

# Usporedba koncentracije salivarnoga i serumskoga ca125 u bolesnica s benignim i malignim tumorima jajnika

---

Vuković, Ante

Doctoral thesis / Disertacija

2019

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:127:853561>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial 3.0 Unported / Imenovanje-Nekomercijalno 3.0](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-04-02**



Repository / Repozitorij:

[University of Zagreb School of Dental Medicine Repository](#)





Usprkos značajnom napretku u medicini, postojeće dijagnostičke metode i dalje su veliki dijagnostički izazovi između dobroćudnih i zloćudnih tumora jajnika. Danas se normalno pri sumnji na tumor jajnika koriste slikovne tehnike poput UZV tehnika, MR, CT, PET CT, određivanje biljega zloćudnosti u serumu, te se na osnovu tih nalaza odlučuje o operativnome zahvatu. Na temelju operativnoga zahvata i patohistološkoga nalaza, dolazi se do konačne dijagnoze. Ipak i dalje u nekih bolesnica postoji problem nemogućnosti razlikovanja dobroćudnih i zloćudnih tumora jajnika na temelju postojećih, prije navedenih, dijagnostičkih metoda. S obzirom na veliku agresivnost zloćudnih tumora jajnika i malu stopu preživljavanja bolesnica, postoji potreba za pronalaženjem novih biljega koji bi jasnije pokazali o kakvom tipu tumora se radi. Pregledom relevantne medicinske literature došlo se do informacija koje pokazuju kako neki serumski biljezi poput nalaza kompletne krvne slike, C-reaktivnoga proteina (CRP), serumske amilaze i serumskih elektrolita mogu u nekih bolesnica upućivati, naravno uz druge uobičajene pretrage (slikovne pretrage i markeri), na zloćudni proces jajnika.

### 1.1. Tumori jajnika

Karcinomi jajnika predstavljaju približno 3 - 5 % svih karcinoma kod žena te su peti uzročnici smrti među ženama i vodeći uzročnik smrti od karcinoma ginekološkoga sustava jer je više od 70 % žena dijagnosticirano s uznapredovalom bolesti kada je stopa izlječenja 20 - 30%. Po SZO-u, bi bilo korisno imati program probira za karcinom jajnika. Ipak, dosadašnji *skrining* programi (programi probira) ne smanjuju obolijevanje i smrtnost od ove bolesti i danas se koriste samo za žene s visokim rizikom uslijed obiteljske anamneze. Činjenica da se karcinom jajnika najčešće otkrije u kasnoj fazi bolesti, jedan je od glavnih razloga koje ovaj karcinom čine poželjnim za programe probira, no rijetka pojavnost uvjetuje od takvih testova visoku osjetljivost i specifičnost da se zadovolje kriteriji pozitivne prediktivne vrijednosti te izbjegnu lažno pozitivni rezultati u dijagnozi ove bolesti (1).

Karcinom jajnika uglavnom se dijagnosticira na temelju spontanijeh smetnji žena ili ultrazvučnoga nalaza. Multimodalni probir za žene visokoga rizika radi se uz pomoć CA125 i transvaginalnoga ultrazvuka.

Doduše, transvaginalni ultrazvuk ima relativno visoku stopu lažno pozitivnih rezultata i potencijalno neprihvatljiv broj kirurških zahvata po broju nađenih karcinoma. CA125 povišen je iznad referentnih vrijednosti samo u 50 % klinički prepoznatih bolesnica u ranome stadiju. Većina žena s karcinomom jajnika doći će na pregled s adneksalnom masom, sa ili bez dokaza o metastatskoj bolesti. Adneksalna masa ili cista jajnika dijagnosticirat će se u oko 20 % svih žena u neko doba života, ali mali broj imat će zloćudnu bolest. Liječenje karcinoma jajnika primarno je kirurško stupnjevanje i citoredukucijski kirurški zahvat (2). Istraživanja pokazuju kako bolesnice s karcinomom jajnika, koje su operirane u specijaliziranim ustanovama, imaju manje komplikacija i duže žive. Serumski tumorski biljeg CA125 koristi se za pomoć u dijagnostici zloćudnosti u bolesnica s masom u zdjelici. Ipak, osjetljivost i specifičnost u pred i postmenopauzalnih žena je niska (3). Naime CA125 može biti povišen u mnogim dobroćudnim ginekološkim i neginekološkim stanjima. Postoji nekoliko novih tumorskih biljega koji su jednako dobri kao i CA125, te njihova kombinacija daje točnije informacije. Rezultati Moore i sur. (4) pokazuju kako uz CA125 određivanje HE4 značajno doprinosi osjetljivosti i specifičnosti u odnosu na sam CA 125, koji je prilično malo uporabljiv u ranim stadijima karcinoma jajnika. HE4 (humani epididimalni protein 4) je peptid koji se pojačano nalazi u približno 90 % epitelnih karcinoma jajnika (93 % seroznih, 100 % endometrioidnih te 50 % svjetlostaničnih karcinoma), dok njegova pojačana ekspresija, slično kao i kod CA125, nije primijećena kod mucinoznih karcinoma. Osim karcinoma jajnika, povišene vrijednosti uočene su u karcinomima endometrija, pluća i jetre. Nadalje, starenjem se povisuju vrijednosti HE4 u serumu, a povišene vrijednosti HE4 uočene su u bolesnika s bubrežnim zatajenjem i pušača, dok se povećanjem tjelesne težine vrijednosti smanjuju (5, 6). Također, ovaj peptid se ne vidi pojačano u endometriozni nego ostaje unutar fizioloških vrijednosti pri čemu može pomoći u diferencijalnoj dijagnozi adneksalnoga tumora u predmenopauzi (7).

Sve do nedavno mislilo se da žene imaju nespecifične simptome tek kada je bolest uznapredovala, ali danas se zna da žene imaju nespecifične simptome i u ranim stadijima. To su bol u abdomenu ili zdjelici, napuhanost, povećanje abdomena, teškoće pri jedenju ili osjećaj da se brže zasite, problemi pri mokrenju.

Istraživanja pokazuju kako kombinacija HE4 i CA125, uz prisutnost nespecifičnih simptoma, može poboljšati dijagnostiku karcinoma jajnika.

Andersen i sur. (3) dokazali su kako je HE4 bio nešto bolji biljeg u žena visokoga rizika. Čini se kako je HE4 bolji od CA125 jer ima veću osjetljivost. Uporabom HE4, CA125 i indeksa simptoma, isti istraživači utvrdili su odličnu ukupnu osjetljivost od 83,8 % i specifičnost od 98,5 %. U žena prosječnoga rizika, učestalost karcinoma jajnika je 40 na 100 000 žena. Uporaba indeksa simptoma CA125 i HE4 je, čini se, dobra alternativa CA125 i ultrazvuku (2).

Klasifikacija tumora jajnika (SZO)- skraćena verzija (13).

1. Epitelno-stromalne novotvorine pokrovnoga epitela
  - a) Serozni tumori
  - b) Mucinozni tumori
  - c) Endometrioidni tumori
  - d) Paramezonefroidni tumori (klarocelularni, tumori svijetlih stanica)
  - e) Tumori prijelaznih stanica
  - f) Tumori pločastih stanica
  - g) Miješani epitelni tumor
  - h) Nediferencirani karcinom
  
2. Novotvorine specijalizirane strome jajnika (stromalni tumori spolnog tračka)
  - a) Tumori granuloza-teka stanični
  - b) Sertoli-Leydigovi stanični tumori, androblastom
  - c) Tumori stromalnih jajničkih stanica (tumori spolnog tračka) s anularnim tubulima
  - d) Ginandroblastom
  - e) Neklasificirani stromalni tumor
  - f) Steroidno stanični tumori
  
3. Tumori zametnih stanica
  - a) Dizgerminom
  - b) Endodermalni sinus tumor
  - c) Embrionalni karcinom
  - d) Poliembriom

- e) Koriokarcinom
- f) Teratomi
- g) Tumori miješanih zametnih stanica

4. Gonadoblastom
5. Novotvorine spolnih i stromalnih stanica negonadoblastičnoga tipa
6. Novotvorine porijekla rete ovarii
7. Tumori iz mezotela
8. Novotvorine nesigurnoga porijekla i pomiješani
9. Gestacijska trofoblastična bolest
10. Novotvorine vezivnih tkiva nejedinstvenih za jajnike
11. Zloćudni limfomi i leukemije
12. Novotvorine koje se ne mogu klasificirati
13. Metastatske novotvorine
14. Novotvorinama slične promjene

Premda je klasifikacija tumora jajnika vrlo složena, ipak se podjela može svrstati u pet najčešćih kategorija.

- Epitelno-stromalni
- Zametnih stanica
- Stromalni spolnog tračka
- Miješani
- Metastatski

65 – 70 % svih primarnih novotvorina jajnika pripada skupini epitelnih tumora, dok je učestalost od zloćudnih novotvorina gotovo 90%. Jajnički pokrovni epitel potječe iz celomskog embrionalnog epitela, a njegovom se invaginacijom razvijaju Mullerove cijevi od kojih porijeklo vuku jajovodi, endometriji i endocerviks. Zbog toga takvi tumori imaju obilježja jajovoda (serozni), endometrija (endometrioidni) i endocerviksa (mucinozni).

S obzirom na to da sposobnost proliferacije epitela i stvaranja papilarnih izraslina, epitelni tumori jajnika se mogu razvrstati u dobroćudne, zloćudne i atipično proliferirajuće.

Podtip neoplazmi jajnika su stromalni tumori spolnoga tračka koji su relativno rijetki. Oni čine 7 % svih primarnih tumora jajnika (8). U većini slučajeva su niskoga stupnja invazivnosti i obično se javljaju u mlađih osoba u odnosu na epitelne karcinome jajnika. U ove tumore spada heterogena skupina neoplazmi koje sadrže različite stanice derivirane iz gonadalnih spolnih tračaka ili stromalnih stanica. Najveći dio je hormonski aktivan. Zbog manje veličine, niskoga stupnja zloćudnosti i rijetke pojave ovih tumora, obično se otkrivaju na patohistološkome nalazu nakon kirurškoga zahvata. Morfologija ovih tumora različita je i mogu simulirati epitelne neoplazme jajnika ili mezenhimalne tumore na histološkome preparatu te dovesti do moguće pogreške u dijagnostici. Imunohistokemijsko bojanje može biti od koristi kako bi se postavila dijagnoza u problematičnim slučajevima uslijed raznolike pojavnosti i rijetkosti ovih tumora. Steroidogenički faktor 1 (SF1) i FOXL2 korisni su biljezi, iako nisu uvijek dostupni, jer je utvrđeno kako su oni pozitivni u lezijama vezanim uz spolni tračak - stromalnu diferencijaciju.

Neki od ovih tumora pozitivni su na citokeratin (CK), AE1/AE3, ali negativan nalaz na epitelni membranski antigen (EMA) može biti koristan u diferencijalnoj dijagnostici u odnosu na epitelne tumore jajnika. Nadalje, ovi tumori mogu pokazati ponašanje u smislu kliničkih simptoma poput preranoga puberteta, menoragije te postmenopauzalnoga krvarenja (9). Tumori strome jajnika su zloćudni tumori niskoga stupnja s relativno povoljnom prognozom i općenito se liječe češće s ponovljenim kirurškim zahvatima u usporedbi s epitelnim karcinomima jajnika (10). Liječenje uznapredovale ili rekurentne bolesti podrazumijeva primarnu ili adjuvantnu kemoterapiju.

U tumorima specijalizirane ovarijske strome, a posebno u granuloznim tumorima, stadij bolesti i dob prilikom postavljanja dijagnoze, prisutnost rezidualnoga tumora nakon prvoga kirurškog zahvata i broj mitozna i atipičnih jezgara, važni su prognostički faktori, navode Sui i sur. (11). Stopa izlječenja ranih stadija tumora ovarijske strome je 100 %, izvještavaju Matei i sur. (12).

Tumori spolnih stanica čine oko 25 % svih novotvorina jajnika. Najčešće su dobroćudni cistični teratomi. Zloćudni najčešće pogađaju pacijente do 25 godina starosti i mogu biti dijagnostički i terapijski problem. Mogu nastati iz jajničkih spolnih stanica koje nisu započele redukcijsku diobu ili iz mejotskih stanica u predovulacijskom stadiju oogeneze.

Prognoza ovih tumora ovisna je o kliničkome stadiju i stupnju zrelosti novotvorine. Serumski biljezi koji se koriste u dijagnostici i praćenju zloćudnih tumora zametnih stanica su CA125, AFP, Hcg, LDH (13).

Neepitelni zloćudni tumori jajnika (tumori spolnih stanica i tumori specijalizirane ovarijske strome), svjetlostanični karcinom, Brennerov tumor i karcinoidni tumor jajnika definirani su kao rijetki tumori jajnika, navode Colombo i sur. (10). Neepitelni zloćudni tumori jajnika imaju potencijal izlječenja s različitim biološkim ponašanjima i načinima liječenja. Prirodni tijek bolesti, rijetkih tumora jajnika većinom je nepoznat i nema suglasnosti o njihovim prognostičkim faktorima. Pojašnjenje prognostičkih faktora, koji imaju utjecaja na preživljavanje, važno je za dijagnozu i plan liječenja poput kirurškoga, onkološkoga liječenja i učinkovitoga liječenja recidiva (10).

Oko 10 % svih zloćudnih novotvorina jajnika metastatski su procesi. U jajnik najčešće metastaziraju novotvorine maternice, potrbušnice, gastrointestinalnoga sustava i dojke. Najčešće su pogođena oba jajnika, iako u 30 % slučajeva može biti pogođen samo jedan jajnik.

Karcinom jajnika je heterogena bolest koja se bitno razlikuje, ne samo po histološkim tipovima, nego i po svojim kliničkopatološkim karakteristikama i biološkome ponašanju. Nove spoznaje u molekularnoj biologiji i genetici raka jajnika dovele su i do nove pretpostavke modela patogeneze karcinoma jajnika, koja danas ima važan klinički i terapijski značaj.

Epitelni tumori jajnika se na temelju kliničkopatoloških karakteristika te molekularnih i genetičkih promjena dijele u dvije kategorije: tip 1 i tip 2 tumore (8,14).

Karcinom jajnika tipa 1 (25 %)

- a) Serozni karcinom niskoga stupnja zloćudnosti
- b) Endometrioidni karcinom niskoga stupnja zloćudnosti
- c) Klarocelularni karcinom
- d) Mucinozni karcinom
- e) Zloćudni Brennerov tumor



Karcinom jajnika tipa 2 (75 %)

- a) Serozni karcinom visokog stupnja zloćudnosti
- b) Endometrioidni karcinom visokoga stupnja zloćudnosti
- c) Nediferencirani karcinom
- d) Zloćudni miješani mezodermalni tumor (karcinosarkom)

Tumore tipa 1 karakterizira genska stabilnost i polaganiji razvoj bolesti za razliku od tumora tipa 2 koji su agresivniji, gotovo uvijek se dijagnosticiraju u uznapredovalim stadijima bolesti te su, nažalost, mnogo češći i čine većinu karcinoma jajnika.

Također, nedavno su objavljene teorije ekstraovarijskoga podrijetla ove bolesti pri čemu značajnu ulogu u patogenezi bolesti čine prekursorske promjene u jajovodu, odnosno, serozni tubalni intraepitelni karcinom i papilarna tubalna hiperplazija (14, 15).

Liječenje i prognoza ovise o histološkome tipu tumora, stupnju diferencijacije i proširenosti bolesti. Kirurška procjena stadija bolesti prati FIGO klasifikaciju (Prilog 4) za utvrđivanje stupnja proširenosti bolesti. Prema smjernicama HDGO (Hrvatskoga društva za ginekologiju i opstetriciju) radi se kirurška procjena stadija bolesti koja zahtijeva laparotomiju i pažljiv pregled cijele trbušne šupljine. Sastoji se od totalne abdominalne histerektomije (TAH) i bilateralne salpingooforektomije (BSO), biopsije peritoneuma ošita, parakoličnih prostora, zdjeličnoga peritoneuma, kompletne ili selekcionirane zdjelične i paraaortalne limfadenektomije, infrakolične omentektomije, ispirka peritonealne šupljine te apendektomije (13).

