA

Dr Milan Kocić rođen je 15. X 1982. godine u Beogradu. Zaposlen je kao specijalista opšte hirurgije na službi hirurgije Instituta za onkologiju i radiologiju Srbije sa fokusom na polja karcinoma dojke, štitaste žlezde, melanoma kao i citoreduktivne hirurgije. Na Institutu za onkologiju i radiologiju Srbije od 2008. godine, a stalno je zaposlen od 2010. godine. Osnovnu školu i XIII beogradsku gimnaziju završio je u Beogradu.

Medicinski fakultet na Univerzitetu u Beogradu upisao je 2001. godine i diplomirao 2008. godine. Specijalizaciju iz Opšte hirurgije započeo je 2012. godine na Medicinskom fakultetu u Beogradu i uspešno položio specijalistički ispit iz opšte hirurgije 29.7.2017. godine.

Član je Hirurške i Kancerološke sekcije Srpskog lekarskog društva.

Učestvovao na trening usavršavanju sprovođenja citoreduktivne hirurgije i intraperitonealne zagrejane hemioterapije (HIPEC) i izolovane perfuzije (ILP) u bolnici Borgo Trento u Veroni kao i Nacionalnom kancer institutu u Milanu aprila 2016. godine. Učestvovao je kao saradnik-istraživač u kliničkoj studiji ispitivanja tkivnog lepka FS Grifols koja je sprovedena na Institutu za Onkologiju i Radiologiju u Beogradu u periodu od 2014. do 2016. godine. Odlično govori engleski jezik.

Autor i koautor više naučnih radova kao i poglavlja u knjigama.

1. Prognostic factors and outcomes of cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer – A single tertiary institution experience

Kocić M, Nikolic S, Zegarac M, Djurisić I, Soldatović I, Milenković P, Kocić J
JBUON 2016; 21(5): 1176-1183

2. Survival prognostic factors in patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single institution experience.

Nikolic S, Dzodic R, Zegarac M, Djurisić I, Gavrilović D, Vojinović V, **Kocić M**, Santrac N, Radlović P, Radosavljević D, Pupić G, Martinović A.
J BUON. 2014 Jan-Mar;19(1):66-74.

3. Prognostic factors for longer disease free survival and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis from breast cancer.

Zegarac M, Nikolic S, Gavrilović D, Jevrić M, Kolarević D, Nikolic-Tomasević Z, **Kocić M**, Djurisić I, Inić Z, Ilić V, Santrac N.
J BUON. 2013 Oct-Dec;18(4):859-65

4. Prognostic importance of steroid receptor status for disease free and overall survival after surgical resection of isolated liver metastasis in breast cancer patients

Zegarac M, Nikolic S, Gavrilović D, Kolarević D, Jevrić M, Nikolic-Tomasević Z, **Kocić M**, Djurisić I, Inić Z, Marković I, Buta M, Ninković S, Dzodic R.
J BUON. 2017 Jan-Feb;22(1):192-199

5. Goblet Cell Carcinoid of the Appendix. Review of the Literature a Propos of a Rare Case of Endometrial Metastases

Zegarac M, Nikolic S, Kolarević D, **Kocić M**, Igor Djurisić I, Inić Z, Buta M, Cvetković A, Marković I.
J BUON. Jul-Aug 2018;23(4):867-871.

6. Hyperthermic intrathoracic chemotherapy (HITHOC) in ovarian carcinoma - a propos of a case.

Stojiljkovic D, Nikolic S, Cvetkovic A, Jokic V, Spurnic I, Jokic S, Goran M, **Kocic M**, Miletic N, Filipovic J, Stojiljkovic T, Lukac B.

J BUON. 2018 Dec;23(7):153-15

IZJAVA AUTORA O ORIGINALNOSTI DOKTORSKE DISERTACIJE

Ja, Milan Kocić, izjavljujem da doktorska disertacije pod naslovom “ Ispitivanje faktora koji utiču na uspeh kombinovanog hirurškog lečenja i zagrejane intraperitonealne terapije kod pacijentkinja sa karcinomom peritoneuma ovarijalnog porekla” koja je odbranjena na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu predstavlja *originalno autorsko delo* nastalo kao rezultat *sopstvenog istraživačkog rada*.

Ovom Izjavom takođe potvrđujem:

da sam *jedini autor* navedene doktorske disertacije,
da u navedenoj doktorskoj disertaciji *nisam izvršio povredu* autorskog niti drugog prava intelektualne svojine drugih lica,
da umnoženi primerak doktorske disertacije u štampanom i elektronskoj formi u čijem se predlogu nalazi ova Izjava sadrži doktorsku disertaciju istovetnu odbranjenog doktorskoj disertaciji.

U Kragujevcu, 2020 godine

potpis autora

IZJAVA AUTORA O ISKORIŠĆAVANJU DOKTORSKE DISERTACIJE

Ja, Milan Kocić

dozvoljavam

ne dozvoljavam

Univerzitetnoj biblioteci u Kragujevcu da načini dva trajna umnožena primerka u elektronskoj formi doktorske disertacije pod naslovom:

“Ispitivanje faktora koji utiču na uspeh kombinovanog hirurškog lečenja i zagrejanje intraperitonealne terapije kod pacijentkinja sa karcinomom peritoneuma ovarijalnog porekla”

koja je odbranjena na Fakultetu medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu, i to u celini, kao i da po jedan primerak tako umnožene doktorske disertacije učini trajno dostupnim javnosti putem digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Kragujevcu i centralnog repozitorijuma nadležnog ministarstva, tako da pripadnici javnosti mogu načiniti trajne umnožene primerke u elektronskoj formi navedene doktorske disertacije putem *preuzimanja*.

Ovom Izjavom takođe

dozvoljavam

ne dozvoljavam¹

¹ Ukoliko autor izabere da ne dozvoli pripadnicima javnosti da tako dostupnu doktorsku disertaciju koriste pod uslovima utvrđenim jednom od *Creative Commons* licenci, to ne isključuje pravo pripadnika javnosti da navedenu doktorsku disertaciju koriste u skladu sa odredbama Zakona o autorskom i srodnim pravima.

pripadnicima javnosti da tako dostupnu doktorsku disertaciju koriste pod uslovima utvrđenim jednom od sledećih *Creative Commons* licenci:

- 1) Autorstvo
- 2) Autorstvo - deliti pod istim uslovima
- 3) Autorstvo - bez prerada
- 4) Autorstvo - nekomercijalno
- 5) Autorstvo - nekomercijalno - deliti pod istim uslovima
- 6) Autorstvo - nekomercijalno - bez prerada²

U Kragujevcu, 2020 godine,

potpis autora

² Molimo autore koji su izabrali da dozvole pripadnicima javnosti da tako dostupnu doktorsku disertaciju koriste pod uslovima utvrđenim jednom od *Creative Commons* licenci da zaokruže jednu od ponuđenih licenci. Detaljan sadržaj navedenih licenci dostupan je na: <http://creativecommons.org.rs/>