S ciljem kompletne kirurške citoredukcije, kod svih stadija bolesti u obzir dolaze i radikalna disekcija zdjelice, resekcija crijeva, splenektomija, segmentektomija jetre, kolecistektomija, parcijalna gastrektomija, distalna pankreatektomija, peritonektomija, odnosno, ekstirpacija peritoneuma i eventualno resekcija ošita, te drugi zahvati po procjeni liječnika (13).

Epitelni tumori jajnika mogu biti dobroćudni ili zloćudni. Ipak, postoji međutip epitelnih tumora koji se nazivaju *borderline* tumori. Onkološko ponašanje ovih tumora kao i histološke karakteristike promjena na stanicama, ne mogu se svrstati u dobroćudne ili zloćudne tvorbe, te su predmet neprekidne rasprave. Pokušava se razjasniti jesu li *borderline* tumori

međustепенica u procesu karcinogeneze ili su zaseban patohistološki i klinički entitet. Godine 1971. Internacionalno društvo za ginekologiju i opstetriciju (FIGO) dalo je ovim tumorima karakteristike niskoga zloćudnog potencijala i od tada ih SZO naziva *borderline* tumori jajnika (13). To su tumori koji se obično javljaju u trećoj ili četvrtoj dekadi života i u 80 % slučajeva su ograničeni na jajnik, stoga je njihovo biološko i onkološko ponašanje jako dobro, s ukupnim preživljenjem i do 90 % tijekom deset godina u bolesnica koje imaju početni stadij i 60 – 70 % u onih koji imaju uznapredovali stadij bolesti. Prema smjernicama HDGO-a (Hrvatsko društvo za ginekologiju i opstetriciju) za karcinom jajnika, preporučeno je kirurško liječenje uz kompletnu citoredukciju (13).

Moguća je primjena poštednoga kirurškog zahvata radi očuvanja fertiliteta kod mlađih žena. U slučaju patohistološke potvrde neinvazivnih implantata, savjetuje se samo redovito praćenje bolesnica, a u slučaju invazivnih implantata ili praćenje ili primjena liječenja kao kod epitelna raka jajnika. Kod pojave recidiva, treba napraviti kiruršku evaluaciju i citoredukciju tumora, odnosno, kompletno kirurško stupnjevanje ako nije napravljeno pri prvome operativnom zahvatu. Nakon njega pacijentice se prate, odnosno, u slučaju pojave invazivnih implantata, liječe kao epitelni karcinomi jajnika (13). *Borderline* tumori čine 15 – 20 % epitelnih tumora, a od ovoga broja na serozne i mucinozne tumore otpada 80 – 95 %. Prosječna dob bolesnica kod postavljanja dijagnoze je 40 godina, ali će ih oko 30 % biti dijagnosticirano prije četrdesete godine života bolesnice (10).

#### Klasifikacija i histološke karakteristike tumora niskoga zloćudnog potencijala (BOT)

Tumori niskoga zloćudnog potencijala jajnika je histološki karakteriziran s prisutnošću epitelnih stanica s nuklearnom atipijom i mitotičkom aktivnosti u 10% ili više tumora, ali bez invazije strome. Histološki podtipovi tumora niskoga zloćudnog potencijala mogu biti serozni, mucinozni, endometrioidi, svjetlostanični i prijelaznih stanica (13).

#### Serozni tumori niskoga zloćudnog potencijala

Od svih tumora niskoga zloćudnog potencijala jajnika, serozni tumori čine 65 %, unilateralni su u 70 % slučajeva i 30 % njih se pojavljuje s peritonealnim implantatima. Bitno je

napomenuti da 30 % imaju mikroskopske karakteristike stromalne invazije. Odnos seroznih tumora niskoga zloćudnog potencijala, kao prekursora invazivnoga karcinoma, opsežno je istraživanih zadnjih godina i sugerira dva morfološko-patološka tipa epitelnih tumora jajnika koji se temelje na molekularnim razlikama te kliničkim i biološkim razlikama. Serozni tumori tipa 1 imali bi spori rast općenito jer su ograničeni na jajnik u vrijeme postavljanja dijagnoze i nastali su iz prekursorskih lezija cistadenoma preko seroznoga tumora niskoga zloćudnog potencijala do mikropapilarnoga seroznog karcinoma niskoga stupnja. Genetski su karakterizirani s mutacijama KRAS, BRAF, PTEN i A-katenin. Tumori jajnika tipa 2 brzorastući su, bez prethodnih lezija i s velikim stupnjem agresije. Oni se manifestiraju kao karcinomi jajnika visokoga stupnja s opsežnom peritonealnom diseminacijom i ekstraabdominalnom bolesti i uključuju serozne karcinome visokoga stupnja, zloćudne mezodermalne mješovite karcinome (karcinosarkome) i nediferencirane karcinome. Ova skupina tumora ima visoki stupanj genetske nestabilnosti i karakterizirana je mutacijom p53 i pretjeranom ekspresijom gena HLA-G, HER2 i AKT. Većina zloćudnih epitelnih tumora jajnika pripada ovoj skupini 2 (14,15).

#### Mucinozni tumori niskoga zloćudnog potencijala jajnika

Mucinozni tumori jajnika niskoga zloćudnog potencijala čine 32 % svih epitelnih tumora niskoga zloćudnog potencijala. Dijele se u dva histološka podtipa: intestinalni (90 %) i Mullerian (endocervikalni) tip. Suprotno seroznim tumorima niskoga zloćudnog potencijala, mucinozni podtip je rjeđe povezan s peritonealnim implantatima. Slično seroznim tumorima, preživljavanje žena u stupnju 1 je 100 % dok je u uznapredovalim stupnjevima, stopa preživljavanja 50 %.

Slijedeći tip 1 morfološko-patološkoga učinka za serozne tumore, mucinozni tumori niskoga zloćudnog potencijala narastu dosta veliki, obično su unilateralni i mogu biti prisutni zajedno s područjima mucinoznoga cistadenoma ili invazivnoga karcinoma niskoga stupnja (14). Klinička diferencijacija između *borderline* tumora jajnika, dobroćudnih ili zloćudnih, je teška. Većina bolesnika ima asimptomatske mase na jajnicima koji se slučajno ustanove na redovitim godišnjim pregledima uz pomoć ginekološkoga ultrazvuka. Od svih oblika, najučestaliji simptomi su abdominalna bol, promjene u radu crijeva, bol u zdjelici i bol pri

snošaju. Sposobnost da se manifestira nadutošću abdomena, odnosno ascitesom je rjeđa nego kod karcinoma jajnika. Vine i sur. (16) evaluirali su simptome i njihovo trajanje prije dijagnoze invazivnoga karcinoma ili tumora niskoga zloćudnog potencijala. Utvrdili su kako bolesnice s tumorima niskoga zloćudnog potencijala duplo češće nisu imale simptome, ali isto tako da su s tumorima niskoga zloćudnog potencijala duplo češće dijagnosticirani za vrijeme rutinskoga pregleda.

Bolesnice s tumorima niskoga zloćudnog potencijala imale su dulje trajanje simptoma u odnosu na bolesnice s karcinomom jajnika (u omjeru 6:4). Klinički aspekti tumora niskoga zloćudnog potencijala vjerojatno su odraz sporijega razvoja ovih tumora.

## 1.2. Upala i karcinogeneza

Nastanak karcinoma korelira s poremećajem u imunološkome sustavu jer je poznato kako su imunosuprimirani pacijenti skloniji nastanku raznih karcinoma. Ustanovljeno je kako je ukupni broj T-limfocita smanjen u bolesnika s oralnim karcinomima. CD8 limfociti su u velikome broju prisutni u infiltratima i ukazuju na imunosupresiju koja se razvija uporedo s progresijom invazivnoga karcinoma. Ujedno je razina Langerhansovih stanica tj. intraepitelnih makrofaga blago povišena u ljudskome karcinomskom tkivu. Obrambeni imunološki odgovor domaćina na strane patogene, definira se kao upala koja je umjeren moderator karcinogeneze povezan s manjim periodom bez bolesti i manjim ukupnim preživljenjem (17).

Ozljeda aktivira mnogostruki lanac kemijskih signala koji održavaju odgovor domaćina kako bi izliječio ozljedu tkiva. Taj mehanizam obuhvaća aktivaciju i migraciju leukocita (neutrofila, monocita i eozinofila) iz venske krvi na mjesto ozljede te se pri tome aktiviraju i tkivni mastociti. Mehanizam od četiri koraka koordinira neutrofile prema izvanstaničnome matriksu koji je prijelazno mjesto na kojem se endotelne stanice i fibroblasti umnažaju i migriraju, odnosno, tvore gnijezdo za rekonstituciju normalnog okoliša (18).

Akutni upalni odgovor počinje s neutrofilima i katkad s eozinofilima te se na mjestu zahvaćenoga tkiva vidi migracija monocita koji se diferenciraju u makrofage, a predvode ih kemotaktički čimbenici. Makrofagi su osnovni izvor citokina i čimbenika raka koji djeluju na

endotelne, epitelne i mezenhimalne stanice u lokalnome mikrookolišu. Druge važne stanice su mastociti koji komuniciraju između živčanoga, vaskularnoga i imunološkog sustava. Oni dolaze u interakciju s astrocitima, glijom i krvnim žilama putem pohranjenih i novo sintetiziranih kemikalija. Sposobni su aktivirati važne citokine i druge upalne medijatore poput histamina koji čine komplekse s proteoglikanima (19, 20).

### 1.3. Nalazi kompletne krvne slike u bolesnika sa zloćudnim tumorima jajnika

#### 1.3.1. Povezanost trombocita i zloćudnih tumora jajnika

Trombocitoza je negativan prognostički faktor u mnogim karcinomima poput dojke, jajnika, drugim ginekološkim karcinomima, te karcinomima bubrega i pluća. U gastrointestinalnim karcinomima različitih lokacija i histoloških tipova, trombocitoza je općenito povezana s negativnim kliničkim ishodom. Mjerenje trombocita standardizirano je i dostupno u svakom kliničkom laboratoriju, što omogućuje njegovu praktičnost kada se koristi kao prognostički biljeg. Trombocitoza je prisutna kod bolesnika s karcinomom i odražava povećanje citokina koji induciraju trombopoezu u okruženju tumora, stoga je povezana s lošijim ishodom. Trombociti aktivno promoviraju karcinogenezu i metastaziranje, te imaju važnu ulogu u hemostazi i vaskularnom integritetu te jedinstven mehanizam derivacije u vidu dijelova iz citoplazme megakariocita koštane srži tijekom procesa trombopoeze (21).

Trombopoetin potiče stvaranje trombocita ligacijom njegova površinskog receptora c-Mpl. Drugi signali, također, doprinose trombopoezi poput SDF1 (stem cell derived factor 1 koji se naziva i CXCL 12), ligirajući receptor CXCR4, integrini i PF4 (faktor trombocita 4). Potpora se oslanja na megakariocite u mikrookolišu koštane srži u obliku topljivih faktora i direktnoga staničnog međudjelovanja sa specijaliziranim stromalnim stanicama. Trombociti se deriviraju iz protrombocita koji predstavljaju duga izbočenja zrele citoplazme megakariocita. Promjene u broju trombocita, bilo u povećanju (trombocitozi) ili smanjenju (trombocitopenija) slijede različita patološka stanja i mogu pomoći pri dijagnozi. Povišeni broj trombocita može biti posljedica različitih uzroka; od primarnoga nastajanja uslijed esencijalne trombocitoze, drugih mijeloproliferativnih bolesti, uslijed zloćudnosti, infekcije, kronične upale, traume ili

kirurškoga zahvata, do manjka željeza ili splenektomije. Uobičajeni uzrok svih ovih promjena je upala. Upalni citokini stimuliraju proces proizvodnje trombocita uz pomoć megakariocita u koštanoj srži. Karcinomi su često povezani s trombocitozom. To se odnosi na okružje citokina koji stimuliraju trombopoezu, stoga je trombocitoza nepoželjan prognostički faktor u mnogim zloćudnim bolestima.

Njezina povezanost s lošijim onkološkim ishodom, izvjesna je za rani i uznapredovali karcinom dojke, jajnika, genitourinarne karcinome i nekoliko drugih tipova karcinoma, navode Li i suradnici (22).

#### Patogeneza trombocitoze u karcinomu

Nedavno istraživanje osvijetlilo je ulogu trombocitoze u karcinomu i potvrdilo prijašnje izvještaje o ulozi citokina, posebice IL-6 (23). U oboljelih od karcinoma jajnika, trombocitoza je značajno bila povezana s razinom IL-6 u plazmi. Naime, čini se kako tumorske stanice karcinoma jajnika proizvode IL-6 koji onda stimulira proizvodnju hepatičkoga trombopoetina. Trombopoetin povećava trombopoezu stimulacijom progenitora megakariocita u koštanoj srži. Limfociti i makrofagi koji infiltriraju tumor prisutni su u različitim stupnjevima na mjestu karcinoma i njihova uloga u promociji ili supresiji razvoja tumora je opisana. Uvjeti u tumorskom mikrookolišu poput hipoksije djeluju na funkcioniranje imunih stanica i oblikuju panel-citokina čija proizvodnja djeluje na tumorske stanice (24). Mehanistička baza prinosa trombocita u postupku karcinogeneze predmetom je istraživanja. Cirkulirajuće tumorske stanice mogu koristiti trombocite kao zaštitni sloj od napada imunoga sustava i olakšavati pripajanje endotelnih stanica na metastatska mjesta.

Trombociti isto tako imaju ulogu u karcinogenezi koja je direktno povezana s njihovom normalnom funkcijom u promoviranju vaskularnoga integriteta. Novooblikovani vaskularni sustav tumora manjkav je u normalnoj građi i postojanome lokalnom vaskularnom sustavu, a trombociti su neophodni kako bi se spriječilo krvarenje u tumorskome tkivu. I alfa i guste granule trombocita nose bioaktivne molekule i faktore rasta. To su vaskularni endotelni faktor rasta (VEGF), epidermalni faktor rasta (EGF), faktor deriviran iz trombocita (PDGF), faktor rasta hepatocita (HGF), inzulinu sličan faktor rasta (IGF), transformirajući faktor rasta beta

(TGF- $\beta$ ), interleukin 1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-8, CXC motiv sadržavajuća liganda 12 (CXCL12), sfinogzin 1 fosfataza i lizofosfatidna kiselina. Svaka od ovih molekula može aktivno olakšati metastatski napredak. Primjer je iz trombocita deriviran TGF- $\beta$ , koji promovira EMT (epitelno-mezenhimalnu tranziciju) program, u stanicama karcinoma putem faktora transkripcije Smad i NF-kapab signaliziranja. EMT program povećava rast epitelnih stanica s mezenhimalnim fenotipom koje promoviraju mobilnost i metastaze dok ih štiti od anoikisa (apoptoze uslijed nedostatka adhezije).

TGF $\beta$  koji je deriviran iz trombocita može potaknuti imunosnu obranu od tumora. Postoje količinske razlike u pohranjivanju trombocita bioaktivnih faktora i trombocita od bolesnika koji imaju karcinom te imaju viši VEGF u odnosu na trombocite pojedinaca bez karcinoma (25, 26).

### 1.3.2. Povezanost anemije i zloćudnih tumora jajnika

Anemija je najčešća hematološka abnormalnost u oboljelih od karcinoma, unatoč tome što je i dalje nepoznat njezin utjecaj na biologiju tumora. Istraživanja su pokazala kako anemija nije samo negativan prognostički čimbenik nego i negativan prediktivni parametar za liječenje kemoterapijom bolesnika s karcinomima. Uključuje leukemije, limfome, karcinom jajnika, cervikalni karcinom, karcinom pluća, bubrežne karcinome i karcinome urotrakta, kao i karcinome glave i vrata. Utjecaj anemije na prognozu i liječenje je složen. Istraživanja *in vitro*, kao i ona na životinjama, pokazuju kako stanična hipoksija, kao posljedica anemije, može dovesti do povećanih mutacija uzrokujući potencijalno metastatsko povećanje, stanični rast, otpornost na liječenje i smanjene apoptoze. Postoje dokazi kako anemija može, preko povratnoga mehanizma, dovesti do angiogeneze. Učinak anemije na farmakokinetiku kemoterapeutika je parametar čiji je utjecaj nedovoljno vrednovan. Liječenje anemije kod bolesnika s karcinomom koji idu na kemoterapiju, može poboljšati njihov ishod, navode van Belle i suradnici (27).

### 1.3.3. Povezanost C-reaktivnog proteina (CRP-a) i zloćudnih tumora jajnika

CRP je dobio ime po tvari koja je prvo izolirana u serumu bolesnika s akutnom upalom, a koja je reagirala s protutijelima na somatski kapsularni polisaharid (C-polisaharid) pneumokoka. CRP je anularni protein koji nastaje u jetri, čija se koncentracija povećava u krvi kao odgovor na upalu, odnosno, čimbenike koje otpuštaju makrofagi i masne stanice. CRP gen nalazi se na kromosomu 1 (1q23.2) te ima molekularnu masu od 25,106 Da. CRP se veže na fosfokolin koji je izražen na površini mrtvih ili umirućih stanica i nekih bakterija koji aktivira sustav komplementa te promovira fagocitozu s makrofagima koji uklanjaju odumiruće stanice i bakterije.

Odgovor akutne faze nastaje kao posljedica povećanih koncentracija IL-6 koje proizvode makrofagi i adipociti, a kao posljedicu bakterijskih, virusnih, gljivičnih infekcija, reumatskih i drugih upalnih bolesti, karcinoma, ozljede tkiva i nekroze (28). Tako IL-6 i drugi citokini započinju sintezu CRP-a i fibrinogena u jetri. U zdravih odraslih ljudi normalna je koncentracija CRP-a od 0.8 mg/L do 3.0 mg/L, iako neki mogu imati koncentraciju od 10 mg/L. Kada postoji podražaj, razina CRP-a može se povećati i do 10 000. CRP se povećava s dobi, vjerojatno uslijed subkliničkih stanja, zatim u trudnoći, opeklinama te infekcijama. Nakon smirivanja upale, CRP brzo pada jer ima relativno kratko vrijeme poluživota od 19 sati. U virusnim infekcijama razina CRP-a je niža jer interferon alfa inhibira proizvodnju CRP-a u jetri. Utvrđeno je da su bolesnici s karcinomom debeloga crijeva imali povišene prosječne vrijednosti CRP-a u odnosu na zdrave (29).

### 1.3.4. Povezanost CA125 i zloćudnih tumora jajnika

CA125 (karcinomski antigen 125, ili karbohidratni antigen 125) koji se još naziva mucin 16 ili MUC16 je glikoprotein kojeg enkodira MUC16 gen. CA125 je našao svoju primjenu kao tumorski biljeg koji može biti povišen u osoba s određenim karcinomima, ali i u drugim dobroćudnim stanjima. MUC16 je komponenta površine oka kao i konjunktive i rožnice, respiratornoga trakta i epitela ženskoga reproduktivnog trakta.



Budući da je MUC16 jako glikoliziran, on tvori hidrofilni okoliš koji djeluje kao lubrificirajuća barijera protiv stranih dijelova i inefektivnih tvari na apikalnoj membrani epitelnih stanica. CA125 koristi se najčešće kao biljeg za otkrivanje karcinoma jajnika. Oko 90 % žena s karcinomom jajnika ima povišene vrijednosti CA125 u serumu. Osim toga, mjerenje serumske razine CA125 korisno je u određivanju liječenja na način da period bez bolesti korelira s padom CA125 kao i u procjeni bolesnikove prognoze nakon liječenja. Naime, visoka razina CA125 tijekom liječenja povezana je s manjim preživljenjem bolesnica.

Isto tako, povećanje razine CA125 u remisiji je pokazatelj recidiva karcinoma jajnika koji može nastati 3-6 mjeseci prije vidljivog recidiva. Preoperativna vrijednost  $>65$  U/mL ukazuje na lošiju prognozu kao i trajno povećanje nakon kemoterapije. U žena koje imaju simptome koji bi mogli biti uzrokovani karcinomom jajnika se treba odrediti serumski CA125 te napraviti transvaginalni ultrazvuk. Ipak, moguća uloga CA125 u ranoj detekciji karcinoma jajnika je kontroverzna te nije prihvaćena kao opći program probira populacije u asimptomatskih žena uslijed toga što CA125 nedostaje osjetljivost, posebice u ranim stadijima karcinoma jajnika, kao i specifičnost, posebno u premenopauzalnih žena. To znači da testiranje na CA125 često daje lažno pozitivne nalaze. Osim toga mnoge žene u ranom stadiju karcinoma jajnika dobiju lažno negativne nalaze CA125. Dakle, CA125 ima ograničenu specifičnost za karcinom jajnika jer se povišene razine mogu naći u žena koje nemaju karcinom jajnika već druge karcinome poput endometrijskog, karcinoma pluća, dojke i gastrointestinalnog trakta. Osim toga razina CA 125 može biti povišena u dobroćudnim stanjima poput endometrioze, nekoliko drugih bolesti jajnika, tijekom menstruacije i trudnoće kao i kod upalnih stanja u abdomenu, te kod ciroze jetre i dijabetes melitusa. Oko 79 % seruma žena s karcinomom jajnika je pozitivno na CA125, a druge uopće ne izražavaju taj antigen iako imaju karcinom jajnika (30).

Samo 50 % bolesnica u ranome stadiju karcinoma jajnika ima povišene razine CA125, što znači da ima lošu osjetljivost na karcinom jajnika prije početka simptoma. Normalne vrijednosti raspona su od 0 do 35 (U/mL). Ako bolesnica ima masu na jajnicima ili u zdjelici, CA125 je jako specifičan u razlikovanju dobroćudnih od zloćudnih procesa (30).

U istraživanju Fadera i suradnika (31), pokazano je kako su srednje vrijednosti serumskoga CA125 prije liječenja bile povišene u većine žena sa nižim stupnjem seroznoga karcinoma

jajnika, ali su bile značajno niže u odnosu na one s visokim stupnjem seroznoga karcinoma jajnika (119 U/ml vs. 246 U/ml). Nejasno je zašto je CA125 općenito niži u bolesnicima sa nižim stupnjem ove bolesti. Moguće je da serozni tumori visokoga stupnja proizvode više CA125 antigena na površini stanica karcinoma jajnika ili da niži mitotički indeks tumora niskoga stupnja može imati za posljedicu slanje manje antigena u krvni optok.

U istraživanju Fadera i sur. značajno je više osoba sa seroznim karcinomom visokoga stupnja, bilo dijagnosticirano pri dolasku na pregled s ascitesom (75,7 %) u odnosu na osobe s niskim stupnjem bolesti (63,1 %), što može objasniti razlike u vrijednostima serumskoga CA125 između ove dvije skupine bolesnica. CA125 može biti posebno koristan kliničaru u praćenju bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika jer se čini kako je osjetljiv pokazatelj zaostale bolesti i njezinoga napretka. Osnovno liječenje karcinoma jajnika je kirurško, te rano otkrivanje recidiva na temelju CA125 je zanimljivo i važno. Zna se kako su serozni karcinomi niskoga stupnja zasebni i postoje jasni biološki i patološki dokazi koji ukazuju kako se ovi tumori razvijaju na različit način u odnosu na serozne karcinome visokoga stupnja. Dok tumori visokoga stupnja pokazuju mutacije u p53 i brzo rastu, oni niskoga stupnja razlikuju se po mutacijama RAS-RAF-MAPL puteva te sporijim rastom (31).

Trenutno se za žene prosječnoga rizika ne preporučuje program probira sa serumskim CA125 i transvaginalnim ultrazvukom jer *Američka skupina za prevenciju bolesti* navodi kako više žena pati od lažno pozitivnoga nalaza u odnosu na one koje imaju dobit od ranog otkrivanja. Rezultati istraživanja pokazuju kako serumski CA125 i transvaginalni ultrazvuk imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost manje od 5 % za karcinom jajnika. Uz to, utvrđeno je kako nema razlike u stopi smrtnosti za žene koje su bile uključene i one koje nisu, a bile su bez simptoma (32).

Nedavni izvještaji *UK Collaborative Ovarian Cancer Screening*, pokazali su kako serumski CA125 i ultrazvuk imaju pozitivnu prediktivnu vrijednost otkrivanja karcinoma jajnika u više od 40 % slučajeva (33).

Goff i sur. (34) ustanovili su kako je u žena iznad pedesete godine starosti, pokazatelj simptoma imao osjetljivost od 86,7 % u otkrivanju karcinoma jajnika. Uz to, 1,4 % žena starijih od pedeset godina bez karcinoma jajnika je bilo pozitivno. Rezultati tog istraživanja pokazuju preporuku dodatnoga dijagnostičkoga testa za rano otkrivanje karcinoma jajnika koristeći simptome kao početni program probira. Povijesno se karcinom jajnika nazivao *tihim*

*ubojicom* jer se smatralo kako se simptomi pojavljuju tek u uznapredovalim stadijima bolesti kada su šanse za izlječenje bile slabe. Nedavna istraživanja pokazuju kako je većina žena s karcinomom jajnika imala simptome prije postavljanja dijagnoze. Više od 80 % žena u ranome stadiju bolesti ima simptome što im daje bolje šanse za preživljavanje.

Nažalost, simptomi karcinoma jajnika neznatni su i mogu biti slični simptomima mnogih drugih bolesti. Pavlik i sur. (35) ustanovili su kako je 6 od 30 bolesnica (20 %) imalo pozitivan pokazatelj simptoma, te su bile podvrgnute kirurškome zahvatu zbog karcinoma jajnika. Takav pristup bi doveo da dodatnih testova i postupaka. Jedan od glavnih nedostataka probira na temelju simptoma, relativno je niska osjetljivost. S druge strane, Gilbert i sur. (36) ustanovili su ispitivanjem 1500 žena koje su imale simptome da je učestalost karcinoma 10 puta veća nego u općoj populaciji.

#### 1.3.5. Povezanost serumskog kalija i zloćudnih tumora jajnika

Neravnoteža tekućine i elektrolita povezana je s povećanim obolijevanjem i smrtnošću u hospitaliziranih i kronično bolesnih osoba, posebno onih s karcinomima (37), kao i bolesnika s kardiovaskularnim bolestima (38). Iako se elektroliti mjere u bolnicama, nema istraživanja koja pokazuju kako njihova neravnoteža utječe na ishod liječenja tijekom vremena. U istraživanju Verma i sur. (39) utvrđeno je kako je povišena serumska anionska praznina povezana sa većom smrtnošću od karcinoma.

Nedavno sistematsko istraživanje ukazalo je na potrebu pojašnjavanja o mogućem utjecaju elektrolita na kancerogenezu. Čak i u kliničkim istraživanjima se poremećaji elektrolita često vide u bolesnika s karcinomima, a hiponatrijemija prije liječenja povezana je s većom smrtnošću kod lokaliziranog i metastatskog karcinoma bubrega (40), zloćudnom pleuralnom mezoteliomu (41) i karcinomu malih stanica pluća (42).

Ghoshall i sur. (43) određivali su serumski natrij i kalij u 11 492 muškarca s karcinomom prostate koji su praćeni i do 25 godina nakon određivanja razine ovih elektrolita. Ustanovili su slabu pozitivnu povezanost preddijagnostičkih viših razina serumskoga kalija i smrtnosti.

U svezi s ginekološkim tumorima, davnih sedamdesetih godina 20. st., mjerene su serumske razine natrija i kalija u ovih bolesnica, ali rezultati istraživanja nisu dostupni na *Pubmedu*.

### 1.3.6. Povezanost serumske amilaze i zloćudnih tumora jajnika

Davne 1951. Weiss i sur. (44) prvi su opisali povezanost između hiperamilazemije i karcinoma pluća. Zatim su Tsunashima i sur. (45) 1976. izvijestili o slučaju bolesnice s karcinomom jajnika koji je proizvodio amilazu i od tada je opisano nekoliko slučajeva karcinoma (karcinom pluća, jajnika, multipli mijelom i feokromocitom) u kojih je bila povećana razina amilaze u serumu bolesnika. Amilazu uglavnom proizvodi tkivo žlijezda slinovnica i gušterače, ali se geni za AMY1 i AMY2, također, izražavaju u plućima, dušniku, jajniku, jajovodima i grliću maternice, navode Seyama i sur. (46). Serumska amilaza je dobro poznat nespecifičan biljeg za dijagnozu upale gušterače.

Amilaza je enzim koji katalizira razgradnju škroba i kodirana je s dva različita mjesta: AMY1 (salivarni tip) i AMY2 (pankreasni tip) koji se nalaze na kratkom kromosomu na mjestu 1p21 (47). AMY2A mogući je tumorski supresorski gen i njegovo potkazivanje može biti povezano s karcinogenezom, navode Kang i sur. (48). Iako amilaza sama po sebi ne mora biti povezana s karcinogenezom, ona može biti korisna kao tumorski biljeg. Mehanizmi povećanja razine amilaze je nepoznat. Seyama i sur. izvijestili su kako je AMY1 gen (salivarni tip) isključivo i jako eksprimiran u slinovnicama i u adenokarcinomima pluća koji proizvode amilazu (46). Također, izviješteno je kako AMY2A (pankreasni tip) može biti povezan s karcinogenezom (48, 49). Neoplastična transformacija stanica može imati za posljedicu ekspresiju AMY1 gena i biosintezu salivarnoga tipa amilaze.

Nekoliko istraživanja ispitalo je povezanost hiperamilazemije i karcinoma jajnika. Zakrezewska i Pietrynczak (50) pokazali su kako je 39 % bolesnica s karcinomom jajnika imalo hiperamilazemiju (dominantna je bila amilaza salivarnoga tipa) te da je amilaza bila znakovito povišena u bolesnica s karcinomom jajnika. No, njihovo istraživanje nije uzelo u obzir dobnu razliku. Ueda i sur. (51) izvijestili su kako se serumska amilaza povećava usporedo sa starenjem te da je dob vjerojatno zbunjujući čimbenik.

Ipak istraživanje Kawakite i sur. (52) pokazuje da je razina serumske amilaze bila povišena neovisno o dobi te da je 93,5 % bolesnica s karcinomom jajnika imalo povišenu razinu serumske amilaze. Isti autori (52) zaključuju kako mjerenje serumske amilaze, zajedno s drugim biljezima, može biti obećavajući čimbenik u otkrivanju tumora što su predložili i drugi autori (50), posebno u slučajevima seroznoga adenokarcinoma.

**SVRHA RADA:**

1. Ustanoviti može li se CA125 u slini koristiti u dijagnostici zloćudnosti jajnika kao i u praćenju bolesnica s karcinomom jajnika.
2. Ustanoviti koreliraju li salivarne vrijednosti CA125 s CA125 u serumu.
3. Ustanoviti postoji li razlika na temelju serumskoga C-reaktivnog proteina, kalija, amilaze i količine trombocita između osoba s dobroćudnim i zloćudnim tumorima jajnika, odnosno, ukazuje li koji od navedenih parametara na zloćudne tumore jajnika.
4. Usporediti serumske nalaze i kliničke parametre u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika te odrediti njihov utjecaj na prognozu bolesti.

## **2. ISPITANICE I POSTUPCI**

## 2.1. Ispitanice

Ispitnu skupinu činilo je 50 bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika, a kontrolnu skupinu činilo je 48 bolesnica s dobroćudnim tumorima jajnika.

Uključni kriteriji su: tumorska tvorba na jajniku ustanovljena na temelju transvaginalnoga ultrazvuka i patohistološkoga nalaza nakon uzete biopsije. Isključni kriteriji su bile zdrave osobe ili osobe kod kojih bolest nije bila na jajniku. Veličina skupine određena je po radovima koji su već objavljeni na sličnu temu kao i temeljem pojavnosti karcinoma jajnika.

## 2.2. Postupci

Slinu su bolesnice sa dobroćudnim i zloćudnim ginekološkim tumorima skupljale tijekom pet minuta u kalibrirane epruvete dok su sjedile, a po metodi Wu Wang i sur (53).

Serum je dobiven venepunkcijom iz antekubitalnih vena što je i rutinski postupak vezan uz ove bolesnice, a kako bi se odredio serumski CA125. U svih ispitanica se na temelju enzimskoga imunotesta (engl. ELISA, odnosno, *enzyme immuno linked immunosorbent assay*) određivala količina salivarnoga i serumskoga CA125. Nadalje, krv se uzimala iz antekubitalnih vena i stavljala u epruvete koje imaju citrat kako bi se preveniralo zgrušavanje krvi, a nakon toga su transportirane kako bi se krv analizirala na automatskom aparatu. Krv se izmiješala i postavila u aparat koji ima tekuće stanice, fotometre i otvore koji analiziraju različite elemente u krvi. Aparat je mjerio broj i tip različitih stanica u krvi te su se rezultati ispisali. Aparati koji mjere parametre u krvi, usisavaju mali uzorak putem uskih tuba, zatim senzori lasera broje stanice koje prolaze i identificiraju ih; taj postupak naziva se protočna citometrija. Dva osnovna senzora koja se koriste su detektori svjetla i električna impedancija. Aparat određuje tip stanice u krvi na temelju analize veličine i aspekata svjetla koje prolazi kroz stanice. Automatizirani aparati, također, mjere količinu hemoglobina u krvi i unutar svakoga eritrocita. To se radi tako da se nadoda otapalo koje dovodi do lize stanice koja se onda pumpa u kivetu za spektrofotometrijsko mjerenje. Promjena boje u lizatu odgovara sastavu hemoglobina u krvi.



Dijagnoza anemije postavlja se na temelju smanjene koncentracije hemoglobina u kompletnoj krvnoj slici. Odrastao muškarac je anemičan ako mu je koncentracija hemoglobina manja od 130 g/L, a odrasla žena ako joj je koncentracija hemoglobina manja od 120 g/L. CRP se određuje uz pomoć lateksa imunoturbidimetrijskim testom. Dakle, komadići lateksa prekriju se antitijelom koje je specifično za ljudski CRP te se nakupljaju u prisutnosti CRP-a iz uzorka te oblikuju imunokomplekse. Imunokompleksi uzrokuju povećano raspršenje svjetlosti koje je proporcionalno koncentraciji CRP-a u serumu. Raspršenje svjetlosti se mjeri očitavajući turbiditet odnosno apsorpciju na 570 nm. Koncentracija CRP-a se određuje iz kalibracijske krivulje koja se dobije iz standardnih CRP-a koji su poznate koncentracije.

Kalij se određivao atomskom apsorpcijskom spektrofotometrijom. Nalazi CA 125 iz slina i seruma kao i ostali navedeni su se uspoređivali s vrstom bolesti.

### 2.3. Statistička analiza

Statistička analiza provedena je korištenjem statističkoga programskog paketa STATISTICA verzija 12 (StatSoft, Inc., Tulsa, OK, USA) te MedCalc verzija 19 (*MedCalc Software*, Ostend, Belgium; <https://www.medcalc.org>; 2019). Kategorijske varijable prikazane su kao broj i udio (%). Kvantitativne varijable su testirane na normalnost raspodjele korištenjem Kolmogorov–Smirnov testa te prikazane kao aritmetička sredina (AS) i standardna devijacija (SD) ili kao medijan i interkvartilni raspon (IQR) ovisno o tipu distribucije. Razlika između skupina za kvantitativne varijable testirana je Mann-Whitney U-testom. Povezanost dviju metoda mjerenja CA125 (serum i slina) testirana je Spearmanovom korelacijskom analizom, testom konkordancije te Bland-Altman analizom uz grafički prikaz iste. Povezanost CA125 u serumu i slini s drugim varijablama u podskupinama (dobroćudno, zloćudno) testirana je Spearmanovom korelacijskom analizom.

ROC analiza korištena je za analizu prediktivnosti nalaza CA125 (serum i slina) za zloćudnu bolest, uz prikaz površine ispod krivulje (AUC), uz 95 %-tni interval pouzdanosti (95 % CI), osjetljivosti i specifičnosti, pozitivnoga i negativnoga omjera vjerojatnosti za dijagnozu (+LR, -LR) uz 95 % CI za različite granične vrijednosti.

Kaplan–Meierova analiza korištena je za analizu preživljenja u skupini zloćudne bolesti čiji su rezultati prikazani kao Kaplan–Meierova krivulja preživljenja te medijan i IQR. Vrijeme preživljenja uneseno je kao vrijeme od postavljanja dijagnoze do smrtnog ishoda ili kao cenzurirana varijabla vremena do zadnje kontrole. Povezanost preživljenja s potencijalnim prediktorima (nezavisnim varijablama) analizirana je korištenjem Coxove regresijske analize proporcionalnih rizika korištenjem stupnjevitoga pristupa pojedinačnoga isključivanja varijabli iz modela.

Rezultati Coxove regresijske analize proporcionalnih rizika prikazani su kao omjeri rizika (HR) i 95 % CI. Svi testovi provedeni su kao dvostrani, a  $P < 0.05$  korišten je kao značajan u provedenim analizama.

### **3. REZULTATI**

## 3.1 Karakteristike ispitanika

U studiju je uključeno 98 žena (48 s dobroćudnim te 50 sa zloćudnim tumorima jajnika) kojima je neposredno prije postavljanja dijagnoze uzet uzorak krvi te sline za određivanje tumorskoga markera CA125. Iz Tablice je vidljivo da je skupina sa zloćudnim tumorima bila značajno starija ( $59.3 \pm 14.5$  god. prema  $46.9 \pm 16.24$  god.,  $p < 0.001$ ) uz značajno više vrijednosti CA125 markera u slini (medijan (IQR),  $>500$  ( $>500$ - $>500$ ) prema  $>500$  ( $252$ - $>500$ ) kIU/L,  $p = 0.017$ ) te serumu (medijan (IQR),  $491.7$  ( $145.7$ - $855.0$ ) prema  $28.1$  ( $12.1$ - $66.1$ ) kIU/L,  $p < 0.001$ ) te CRP-a (medijan (IQR),  $23.1$  ( $7.2$ - $62.6$ ) prema  $3.10$  ( $1.35$ - $4.85$ ) mg/L,  $p < 0.001$ ). Također je u skupini sa zloćudnim tumorima utvrđena značajno viša razina leukocita i trombocita ( $p < 0.001$  za oboje) te niža razina hemoglobina ( $p < 0.001$ ). Ostali parametri pokazivali su usporedive vrijednosti (broj eritrocita, razina kalija, natrija, klorida i kalcija u serumu ( $p > 0.05$  za sve) te amilaze ( $p = 0.537$ ).

Tablica 1. Karakteristike ispitanika (N=98)

Varijabla	Skupina s dobroćudnim tumorima		Skupina sa zloćudnim tumorima		Statistika	
	N	AS $\pm$ SD*	N	AS $\pm$ SD*	Z	p-vrijednost
Godina rođenja	48	[1931-2001]	50	[1935-1992]	3.678	<b>&lt;0.001</b>
Dob (god.)	48	$46.9 \pm 16.24$	50	$59.3 \pm 14.5$	-3.678	<b>&lt;0.001</b>
CA125 slina (kIU/L)	47	$>500$ ( $252$ - $>500$ ) [ $9.6$ - $>500$ ]	44	$>500$ ( $>500$ - $>500$ ) [ $38.4$ - $>500$ ]	-2.379	<b>0.017</b>
CA125 serum (kIU/L)	47	$28.1$ ( $12.1$ - $66.1$ ) [ $4.5$ - $>500$ ]	48	$491.7$ ( $145.7$ - $855.0$ ) [ $9.6$ - $10000$ ]	-5.590	<b>&lt;0.001</b>
E ( $10^{12}$ /L)	48	$4.39 \pm 0.46$	50	$4.25 \pm 0.52$	1.620	0.105
Hgb (g/L)	48	$132 \pm 14$	50	$122 \pm 14$	3.642	<b>&lt;0.001</b>
L ( $10^9$ /L)	47	$7.33 \pm 2.37$	50	$9.35 \pm 2.63$	-4.136	<b>&lt;0.001</b>
Trc ( $10^9$ /L)	47	$240 \pm 72$	49	$333 \pm 116$	-4.551	<b>&lt;0.001</b>
K (mmol/L)	47	$4.2 \pm 0.4$	50	$4.4 \pm 0.5$	-1.617	0.106
Na (mmol/L)	15	$140 \pm 2.5$	29	$137 \pm 6$	1.300	0.194
Cl (mmol/L)	15	$105 \pm 2$	26	$104 \pm 4$	0.866	0.386
Ca (mmol/L)	44	$2.40 \pm 0.11$	49	$2.37 \pm 0.20$	1.931	0.053
Amilaza (U/L)	47	$55 \pm 22$	48	$56.5$ ( $42.0$ - $65.0$ ) [ $13$ - $1304$ ]	-0.618	0.537
CRP (mg/L)	48	$3.10$ ( $1.35$ - $4.85$ )	50	$23.1$ ( $7.2$ - $62.6$ )	-6.101	<b>&lt;0.001</b>

Legenda: \*podaci su prikazani kao aritmetička sredina (AS)  $\pm$  standardna devijacija (SD) ili kao medijan (interkvartilni raspon) i/ili [raspon]; E – broj eritrocita, Hgb – razina hemoglobina, L – broj leukocita, Trc – broj trombocita, K – razina kalija, Na – razina natrija, Cl – razina klorida, Ca – razina kalcija, CRP – C-reaktivni protein.

Raspodjela prema pojedinome tipu dobroćudnoga i zloćudnoga tumora prikazana je u Tablicama 2 i 3 iz kojih je vidljivo da je najučestalija patohistološka dijagnoza dobroćudnoga tumora bila *Cystis endometriotica ovarii* (41.66 %), uz *Cystadenoma serosum ovarii* (10.42 %), *Cystis simplex ovarii* (10.42 %) te *Fibroma ovarii* (8.33 %) i Teratoma dermoides (8.33%). Najučestalije patohistološke dijagnoze među zloćudnim tumorima bile su *Adenocarcinoma serosum ovarii* (68.0 %) te *Tumor serosum atypicum proliferans ovarii* (10.0 %).

Tablica 2. Učestalost pojedinog tipa tumora u skupini s dobroćudnim tumorima (N=48)

<b>Tip tumora</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Cystis endometriotica ovarii</i>	20	41,66
<i>Cystadenoma serosum ovarii</i>	5	10.42
<i>Cystis simplex ovarii</i>	5	10.42
<i>Fibroma ovarii</i>	4	8.33
Teratoma dermoides	4	8.33
<i>Cystadenoma mucinosum</i>	3	6.25
<i>Cystis haemorrhagica</i>	2	4.17
<i>Cystis serosa</i>	2	4.17
<i>Cystis paraovarialis</i>	2	4.17
<i>Abscessus tuboovarialis</i>	1	2.08

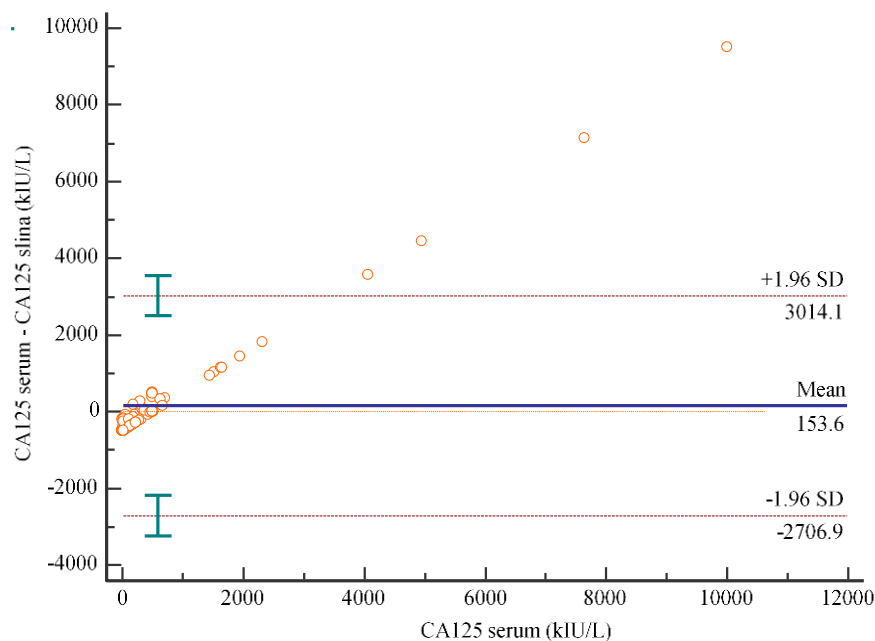
Tablica 3. Učestalost pojedinoga tipa tumora u skupini sa zloćudnim tumorima (N=50).

<b>Tip tumora</b>	<b>N</b>	<b>%</b>
<i>Adenocarcinoma serosum ovarii</i>	34	68.00
<i>Tumor serosum atypicum proliferans ovarii</i>	5	10.00
<i>Adenocarcinoma clarocellulare ovarii</i>	2	4.00
<i>Tumor mucinosum atypicum proliferans ovarii</i>	2	4.00
<i>Adenocarcinoma mucinosum ovarii</i>	2	4.00
<i>Adenocarcinoma metastaticum ovarii (Colon)</i>	1	2.00
<i>Tumor Brenneri serosum ovarii</i>	1	2.00
<i>Cystadenocarcinoma papilare mucinosum ovarii</i>	1	2.00
<i>Tumor serosum atypicum ovarii cum microinvasione</i>	1	2.00
<i>Granulosa cell tumor ovarii</i>	1	2.00

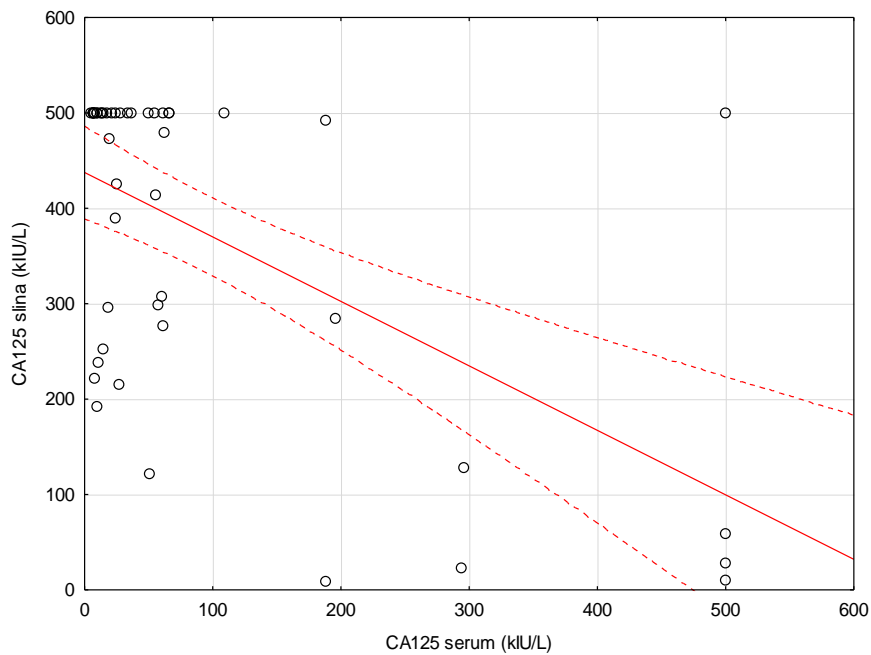
### 3.2 Usporedba mjerenja CA125 u serumu i slini

Analizom mjerenja CA125 u serumu i slini na cijelom uzorku (N=91) nije utvrđena statistički značajna korelacija ( $R=-0.006$ ,  $p=0.953$ , Spearmanova korelacijska analiza) niti konkordancija (podudarnost rezultata) ( $CCC= -0.065$ , 95 %  $CI= -0.177 - 0.049$ ). Izrazita nepodudarnost rezultata iz dva uzorka vidljiva je i korištenjem Bland-Altman analize (Grafikon 1) gdje se vidi linearna ovisnost (povećanje) razlike između mjerenja u serumu i slini s povećanjem razine CA125 izmjenom u serumu.

Analiza mjerenja CA125 u serumu i slini u skupini sa zloćudnim tumorima (N=44) pokazuje isti obrazac ( $R= 0.087$ ,  $p=0.575$ , Spearmanova korelacijska analiza) nepodudarnosti kao i na cijelom uzorku ispitanika, dok je u skupini dobroćudnih tumora (N=47) utvrđena blaga statistički značajna, obrnuto proporcionalna povezanost vrijednosti CA125, izmjerenih u serumu i slini ( $R= -0.415$ ,  $p=0.004$ , Spearmanova korelacijska analiza; Grafikon 2). Porast vrijednosti razine CA125 u serumu, povezan je sa smanjenjem izmjerene vrijednosti CA125 u slini uz 17.5 % varijabilnosti CA125 u slini objašnjene razinom CA125 u serumu.



Slika 1. Bland-Altman plot usporedbe rezultata mjerenja CA125 u serumu i slini



Slika 2. Grafikon raspršenja za povezanost rezultata mjerenja CA125 u serumu i slini u skupini dobroćudnih tumora (N=47);  $R = -0.415$ ,  $p = 0.004$ , Spearmanova korelacijska analiza

### 3.3 Povezanost mjerenja CA125 u serumu i slini s dobi i provedenim laboratorijskim mjerenjima

Iz Tablica 4 i 5 vidljivo je da je utvrđena značajna povezanost razine CA125 mjerene u serumu i dobi ispitanika u skupini s dobroćudnim i u skupini sa zloćudnim tumorima, ali je predznak povezanosti suprotan.

Tablica 4. Povezanost CA125 u serumu i slini s dobi i laboratorijskim mjerenjima u skupini s dobroćudnim tumorima (N=48)

	<b>N</b>	<b>R</b>	<b>p-vrijednost</b>
CA125 slina / Dob	47	0.277	0.060
CA125 slina / E	47	<b>0.356</b>	<b>0.014</b>
CA125 slina / Hgb	47	<b>0.351</b>	<b>0.016</b>
CA125 slina / L	46	0.046	0.761
CA125 slina / Trc	46	-0.013	0.931
CA125 slina / K	46	0.117	0.441
CA125 slina / Na	15	-0.126	0.654
CA125 slina / Cl	15	0.022	0.937
CA125 slina / Ca	43	0.062	0.693
CA125 slina / Amilaza	46	0.208	0.165
CA125 slina / CRP	47	0.097	0.516
CA125 serum / Dob	47	<b>-0.299</b>	<b>0.041</b>
CA125 serum / E	47	0.004	0.978
CA125 serum / Hgb	47	-0.161	0.279
CA125 serum / L	46	0.058	0.704
CA125 serum / Trc	46	-0.106	0.483
CA125 serum / K	46	0.143	0.344
CA125 serum / Na	15	-0.151	0.592
CA125 serum / Cl	15	0.073	0.795
CA125 serum / Ca	43	-0.073	0.642
CA125 serum / Amilaza	46	-0.125	0.407
CA125 serum / CRP	47	0.240	0.105

Legenda: Podatci su prikazani kao broj (N) ispitanika, R – Spearmanov korelacijski koeficijent te kao p-vrijednost. E – broj eritrocita, Hgb – razina hemoglobina, L – broj leukocita, Trc – broj trombocita, K – razina kalija, Na – razina natrija, Cl – razina klora, Ca – razina kalcija, CRP – C-reaktivni protein.



Tablica 5. Povezanost CA125 u serumu i slini s dobi i laboratorijskim mjerenjima u skupini sa zloćudnim tumorima

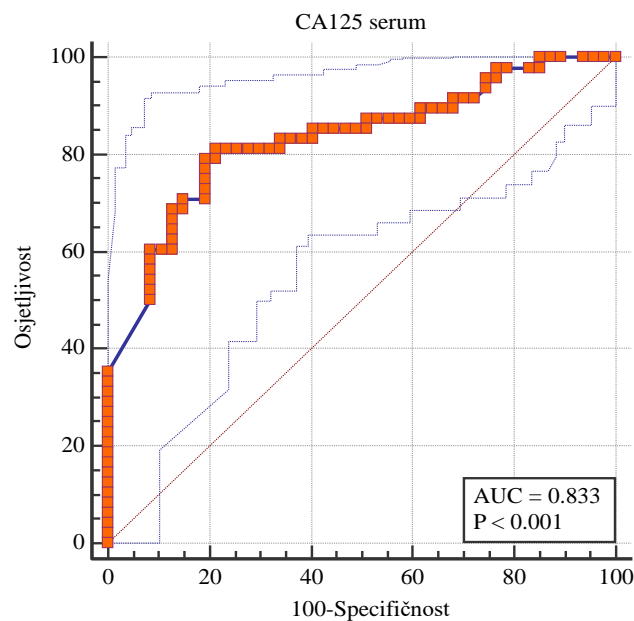
	<b>N</b>	<b>R</b>	<b>p-vrijednost</b>
CA125 slina / Dob	44	-0.239	0.118
CA125 slina / E	44	0.200	0.193
CA125 slina / Hgb	44	0.153	0.323
CA125 slina / L	44	-0.054	0.729
CA125 slina / Trc	43	0.036	0.817
CA125 slina / K	44	0.006	0.967
CA125 slina / Na	24	-0.336	0.109
CA125 slina / Cl	21	0.034	0.883
CA125 slina / Ca	43	0.146	0.350
CA125 slina / Amilaza	42	-0.104	0.514
CA125 slina / CRP	44	-0.079	0.609
CA125 serum / Dob	48	<b>0.307</b>	<b>0.034</b>
CA125 serum / E	48	-0.034	0.819
CA125 serum / Hgb	48	-0.139	0.347
CA125 serum / L	48	0.205	0.162
CA125 serum / Trc	47	0.202	0.173
CA125 serum / K	48	0.097	0.513
CA125 serum / Na	27	-0.163	0.416
CA125 serum / Cl	24	0.172	0.423
CA125 serum / Ca	47	-0.079	0.599
CA125 serum / Amilaza	46	0.122	0.421
CA125 serum / CRP	48	<b>0.484</b>	<b>0.000</b>

Legenda: Podatci su prikazani kao broj (N) ispitanika, R – Spearmanov korelacijski koeficijent te kao p-vrijednost. E – broj eritrocita, Hgb – razina hemoglobina, L – broj leukocita, Trc – broj trombocita, K – razina kalija, Na – razina natrija, Cl – razina klora, Ca – razina kalcija, CRP – C-reaktivni protein.

Dok je u skupini s dobroćudnim tumorima utvrđena obrnuto proporcionalna povezanost ( $R = -0.299$ ,  $p = 0.041$ ), u skupini sa zloćudnim tumorima utvrđena je upravo proporcionalna povezanost s dobi ( $R = 0.307$ ,  $p = 0.034$ ). U skupini s dobroćudnim tumorima utvrđena je značajna povezanost razine CA125 izmjerene u slini s brojem eritrocita ( $R = 0.356$ ,  $p = 0.014$ ) te usporedivo s razinom hemoglobina ( $R = 0.351$ ,  $p = 0.016$ ). U skupini sa zloćudnim tumorima utvrđena je značajna povezanost razine CA125 mjerene u serumu s razinom CRP-a ( $R = 0.484$ ,  $p < 0.001$ ). Sve utvrđene statistički značajne povezanosti bile su blage razine. Za ostala laboratorijska mjerenja nije utvrđena značajna povezanost s CA125, mjerenim u serumu i slini, u obje skupine ispitanika (Tablica 4 i 5).

### 3.4 Prediktivnost razine CA125 u serumu i slini za zloćudnu bolest

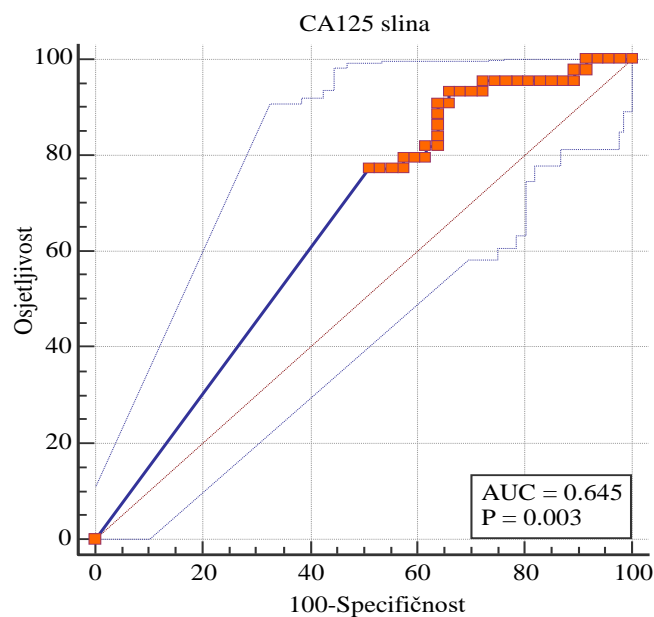
Kako bi se utvrdila prediktivnost razine CA125 u serumu za prisutnost zloćudne bolesti, provedena je ROC analiza usporedbom skupina te je utvrđeno statistički značajno razlikovanje uz AUC od 0.833 (95 % CI, 0.743-0.902,  $z=7.918$ ,  $p<0.001$ ) uz razlikovni kriterij od  $>109$  kIU/L CA125 uz osjetljivost od 79.17 % (95 % CI, 65.0-89.5 %) te specifičnost od 80.85 % (95 % CI, 66.7-90.9 %) (Grafikon 3). Osjetljivost i senzitivnost uz odgovarajući +LR i -LR te 95 %-tne CI za različite razlikovne kriterijske vrijednosti CA125 prikazani su u Tablici u Prilogu 2. Najbolja razina dijagnostičke šanse (DO) utvrđena je za kriterijsku vrijednost  $>296$  kIU/L od 16.51 uz osjetljivost od 60.42 % (95 % CI, 45.3-74.2 %), specifičnost od 91.49 % (95 % CI, 79.6-97.6 %), +LR od 7.1 (95 % CI, 2.7 - 18.6) te -LR od 0.43 (95 % CI, 0.3 - 0.6).



Slika 3. Krivulja odnosa osjetljivosti/specifičnosti (ROC) za CA125 u serumu

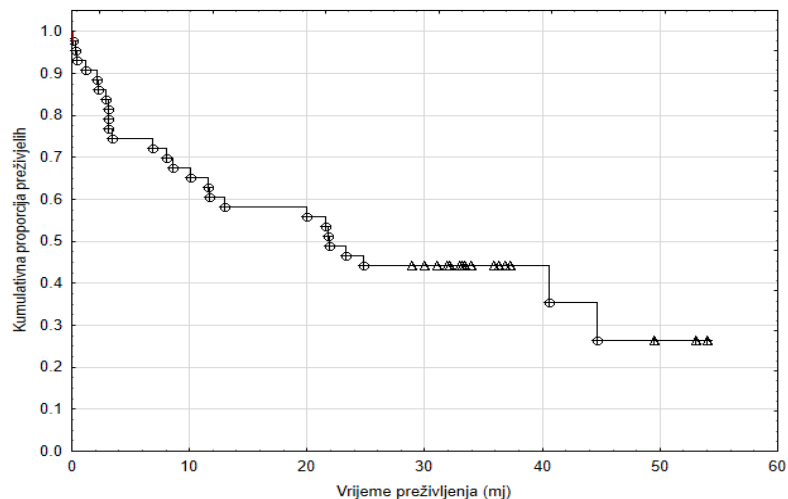
Kako bi se utvrdila prediktivnost razine CA125 u slini za prisutnost zloćudne bolesti, provedena je ROC analiza usporedbom skupina te je utvrđeno statistički značajno razlikovanje uz AUC od 0.645 (95 % CI, 0.538-0.743,  $z=2.94$ ,  $p=0.003$ ) uz razlikovni kriterij od  $>299$  kIU/L CA125 uz osjetljivost od 93.18 % (95 % CI, 81.3-98.6 %) te specifičnost od 34.04 % (95 % CI, 20.9-49.3 %) (Grafikon 4). Prediktivnost razine CA125 u serumu statistički je bolja od one mjerene u slini ( $p<0.05$ ), uz značajno bolju specifičnost ( $p<0.05$ ).

Osjetljivost i senzitivnost, uz odgovarajući +LR i -LR te 95 %-tne CI za različite razlikovne kriterijske vrijednosti CA125, prikazani su u Tablici u Prilogu 3. Najbolja razina dijagnostičke šanse (DO) utvrđena je za kriterijsku vrijednost  $>277$  kIU/L od 8.25 (što je ispod razine od 10 potrebne za postavljanje individualne dijagnoze) uz osjetljivost od 95.45 % (95 % CI, 84.5-99.4 %), specifičnost od 27.66 % (95 % CI, 15.6-42.6 %), +LR od 1.32 (95 % CI, 1.1-1.6) te -LR od 0.16 (95 % CI, 0.04-0.76).



Slika 4. Krivulja odnosa osjetljivosti/specifičnosti (ROC) za CA125 u slini

### 3.5. Preživljenje i prediktivnost mjerenih varijabli za preživljenje u bolesnika sa zloćudnom bolesti



Slika 5. Kaplan-Meier grafikon preživljenja u mjesecima uz prikaz kompletnih (kružić) i cenzuriranih (trokut) podataka u skupini sa zloćudnom bolesti (N=50).

Analiza preživljenja pokazala je da je medijan preživljenja u skupini sa zloćudnom bolesti bio 21.9 mjeseci (IQR 3.39 – nepoznato) uz 95 % CI od 11.6 - 44.7 mjeseci (Grafikon 5). Coxovom analizom regresije proporcionalnih rizika utvrđen je model koji statistički značajno ( $\chi^2=32.305$ ,  $df=5$ ,  $p<0.001$ ) predviđa preživljenje. Kao statistički značajne nezavisne prediktivne varijable za preživljenje, utvrđene su razina CA125 mjerena u serumu, razina CA125 mjerena u slini, amilaza, razina hemoglobina te razina kalija (Tablica 6). Povećanje razine CA125 u serumu za svaku kIU/L smanjuje šansu za preživljenje za 0.1 % (HR 1.001,  $p=0.013$ ). Povećanje CA125 u slini za svaku kIU/L povećava šansu za preživljenje za 0.7 % (HR 0.993,  $p=0.002$ ). Povećanje razine amilaze za svaku U/L smanjuje šansu za preživljenje za 0.9 % (HR 1.009,  $p=0.013$ ). Povećanje razine hemoglobina za svaki g/L povećava šansu za preživljenje za 4 % (HR 0.960,  $p=0.044$ ). Povećanje razine kalija za svaki mmol/L povećava šansu za preživljenje za 78 % (HR 0.320,  $p=0.017$ ).

Tablica 6. Prediktorske varijable statistički značajno povezane s preživljenjem u skupini sa zloćudnom bolešću (N=50)

<b>Kovarijabla</b>	<b>b</b>	<b>SE</b>	<b>Wald</b>	<b>P-vrijednost</b>	<b>Exp(b)</b>	<b>95% CI za Exp(b)</b>
CA125 serum (kIU/L)	0.00038	0.0002	6.177	0.013	1.001	1.0001 to 1.0007
CA125 slina (kIU/L)	- 0.00737	0.0024	9.571	0.002	0.993	0.9880 to 0.9973
Amilaza (U/L)	0.00847	0.0034	6.094	0.014	1.009	1.0017 to 1.0153
Hgb (g/L)	- 0.04096	0.0203	4.059	0.044	0.960	0.9224 to 0.9989
K (mmol/L)	- 1.13840	0.4754	5.734	0.017	0.320	0.1262 to 0.8133

Legenda: b – regresijski koeficijent, SE – standardna pogreška, Wald – rezultat Waldove statistike, Exp(b) – omjer rizika (HR), 95 % CI za Exp(b) – 95 %-tni raspon pouzdanosti za HR, Hgb – razina hemoglobina, K – razina kalija.



#### 4.1. Značaj CA125 i CRP-a u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Biomarkeri imaju ključnu ulogu u ranom otkrivanju, dijagnozi i praćenju terapijskoga učinka te u recidivu karcinoma. Prijašnja istraživanja o karcinomu jajnika su se većinom fokusirala na otkrivanje i validaciju brojnih dijagnostičkih biomarkera. Primarni cilj ovog istraživanja bio je identificirati serumske biomarkere za prognozu i terapijski ishod bolesnica s karcinomima jajnika. Već je dobro poznato kako kronična upala ima utjecaja na karcinogenezu raznih karcinoma pa tako i jajnika.

C-reaktivni protein (CRP) uvelike se koristi kao biljeg u dijagnostici akutne i kronične upale. Zadnjih godina koristi se i kao predskazatelj dijagnostike kardiovaskularnih bolesti i drugih stanja, posebno zloćudnosti. Serumski CRP povišen je u mnogih bolesnika s raznim zloćudnim bolestima, ukazujući na ulogu upale u njihovom nastanku. Prospektivna istraživanja pokazala su veći rizik od nastanka zloćudnosti u osoba koje imaju povišen CRP. CRP proizvode hepatociti kao odgovor na upalne citokine prvenstveno, interleukin-6 koji se nalazi u mikrookolišu tumora. Preoperativna razina CRP-a je paralelna s progresijom, odnosno, patološkim stanjem zloćudnosti (npr. karcinomi želudca). Povišena razina CRP-a prediktor je kraćeg preživljenja u osoba sa sljedećim karcinomima: ezofagealni, kolorektalni, hepatocelularni, pankreasni, mokraćnog mjehura, bubrega, jajnika i grlića maternice i to nakon operativnoga zahvata. Mjerenje serumskog CRP-a je jednostavno, jeftino i dostupno u svakodnevnoj praksi te je korisno za određivanje stanja u kojem se pacijent sa zloćudnim tumorom nalazi prije ili nakon terapije.

Trabert i sur. (54) ustanovili su kako je povećan rizik od karcinoma jajnika bio povezan s povišenom razinom C-reaktivnog proteina (CRP), interleukina 1 alfa (IL-1 $\alpha$ ) i faktora tumorske nekroze dok razina interleukina 8 (IL-8) nije bila znakovito povezana s tim rizikom. Povišene razine CRP-a i faktora tumorske nekroze alfa bile su u pozitivnoj vezi s rizikom od nastanka karcinoma jajnika, čak pet godina prije postavljanja dijagnoze. Isti autori (54) zaključuju kako su C-reaktivni protein, IL-1alfa, IL-8 i faktor tumorske nekroze alfa povezani s povećanim rizikom od nastanka karcinoma jajnika, a na temelju njihova istraživanja koje je provedeno na 149 osoba s karcinomom jajnika i 140 kontrolnih ispitanika.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je CRP bio statistički značajno povišen kod bolesnica s karcinomom jajnika u odnosu na bolesnice s dobroćudnim tumorima na jajnicima ( $p < 0.001$ ).

Nadalje, Watanabe i sur. (55) ustanovili su povišen CRP u bolesnica sa stadijem II i IV karcinoma jajnika, koji je bio u obrnutoj korelaciji sa serumskim koncentracijama ukupnih proteina, prealbumina, transferina i proteina koji veže retinol. Uz to su isti autori (55) ustanovili kako je povećana proizvodnja vaskularnoga endotelnog čimbenika rasta povezana s poremećajem prehrane i upalom. Rezultati ovog istraživanja, također, pokazuju kako je CRP bio povišen kod bolesnica s karcinomom jajnika u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Dobrzycka i sur. (56) pokazali su kako su visoke razine IL-6, IL-8 i CRP-a bile povezane sa kraćim preživljenjem i preživljenjem bez bolesti u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika. Multivarijantna analiza u tom istraživanju pokazala je kako su IL-6, IL-8 i CRP u serumu neovisni prediktori perioda bez bolesti te ukupnog preživljenja. Preoperativna razina serumskoga IL-6, IL-8 i CRP-a čini se obećavajuća u razlikovanju bolesnica s epitelnim karcinomima jajnika u odnosu na kontrolne ispitanike. Nadalje, visoka razina IL-6, IL-8 i CRP-a u bolesnica s epitelnim karcinomima jajnika je loš prognostički čimbenik za ukupno preživljenje kao i period bez bolesti, što je ustanovljeno na uzorku od 118 bolesnica i 64 kontrolne ispitanice. Isti autori (56) zaključuju kako se njihova klinička uporabljivost još treba potvrditi u istraživanjima na velikome broju bolesnica s karcinomima jajnika.

Poole i sur. (57) ustanovili su kako je vrijednost CRP-a viša od 10 mg/L nasuprot razini koja je manja od 1 mg/L bila povezana s povećanim rizikom od zloćudnosti jajnika za 2,16 puta. Rezultati istraživanja Poole i sur. (57) pokazuju kako su povišene razine cirkulirajućega CRP-a povezane s povećanim rizikom od karcinoma jajnika te da uloga upale u njegovu nastanku treba biti dodatno razjašnjena. Autelitano i sur. (58) analizirali su uzorke od 244 zdrave ispitanice, 223 žene koje su bolovale od dobroćudnih ginekoloških stanja, 53 žene s *borderline* karcinomima jajnika i 222 žene sa zloćudnim epitelnim karcinomom jajnika. Isti autori (58) razvili su multivarijantni model u koji su uključeni serumski CA125, CRP, serumski amiloid-A (SAA), interleukin-6 (IL-6) i interleukin-8 (IL-8). Svaki od prije navedenih biomarkera pokazao je znakovito povišene koncentracije u plazmi u bolesnica sa



zloćudnim karcinomima jajnika u usporedbi s kontrolnim ispitanicima i bolesnicama s dobroćudnim ginekološkim stanjima.

Za razlikovanje *borderline* i zloćudnih karcinoma jajnika od kontrola i osoba s dobroćudnim bolestima, ovaj model pokazao je značajno bolje dijagnostičke karakteristike u odnosu na testiranje samo serumskoga CA125. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je CA125 u slini i u serumu, također, bio znakovito povišen kod bolesnica s karcinomom jajnika u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Istraživanje Autelitana i sur. (58) pokazuje kako testiranje grupe navedenih parametara ima znakovite prednosti u odnosu na samo testiranje serumskoga CA125 u razlikovanju simptomatskih žena sa zloćudnim i *borderline* karcinomima jajnika u odnosu na kontrolne ispitanike i žene s dobroćudnim ginekološkim bolestima. Cilj istraživanja Nakamure i sur. (59) bio je ustanoviti prognostičke čimbenike u epitelnom karcinomu jajnika te su određene vrijednosti serumskoga CA125 i CRP-a, kao i maksimalni standardizirani unos volumena primarnoga tumora (SUV max), uz pomoć pozitronske emisijske tomografije/kompjuterizirane tomografije (PET/CT) u odnosu na kliničke karakteristike bolesti i prognozu u 51 bolesnice. SUV max primarnoga tumora bio je znakovito povezan sa stadijem bolesti i histološkim nalazom. CA125 bio je znakovito povezan sa stadijem, histološkim nalazom i metastazama u limfnim čvorovima, dok je CRP bio znakovito povezan sa stadijem tumora. Preživljenje bez bolesti bilo je znakovito kraće u osoba koje su imale visoke SUV max, CA125 i CRP u odnosu na osobe s nižim vrijednostima istih parametara. Nadalje, ukupno preživljenje osoba koje su imale visok SUV max bilo je znakovito niže u odnosu na one koje su imale niski SUV max, koji je ujedno pokazatelj loše prognoze u ovih bolesnica. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je CRP također bio značajno povišen kod bolesnica s karcinomom jajnika, te da je CA125 u serumu bio nezavisni pokazatelj kraćega preživljenja u bolesnica s karcinomima jajnika. Toriola i sur. (60) analizirali su serume 170 žena s karcinomom jajnika koji su im mjereni dva puta prije postavljanja dijagnoze. Prosječno 6,4 godine prije postavljanja dijagnoze, ustanovljen je znakovito povećani rizik od karcinoma jajnika. S vremenom je povećanje serumske koncentracije CRP-a bilo povezano s povećanim rizikom od karcinoma. Edgell i sur. (61) analizirali su 362 uzorka seruma kod žena s karcinomom jajnika (150) i zdravih kontrola

(212) na temelju modela od pet biomarkera karcinoma jajnika odnosno CA125, CRP, serumskog amiloida A, interleukina 6 (IL-6) i interleukina 8 (IL-8).

Isti autori (61) navode kako je uporaba ovih nekoliko biomarkera dovelo do znakovitog poboljšanja u dijagnostici žena s karcinomima jajnika u usporedbi samo sa korištenjem CA125.

Retrospektivno istraživanje njemačkih autora (62), u kojem se kod 576 bolesnica s dobroćudnim i 242 bolesnice s zloćudnim tumorima određivao serumski CRP, pokazalo je povezanost serumskoga CRP-a s prisutnošću zloćudnih tumora jajnika neovisno o serumskome CA125, te da dob bolesnica može biti dodatan dijagnostički biljeg u diferencijalnoj dijagnozi masa na jajniku. Naime, u podskupini bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika serumski je CRP značajno korelirao s FIGO stadijem, rezidualnom masom tumora i dobi bolesnice, ali ne i sa stadijem tumora i histološkim tipom. Pokazalo se kako je serumski CRP neovisan predskazatelj zloćudnosti tumora jajnika. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je CRP bio povišen kod bolesnica s karcinomom jajnika u odnosu na bolesnice koje su imale dobroćudne tumore jajnika. Salivarne i serumske vrijednosti CA125, također, bile su znakovito povišene u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Ipak u našem istraživanju CRP nije se pokazao kao važan prognostički čimbenik za ukupno preživljenje bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika dok su se salivarni i serumski CA125 pokazali kao značajni predskazatelji ukupnoga preživljenja u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika. Vjerojatni razlog je značajna korelacija između vrijednosti CRP i serumskog CA 125 utvrđena u našem istraživanju.

Lundin i sur. (63) pokušali su ustanoviti povezanost nastanka karcinoma jajnika i vrijednosti serumskoga CRP-a prije postavljanja dijagnoze u Švedskoj, Sjedinjenim Američkim Državama i Italiji na 237 bolesnica i 427 odgovarajućih kontrola prema dobi. Općenito CRP nije korelirao s rizikom nastanka karcinoma jajnika. Ipak, značajno povećanje rizika je ostalo za koncentraciju CRP-a koja je bila viša od 10 mg/l i koja je ostala značajna i nakon ograničavanja analize na slučajeve koji su dijagnosticirani više od dvije ili pet godina od uzimanja krvi. Rizik od mucinoznih tumora povećavao se s visokim CRP-om, ali je broj

ispitanika u ovom istraživanju bio malen. Na kraju isti istraživači (63) zaključuju kako je rizik od epitelno-gajničnog karcinoma povezan s upalnim procesom.

Zakrzewska i Poznanski (64) određivali su IL-6 u 38 bolesnica s karcinomom gajnika, CRP i tkivni polipeptidni specifični antigen (TPS) prije i nakon kemoterapije te su ustanovili da su vrijednosti ispitivanih parametara bile znakovito povišene prije liječenja u odnosu na kontrolnu skupinu. Čini se kako su vrijednosti IL-6 i TPS-a bile znakovito povezane sa stadijem bolesti. Najviše vrijednosti IL-6 uočene su u bolesnica sa seroznim i mucinoznim karcinomom. Vrijednosti nevedena tri parametra smanjile su se u bolesnica koje su bile u remisiji, a nisu se mijenjale u bolesnica u progresiji ili kod stabilne bolesti. Isti autori (64) zaključuju kako je IL-6 posebno u kombinaciji s CRP-om i TPS-om koristan u dijagnozi i evaluaciji terapije u bolesnica s karcinomom gajnika. McSorley i sur. (65) dokazali su kako je rizik od nastanka karcinoma gajnika povezan s povišenim koncentracijama serumskog CRP-a, što je ustanovljeno na uzorku od 167 žena s epitelnim karcinomom gajnika u Americi i Engleskoj. Takav nalaz potvrđen je i u našem istraživanju.

#### 4.2. Značaj anemije, odnosno, hemoglobina u bolesnica sa zloćudnim tumorima gajnika

Preterapijska razina hemoglobina bila je granične vrijednosti s obzirom na period bez bolesti u bolesnica s invazivnim epitelnim karcinomom gajnika, navode Eichbaum i sur. (66). Nadalje, određena je granična prognostička vrijednost hemoglobina od 11,6 g/dL. Navedenim istraživanjem Chovanec i sur. (67) nisu ustanovili povezanost razine hemoglobina s prognozom u bolesnica s karcinomima gajnika. Pongsanon i sur. (68) ustanovili su kako je anemija prije početka kemoterapije bila znakovito povezana s ukupnim preživljenjem u bolesnica s epitelnim karcinomom gajnika, a granična prediktivna vrijednost iznosila je manje od 10.5 g/dl hemoglobina u serumu. U 250 bolesnica s karcinomom gajnika pokazano je kako je razina hemoglobina, prije i tijekom kemoterapije, identificirana kao prognostički čimbenik za ukupno preživljenje. Razina hemoglobina  $>$  ili  $=12$  g/dl bila je znakovito povezana s produženim ukupnim preživljenjem. Isti autori (68) zaključuju kako je razina hemoglobina važan prognostički kriterij u bolesnica s karcinomom gajnika.

Retrospektivna analiza 216 kartona bolesnica je napravljena tijekom 2003 do 2007 godine na uzorku bolesnica koje su imale potvrđeni 3-4 stadij karcinoma jajnika, jajovoda ili peritonealnog karcinoma. Pokazano je kako je razina hemoglobina bila slabo povezana s periodom bez bolesti i ukupnim preživljenjem bolesnica, navode Achariyapota i sur. (69).

Di Maio i sur. (70) navode kako je hemoglobin bio znakovit prediktor za period bez bolesti i ukupnog preživljenja u bolesnica s karcinomom jajnika. Bolesnice s hemoglobinom između 10 i 12 g/dl imale su veću sklonost recidivu i smrti u odnosu na bolesnice s normalnim hemoglobinom. Bolesnice koje su imale razinu hemoglobina ispod < 10 g/dl bile su sklonije recidivu bolesti i smrtnom ishodu u usporedbi s onima koje su imale normalan hemoglobin. Isti autori (70) zaključuju kako je razina hemoglobina prije kemoterapije, neovisan prognostički čimbenik perioda bez bolesti i ukupnog preživljenja u bolesnica s karcinomom jajnika. Anemija se pojavljuje u više od 30 % bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika prije kirurškoga zahvata. Visoka razina protupalnih citokina i pojačani oksidativni stres mogu doprinijeti nastanku anemije koja je povezana s karcinomom.

Iz tog razloga, Maccio i sur. (71) određivali su razinu hemoglobina u 91 bolesnice s epitelnim karcinomom jajnika, CRP, fibrinogen, leptin, reaktivne vrste kisika, antioksidantne enzime, glutation peroksidazu, IL-6, IL-1 beta, TNF alfa. Razina hemoglobina bila je niža u bolesnica koje su imale uznapredovali epitelni karcinom jajnika u odnosu na kontrole te su te vrijednosti hemoglobina inverzivno korelirale sa stadijem bolesti. Razina hemoglobina bila je u inverznoj korelaciji s CRP-om, fibrinogenom, IL-1beta, IL-6, TNFalfa i reaktivnim vrstama kisika dok je bila u pozitivnoj korelaciji s leptinom i glutation peroksidazom. Multivarijantna regresijska analiza pokazala je kako su stadij tumora i IL-6 neovisni čimbenici koji određuju vrijednost hemoglobina te da ovi nalazi pokazuju kako je anemija u epitelnome karcinomu jajnika uobičajena i da je njezina prisutnost povezana sa stupnjem bolesti u upalnim biljezima. Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je snižena vrijednost hemoglobina bila uobičajen nalaz u bolesnica s karcinomom jajnika u odnosu na bolesnice s dobroćudnim tumorima jajnika. Nadalje, razina hemoglobina bila je povezana s kraćim ukupnim preživljenjem bolesnica. Povećanje hemoglobina za svaki g/L povećava ukupno preživljenje bolesnica za 4 % .

#### 4.3. Značaj serumske amilaze u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Opisani su brojni slučajevi koji povezuju hiperamilazemiju s fenotipom salivarne amilaze u bolesnica sa zloćudnim tumorima i/ili multiplim mijelomima. Moriyama i sur. (72) izolirali su i okarakterizirali sijalilnu salivarnu amilazu iz multiploga mijeloma i/ili stanica karcinoma pluća. Na temelju retrospektivnoga istraživanja izolirana je sijalilna salivarna amilaza u serumu bolesnica s karcinomom jajnika, pri čemu ovi slučajevi nisu prepoznati na rutinskim analizama izoamilaza. Hiperamilazemija i promjene u serumskim izoamilazama su također utvrđene u bolesnica s tumorima pluća, kod akutnoga salpingitisa i rupturiranih ektopičnih trudnoća kao i različitim tumorima jajnika te su one sugerirane kao potencijalni tumorski biljezi (73). Juang i sur. (74) ustanovili su hiperamilazemiju u bolesnice koja je imala stadij III endometrioidnog adenokarcinoma te je vrijednost serumske amilaze drastično pala nakon odstranjenja tumora jajnika. Iz tog razloga isti autori (74) navode kako u bolesnica s akutnom abdominalnom boli i povišenom razinom serumske amilaze u diferencijalnoj dijagnostici akutnoga pankreatitisa, treba isključiti i tumore jajnika. Nadalje, Zakrzewska i Pietrynczak (75) mjerili su ukupnu aktivnost alfa-amilaze i njezinoga salivarnog izoenzima u serumu bolesnica s karcinomom jajnika različitih podtipova prije, za vrijeme i nakon radioterapije. Prije radioterapije aktivnost ovih enzima bila je znakovito viša u bolesnica sa seroznim cistadenokarcinomom jajnika te je liječenje zračenjem dovelo do smanjenja ukupne salivarne amilaze i izoenzima salivarne amilaze u serumu. Isti autori proveli su istraživanje na 40 bolesnica s različitim tipovima karcinoma jajnika, prije i sedam dana nakon kirurškoga zahvata, u kojem je odstranjen tumor. Ustanovili su znakovito povećanje u bolesnica koje su imale serozni karcinom jajnika da bi sedam dana nakon operacije vrijednosti alfa amilaze i njezinoga izoenzima pale unutar referentnih vrijednosti. Sichel i sur. (76) su kod 75 bolesnica sa karcinomom jajnika istraživali galaktoziltransferazu, CA125, izoenzime amilaze i alkalnu fosfatazu. Nakon minimalno 18 mjeseci praćenja ovih bolesnica, utvrđeno je kako niti jedan od ovih biljega ne pokazuje zadovoljavajuće dijagnostičke kriterije za dokaz skrivenih karcinoma. CA125 pokazao je najbolje rezultate, galaktoziltransferaza najveću osjetljivost kod endometrioidnih karcinoma, dok amilaza i alkalna fosfataza nisu od značaja u praćenju ovih karcinoma.

Suh i sur. (77) obradili su 319 bolesnica kod kojih je patohistološki potvrđen endometrioidni adenokarcinom te su odredili prije operacije serumski CA125 i odnos neutrofila/limfocita, trombocita/limfocita, CRP, albumin, trombocite i fibrinogen. Omjer neutrofila/limfocita kao i trombocita/limfocita i serumski CA125, bili su viši u osoba koje su imale pozitivne limfne čvorove u odnosu na ostale bolesnice, dok je serumski albumin pokazivao obrnuti odnos te bio je niži u bolesnica s pozitivnim limfnim čvorovima.

Nekoliko istraživanja ispitivalo je povezanost hiperamilazemije i karcinoma jajnika. Zakrezewska i Pietrynczak (50) pokazali su kako je 39% bolesnica s karcinomom jajnika imalo hiperamilazemiju (dominantna je bila amilaza salivarnog tipa) te da je amilaza bila znakovito povišena u bolesnica s karcinomom jajnika. Njihovo istraživanje nije uzelo u obzir dobne razlike. Ueda i sur. (51) utvrdili su kako se razina serumske amilaze povećava sa starenjem te da je dob vjerojatno zbunjujući čimbenik. Istraživanje Kawakite i sur. (52) pokazuje da je razina serumske amilaze bila povišena, neovisno o dobi, te da je 93,5 % bolesnica s karcinomom jajnika imalo povišenu razinu serumske amilaze. Isti autori (52) zaključuju kako mjerenje serumske amilaze zajedno s drugim biljezima može biti obećavajući čimbenik u detekciji tumora, što su predložili i drugi autori (50), posebno u slučajevima seroznog adenokarcinoma. Kawakita i sur. (52) uspoređivali su skupinu bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika (njih 70) sa bolesnicama koje su imale dobroćudne tumore jajnika (njih 158). S obzirom na razinu serumske amilaze, ustanovili su znakovite razlike između grupe 1 i 2. Bolesnice sa seroznim karcinomom imale su znakovito češće hiperamilazemiju u odnosu na pacijentice s drugim karcinomima, kao i u usporedbi s onima s dobroćudnim tumorima. Nije bilo korelacije između serumskoga CA125 i serumske amilaze. Autori navode kako tumori koji proizvode amilazu mogu oponašati pankreatitis, te zato što je hiperamilazemija uobičajena u bolesnica s karcinomima jajnika, treba imati na umu da u bolesnica s hiperamilazemijom može postojati karcinom jajnika nakon isključivanja drugih mogućih dijagnoza.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako su povišene vrijednosti serumske amilaze bile znakovit neovisni prognostički čimbenik ukupnoga preživljenja bolesnica s karcinomima jajnika. Naime, povećanje serumske amilaze za svaku U/L smanjuje ukupno preživljenje bolesnica s karcinomom jajnika za 0,9 %.

#### 4.4. Značaj trombocita u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Preoperativna trombocitoza je poznata kao negativan prognostički čimbenik za epitelni karcinom jajnika. Trombocitoza se definira kao broj trombocita  $> 450 \times 10^9/L$ . Trombocitoza je neovisni prediktor povećanog rizika od recidiva. Među ranim stadijima (I/II) postojalo je petogodišnje povećanje rizika od smrti i skoro 8 puta veći rizik od recidiva neovisno povezan s trombocitozom. Preoperativna trombocitoza ukazuje na lošiji period bez bolesti i ukupno preživljenje u bolesnica s epitelnim karcinomima jajnika. Trombocitoza je također povezana s opsežnijom bolesti, rezidualnom bolesti i postoperativnim posljedicama u 587 žena, navode Allensworth i sur (78). Reaktivna trombocitoza je izviještena za razne solidne tumore. Nekoliko istraživanja je preoperativnu trombocitozu u karcinomu jajnika identificiralo kao biljeg agresivne biologije tumora. Preoperativna trombocitoza (trombociti veći od  $400 \times 10^9/L$ ) je ustanovljena u 20 od 65 (37,5%) bolesnica s karcinomom jajnika koje su imale i niži hemoglobin, uznapređovaliji stadij bolesti i viši gradus tumora, navode Crasta i sur. (79). Trombocitoza je opisana za ginekološke karcinome poput endometrijskog, vulvarnog i cervikalnog. Gungor i sur. (80) su analizirali podatke od 292 žene s epitelnim karcinomom jajnika. 124 bolesnice (42,5%) su imale trombocitozu. Bolesnice s trombocitozom su imale znakovito više preoperativne vrijednosti CA-125, uznapređovaliji stadij bolesti, tumore višeg gradusa i kraće preživljenje. Trombocitoza je znakovit negativni prognostički čimbenik za preživljenje bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika, a ukazuje na agresivniju tumorsku biologiju i kraće preživljenje. Man i sur. (81) su kod 190 bolesnica s karcinomom jajnika ispitivali plazma D-dimer, fibrinogen i trombocite prije terapije, a u usporedbi s kliničkopatološkim karakteristikama, preživljenjem bez progresije bolesti i ukupnim preživljenjem.

Povišena razina serumskog D-dimera, hiperfibrinogenemija i trombocitoza su bile povezane s uznapređovalim stadijem bolesti, te su se ti parametri pokazali kao neovisni prognostički čimbenici za ukupno preživljenje. Uz to su fibrinogen i broj trombocita bili neovisni prognostički čimbenik za preživljenje bez progresije bolesti. Bolesnice koje su imale barem dva poremećaja u ispitivanim parametrima su imale kraće preživljenje i kraći period bez bolesti u odnosu na one bolesnice koje su imale poremećaj samo jednog parametra. Autori



(81) zaključuju kako su serumski D-dimer, fibrinogen, i broj trombocita potencijalni biljezi koji predskazuju progresiju bolesti i uspjeh kirurškog liječenja u ovih bolesnica.

Rezultati našeg istraživanja su utvrdili kako je znakovito povišena razina trombocita ustanovljena u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Ipak, rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili kako je razina trombocita nezavisni prognostički čimbenik ukupnog preživljenja u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika što nije u skladu s rezultatima Man i sur. (81). U 33 osobe s uznapredovalim stadijem karcinoma jajnika napravljeni su koagulacijski testovi koji su uključivali protrombinsko vrijeme, aktivirano parcijalno tromboplastinsko vrijeme, internacionalni normalizirani omjer, fibrinogen, D-dimer i broj trombocita, te su bolesnice s karcinomom jajnika imale znakovito različite vrijednosti u odnosu na kontrolnu skupinu. Razina CA125 je korelirala s višim vrijednostima D-dimera, a produženo protrombinsko vrijeme je bilo povezano s kraćim ukupnim preživljenjem i periodom bez progresije bolesti. Rezultati našeg istraživanja također pokazuju kako su bolesnice sa zloćudnim tumorima jajnika imale više vrijednosti trombocita u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. U 136 bolesnica sa zloćudnim tumorom jajnika i u 146 bolesnica s dobroćudnim tumorom jajnika analiziran je broj trombocita koji je u bolesnica sa zloćudnim tumorima bio viši u odnosu na bolesnice s dobroćudnim tumorima jajnika te je 7,4% bolesnica sa zloćudnim tumorima imalo trombocitozu (broj trombocita veći od  $400 \times 10^9 /L$ ). Rezultati našeg istraživanja također pokazuju kako su bolesnice sa zloćudnim tumorima jajnika imale više vrijednosti trombocita u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Utvrđeno je da je hiperfibrinogenemija povezana s FIGO klasifikacijom, neoptimalnom citoredukcijom i lošim odgovorom na kemoterapiju, ali ne s histološkim tipom, razinom CA125, vrstom kemoterapije i dobi.

Utvrđena je i znakovita korelacija između broja trombocita i razine fibrinogena. Ukupno preživljenje u navedenom je istraživanju bilo povezano sa stadijem tumora, kemoterapijom s taksanom i razinom fibrinogena, a period bez bolesti je bio povezan isključivo sa stadijem tumora (82). Koh i sur. (83) su određivali CA125, kalikreine ljudskog tkiva (KLK6 i KLK10) biljege hemostaze (fibrinogen, von Willebrandov (vWF) antigen, D-dimer, ATIII



(antitrombinsku aktivnost), tPA) i dob bolesnica u odnosu na petogodišnje preživljavanje bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika te su uključili 41 osobu s dobroćudnim cistama i 83 bolesnice s karcinomom jajnika. Samo su 24 bolesnice preživjele pet godina nakon dijagnoze bolesti i to znakovito mlađe bolesnice u kojih su preoperativne vrijednosti KLK6, fibrinogena, vWF, AT bile usporedive s onima u bolesnica s dobroćudnim cistama, za razliku od vrijednosti D-dimera, CA125 i KLK10. Mortalitet unutar 12 mjeseci je bio povezan sa starijom dobi, povećanom regulacijom KLK6, fibrinogena, D-dimera, vWF, tPA antigena i smanjenim vrijednostima ATIII. Slično tome, mortalitet unutar 36 mjeseci je bio povezan sa starijom dobi, povišenim razinama CA125, KLK6, D-dimera, vWF i tPA antigena. Petogodišnje preživljenje za rani karcinom je bilo 80%, za uznapredovale stadije 22,9%, uz ukupno petogodišnje preživljenje od 43,6%. Seebacher i sur. (84) su analizirali 436 bolesnica s karcinomom jajnika te su ustanovili kako su povišene vrijednosti serumskog fibrinogena bile povezane s uznapredovalim stadijem bolesti i to sukcesivno s FIGO stadijem, nepovoljnim histološkim podtipom, starijom dobi bolesnica, ali ne i sa višim histološkim stadijem (G1 vs G2 vs G3). Nakon multivarijatne analize utvrđeno je da su stadij tumora, histološki stupanj, dob i razina fibrinogena prije liječenja bili značajno povezani s ukupnim preživljenjem i preživljenjem bez bolesti. Serumaska razina fibrinogena je utvrđena kao neovisan prognostički parametar za preživljenje bez bolesti i ukupno preživljenje u bolesnica s karcinomom jajnika. Polteraurer i sur. (85) su ustanovili kod 422 bolesnice s karcinomom jajnika povišene vrijednosti fibrinogena koje su značajno bile povezane s uznapredovalim stadijem bolesti kao i s prisutnošću rezidualne tumorske mase, ali ne i sa histološkim tipom i histološkim stadijem. Stadij tumora, postoperativna rezidualna masa i razina fibrinogena, ali ne i histološki tip, dob bolesnika, CA125 i CRP bili su značajno povezani s periodom bez progresije bolesti i ukupnim preživljenjem. Utvrđeno je da je histološki stupanj bio povezan s ukupnim preživljenjem ali ne i sa preživljenjem bez progresije bolesti. Autori smatraju kako su preterapijske vrijednosti fibrinogena neovisan prognostički čimbenik u bolesnica s karcinomom jajnika.

Li i sur. (86) su mjerili broj trombocita i razinu fibrinogena kod 180 bolesnica koje su imale karcinom jajnika i to dva tjedna prije i jedan tjedan nakon operacije te šest mjeseci nakon

kemoterapije. Broj trombocita i razina fibrinogena su bili znakovito viši kod bolesnica u kasnijim stadijima u odnosu na raniji stadij karcinoma te su bile znakovito niže nakon operacije u usporedbi s vrijednostima prije operacije. Broj trombocita kao i razina fibrinogena su bile znakovito manje 6 mjeseci nakon operacije u bolesnica koje su dobro reagirale na liječenje u odnosu na vrijednosti istih parametara prije operacije, ali istovjetna razlika nije utvrđena u bolesnica koje su bile refrakterne na terapiju. Trombociti i razina fibrinogena su usko povezani s progresivnim karcinomom jajnika, navode isti autori (86).

Rezultati našeg istraživanja također pokazuju kako su bolesnice sa zloćudnim tumorima jajnika imale više vrijednosti trombocita u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika, ali razina trombocita nije se pokazala kao nezavisni prediktivni čimbenik za preživljenje, a nismo specifično mjerili vrijednosti trombocita nakon provedene terapije. Ma i sur. (87) su određivali preoperativne vrijednosti fibrinogena, protrombinskog vremena, aktiviranog parcijalnog tromboplastinskog vremena i trombinsko vrijeme kod 105 bolesnica s karcinomom jajnika i kod 21 bolesnice s dobroćudnim tumorima jajnika (kontrolna skupina). Ujedno su evaluirani serumski CA125, patološki tip karcinoma, indeks tjelesne mase i krvna grupa. Trombinsko vrijeme u bolesnica u stadiju III i IV karcinoma jajnika je bilo znakovito kraće u odnosu na bolesnice kontrolne skupine. Razina fibrinogena u bolesnica stadija III i IV karcinoma jajnika je bila viša u odnosu na one bolesnice koje su imale stadij I i II karcinoma jajnika kao i usporedbi s kontrolama. Postojala je značajna pozitivna povezanost između serumskog CA125 i fibrinogena u bolesnica koje su imale stadij II. Nadalje, nije bilo znakovitih razlika između serumskog fibrinogena s obzirom na dob, indeks tjelesne mase, krvnu grupu i patološki tip. Kraće trombinsko vrijeme je bila indikacija za uznapredovali karcinom jajnika, a fibrinogen je bio povezan s peritonealnom karcinomatozom u bolesnica s karcinomom jajnika.

U bolesnica s karcinomom jajnika je često prisutan hiperviskozni sindrom koji je neovisan o hematokritu, a koji je karakteriziran normalnom ili niskom koncentracijom hematokrita i hemoglobina, povećanim brojem trombocita i povećanim faktorom zgrušavanja krvi.

Von Tempelhoff i sur. (88) su ustanovili kako su preoperativno agregacija eritrocita, protrombinsko vrijeme te koncentracije trombocita i fibrinogena bile znakovito više u bolesnica s karcinomom dok su hematokrit i hemoglobin bili znakovito niži u odnosu na bolesnice kontrolne skupine te zdrave žene. Broj trombocita i leukocita te razina fibrinogena su znakovito bili povezani sa stadijem bolesti, dok protrombinsko vrijeme, agregacija eritrocita, hemoglobin i hematokrit nisu. Preoperativno protrombinsko vrijeme je bilo znakovito više u bolesnica koje su poslije razvile duboku vensku trombozu. Rezultati našeg istraživanja također pokazuju kako su bolesnice sa zloćudnim tumorima jajnika imale više vrijednosti trombocita i leukocita, a snižene vrijednosti hemoglobina u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika.

#### 4.5. Značaj leukocita u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Preoperativna leukocitoza je negativni prognostički čimbenik za nekoliko ginekoloških maligniteta. Na uzorku od 155 žena s epitelnim karcinomom jajnika ustanovljeno je kako je njih 23 (14.8 %) imalo leukocitozu, a njih 132 (85.2 %) nije imalo leukocitozu. Period bez bolesti kao i ukupno preživljenje bili su znakovito kraći za žene s leukocitozom u odnosu na žene bez leukocitoze te je preoperativna leukocitoza bila neovisno povezana s periodom bez bolesti i smanjenim ukupnim preživljenjem u bolesnica s ovim karcinomom (89). Rezultati našeg istraživanja su utvrdili kako je znakovito povišena razina leukocita ustanovljena u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika ( $p < 0.001$ ) u odnosu na one sa dobroćudnim tumorima jajnika. Rezultati našeg istraživanja nisu utvrdili kako je razina leukocita nezavisni prognostički čimbenik ukupnoga preživljenja u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika.

#### 4.6. Značaj serumskoga kalija u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Ghoshall i sur. (43) određivali su serumski natrij i kalij kod 11 492 muškarca s karcinomom prostate koji su praćeni i do 25 godina nakon određivanja razine ovih elektrolita. Ustanovili su slabu pozitivnu povezanost preddijagnostičkih viših razina serumskoga kalija i smrtnosti.

Rezultati našeg istraživanja pokazuju kako je koncentracija kalija bila znakovito povezana s ukupnim preživljenjem bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika. Povećanje razine kalija za svaki mmol/L povećava ukupno preživljenje za 78 %, ali se to može objasniti uskim rasponom vrijednosti s obzirom da je AS u skupini sa zloćudnim tumorima bila 4.4, a SD 0.5.

#### 4.7. Kombinacija serumskih čimbenika u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika

Povišene vrijednosti serumskog CA 125, CA 15-3 i trombocita su ustanovljene u skupini bolesnica sa stadijem III/IV, a razina hemoglobina je bila viša u bolesnica sa stadijem I/II. Razina CEA je bila viša u skupini bolesnica s ne-seroznim neoplazmama. Povišena razina CA125, CA 15,3 i trombocita je ustanovljena u bolesnica s histološkim gradusom 2/3. CA 125, CA 15.3, hemoglobin i trombociti mogu biti prognostički čimbenik kod karcinoma jajnika, navode Nomelini i sur. (90). U 21 bolesnice s potvrđenom histopatološkom dijagnozom borderline tumora jajnika je dokazana znakovito povišena razina eritrocita, hematokrita i hemoglobina u stadiju IA u usporedbi s stadijem IB-IIIc, navode Nomelini i sur. (91) u drugom istraživanju.

Chen i sur. (92) su analizirali podatke na temelju hematoloških nalaza od 816 žena koje su bolovale od epitelnog karcinoma jajnika te su zaključili kako su preoperativna anemija, leukocitoza i trombocitoza blisko povezane sa zloćudnijim fenotipom bolesti i s lošijom prognozom u ovih bolesnica. Trombocitoza je neovisan prognostički znakoviti čimbenik koji predskazuje period bez bolesti u bolesnica s epitelnim karcinomom jajnika.

Kim i sur. (93) su u 76 zdravih žena i u 69 žena s karcinomom jajnika ustanovili kako kombinacija hemoglobina, haptoglobina i apolipoproteina E zajedno s CA125 znakovito poboljšavaju osjetljivost i specifičnost dijagnosticiranja karcinoma jajnika u usporedbi s njihovom pojedinačnom prognostičkom vrijednosti.

Younes i sur. (94) navode kako su trombocitoza, leukocitoza i anemija već poznati neovisni čimbenici u bolesnica s karcinomom jajnika i endometrija, ali da uloga u seroznome papilarnom karcinomu nije do kraja poznata. Iz tog razloga uključili su 56 bolesnica s ovim karcinomom, te su ustanovili kako vrijednosti hemoglobina, fibrinogena i limfocita nisu bile

povezane s petogodišnjim preživljenjem dok su vrijednosti leukocita i neutrofila bile inverzno povezane s preživljenjem bolesnica. Autori zaključuju kako su u ovih bolesnica leukocitoza i neutrofilija povezane s agresivnijom biologijom tumora te da mogu pretkazati niže petogodišnje preživljenje.

U istraživanje su uključene 63 bolesnice od kojih je 41 bolesnica imala *borderline*, 11 bolesnica dobroćudne i 11 bolesnica zloćudne mucinozne tumore jajnika. Dob bolesnica, menopauzalni status, hemoglobin, vrijednosti trombocita i limfocita bili su slični među bolesnicama. S druge strane, leukociti, neutrofil i odnos neutrofila/limfocita (NLR) bili su znakovito viši u zloćudnim slučajevima. Slično su CA125 i CA19-9 bili znakovito viši u zloćudnoj skupini. Kada su evaluirani rezultati smrznutih uzoraka CA19-9 i NLR su imali najveću osjetljivost za detekciju mucinoznih karcinoma (81 i 78 %). U bolesnica koje su imale dijagnozu *borderline* mucinoznih karcinoma jajnika su CA19-9, NLR i CA125 bili znakoviti prediktori zloćudnosti, navode Seckin i sur. (95). U istraživanje je bilo uključeno 177 žena s ginekološkim karcinomima i 132 žene s ginekološkim bolestima te su Stuklov i sur. (96) ustanovili kako žene oboljele od karcinoma imaju višu sedimentaciju eritrocita i niži hemoglobin i eritrocite u usporedbi s bolesnicama koje nemaju zloćudne bolesti, ali imaju ginekološke bolesti.

#### 4.8. Značaj salivarnih i serumskih vrijednosti CA125 u bolesnica s dobroćudnim i zloćudnim tumorima jajnika

CA125 je antigen koji je povezan s tumorima epitelnoga porijekla, poput oralnog karcinoma, karcinoma dojke i karcinoma jajnika. U dosadašnjoj objavljenoj literaturi postoje oskudni podatci o salivarnim i urinarnim koncentracijama CA125 u bolesnika s ovim karcinomima. Geng i sur. (97) objavili su povećane razine salivarnoga CA125 u bolesnika s oralnim karcinomom u usporedbi s onima koji su imali dobroćudne tumore u kontrolnoj skupini.

Agha-Hosseini i sur. (98) izvijestili su kako su salivarne i serumske koncentracije CA125 bile znakovito povišene u bolesnica s neliječenim karcinomom dojke u odnosu na one s liječenim karcinomom dojke i kontrolnim ispitanicima. Tay i Chua (99) su utvrdili kako su serumske i urinarne koncentracije CA125 bile znakovito povišene u bolesnica s karcinomom jajnika u

odnosu na bolesnice s dobroćudnim tumorima jajnika. Taj nalaz je u suglasju s rezultatima našeg istraživanja u kojem je ustanovljena znakovito povišena koncentracija serumskoga CA125 u bolesnica sa zloćudnim karcinomima jajnika u odnosu na one s dobroćudnim tumorima jajnika. Ipak, isti autori (99) nisu ustanovili znakovite razlike u salivarnome CA125 između bolesnica s dobroćudnim i zloćudnim tumorima jajnika, što nije u skladu s rezultatima našeg istraživanja. Naime, rezultati našeg istraživanja su utvrdili kako je salivarna koncentracija CA125 bila znakovito povišena u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika u usporedbi s koncentracijom CA125 u bolesnica s dobroćudnim tumorima jajnika. Chen i Li (100) pokazali su kako je salivarni CA125 imao bolju dijagnostičku vrijednost u odnosu na serumski CA125 u bolesnica s karcinomom jajnika, što nije u skladu s rezultatima našeg istraživanja.

Rezultati našeg istraživanja pokazali su kako je u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika postojala povećana koncentracija salivarnoga i serumskoga CA125 u odnosu na koncentracije u bolesnica s dobroćudnim tumorima jajnika. Unatoč tome nije bilo znakovite povezanosti između salivarnih i serumskih koncentracija CA125 na cijelom uzorku, a u bolesnica sa dobroćudnim tumorima jajnika utvrđena je značajna obrnuto proporcionalna povezanost salivarne i serumske koncentracije CA125. Oba su parametra s druge strane utvrđeni kao nezavisni prediktivni čimbenici preživljenja u skupini bolesnica s zloćudnim tumorima jajnika, ali s obrnutim predznakom te tako dok povećanje razine serumske koncentracije CA125 za svaku kIU/L smanjuje šansu za preživljenje za 0.1%, povećanje salivarne koncentracije CA125 za svaku kIU/L s druge strane povećava šansu za preživljenje za 0.7%.



1. CA125 u slini znakovito je povišen u osoba sa zloćudnim tumorima jajnika u odnosu na bolesnice s dobroćudnim tumorima jajnika.
2. Salivarne vrijednosti CA125 ne koreliraju s vrijednostima CA125 u serumu.
3. Znakovito više vrijednosti serumskoga CRP-a, salivarnoga i serumskoga CA125, trombocita i leukocita te znakovito snižena vrijednost hemoglobina, ustanovljena je u bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika u odnosu na navedene parametre u bolesnica s dobroćudnim tumorima jajnika.
4. U skupini bolesnica sa zloćudnim tumorima, vrijednosti serumskoga CA125 znakovito koreliraju s vrijednostima serumskoga CRP-a.
5. Povećanje vrijednosti serumskoga CA125 i amilaze znakovito smanjuje ukupno preživljenje bolesnica sa zloćudnim tumorima jajnika dok povećanje vrijednosti salivarnoga CA125, serumskoga kalija i hemoglobina povećava njihovo ukupno preživljenje.





1. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2009; 361: 170-7.
2. American College of Obstetricians Gynecologists Committee on Gynecologic Practice. "Committee Opinion No. 477: the role of the obstetrician-gynecologist in the early detection of epithelial ovarian cancer". *Obstet Gynecol.* 2011; 117 (3): 742–6.
3. Andersen MR, Lowe KA, Goff BA. Value of symptom triggered diagnostic evaluation for ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2014; 123: 73-79.
4. Moore RG, Blackman A, Miller MC, Robison K, DiSilvestro PA, Eklund EE, Strongin R, Messerlian G. Multiple biomarker algorithms to predict epithelial ovarian cancer in women with a pelvic mass: Can additional makers improve performance? *Gynecol Oncol.* 2019;13(19)30501-3.
5. Moore RG, Miller MC, Eklund EE, Lu KH, Bast RC Jr, Lambert-Messerlian G. Serum levels of the ovarian cancer biomarker HE4 are decreased in pregnancy and increase with age. *Am J Obstet Gynecol* 2012; 206: 349.e1-7.
6. Bolstad N, Øijordsbakken M, Nustad K, Bjerner J. Human epididymis protein 4 reference limits and natural variation in a Nordic reference population. *Tumour Biol* 2012; 33: 141-8.
7. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J i sur. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer* 2009; 100: 1315-9
8. Matz M, Coleman MP, Sant M, Chirlaque MD, Visser O, Gore M, et al. The Histology of Ovarian Cancer: Worldwide Distribution and Implications for International Survival Comparisons (CONCORD-2). *Gynecol Oncol.* 2017; 144(2): 405–413
9. Nucci MR, Oliva E: *Gynecologic Pathology*. In *Sex cord-stromal tumors of the ovary*. Edited by Deaver MT, Oliva E, Nucci MR. Churchill Livingstone: Elsevier Churchill Livingstone; 2009:457–460.
10. Colombo N, Peiretti M, Garbi A, Carinelli S, Marini C, Sessa C, ESMO Guidelines Working Group: Non-epithelial ovarian cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2012; 7:20–26.

11. Sui H, Shi C, Yan Z, Wu M. Overexpression of Cathepsin L is associated with chemoresistance and invasion of epithelial ovarian cancer. *Oncotarget*. 2016;7(29):45995-46001.
12. Matei D, Brown J, Frazier L. Updates in the management of ovarian germ cell tumors. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013.
13. Ćorušić A, Babić D, Šamija M, Šobat H. *Ginekološka onkologija*, Medicinska naklada Zagreb, 2005, pp. 338-339.
14. Kurman RJ, Shih Iem. Molecular pathogenesis and extraovarian origin of epithelial ovarian cancer--shifting the paradigm. *Hum Pathol* 2011; 42: 918-31.
15. Vang R, Shih Iem, Kurman RJ. Fallopian tube precursors of ovarian low- and high-grade serous neoplasms. *Histopathology* 2013; 62: 44-58.
16. Vine MF, Calingaert B, Berchuck A, Schildkraut JM. Characterization of prediagnostic symptoms among primary epithelial ovarian cancer cases and controls. *Gynecol Oncol*. 2003;90(1):75-82.
17. Riera Romo M, Pérez-Martínez D, Castillo Ferrer C. Innate immunity in vertebrates: an overview. *Immunology*. 2016; 148(2):125-39.
18. Zhong Z, Sanchez-Lopez E, Karin M. Autophagy, inflammation, and immunity: a troika governing cancer and its treatment. *Cell*. 2016; 166(2):288-98.
19. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Research*. 2016; 9(12):895-905.
20. Newton K, Dixit VM. Signaling in innate immunity and inflammation. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2012;4(3)
21. Voutsadakis IA. Thrombocytosis as a prognostic marker in gastrointestinal cancers. *World J Gastrointest Oncol* 2014; 6: 34-40.
22. Li AJ, Madden AC, Cass I, Leuchter RS, Lagasse LD and Karlan BY: The prognostic significance of thrombocytosis in epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol*. 2004, 92: 211-14.
23. Qiu J, Yu Y, Fu Y, Ye F, Xie X, Lu W. Preoperative plasma fibrinogen, platelet count and prognosis in epithelial ovarian cancer. *J Obstet Gynaecol Res*. 2012;38(4):651-7.

24. Chmaj-Wierzchowska K, Kampioni M, Wilczak M, Opala T. Do inflammatory factors play a significant role in etiopathogenesis of endometrial cysts? Part 1. *Ann Agric Environ Med.* 2013;20(4):854-8.
25. Amirkhosravi A, Bigsby G 4th, Desai H, Rivera-Amaya M, Coll E, Robles-Carrillo L, Faust P, Waters A, Meyer T, Reyes E, Langer F, Francis JL. Blood clotting activation analysis for preoperative differentiation of benign versus malignant ovarian masses. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(5):510-7.
26. Song HJ, Yang ES, Kim JD, Park CY, Kyung MS, Kim YS. Best serum biomarker combination for ovarian cancer classification. *Biomed Eng Online.* 2018;17(Suppl 2):152-155.
27. Van Belle SJ, Cocquyt V. Impact of haemoglobin levels on the outcome of cancers treated with chemotherapy. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2003;47(1):1-11.
28. Bray C, Bell LN, Liang H, Haykal R, Kaiksow F, Mazza JJ, et al. Erythrocyte Sedimentation Rate and C-reactive Protein Measurements and Their Relevance in Clinical Medicine. *WMJ;* 2016; 115 (6): 317–21.
29. Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003; 111(12): 1805–12.
30. Bafna S, Kaur S, Batra SK. Membrane-bound mucins: the mechanistic basis for alterations in the growth and survival of cancer cells. *Oncogene.* 2010; 29 (20): 2893–904.
31. Fader AN, Java J, Krivak TC, Bristow RE, Tergas AI, Bookman MA, et al. The prognostic significance of pre- and post-treatment CA-125 in grade 1 serous ovarian carcinoma: a gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):560-5.
32. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/Page/Document/RecommendationStatementFinal/ovarian-cancer-screening1>. 2019.
33. [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(15\)01224-6](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(15)01224-6)
34. Goff BA. Ovarian cancer: screening and early detection. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2012;39(2):183-94.
35. Pavlik EJ. Ten Important Considerations for Ovarian Cancer Screening. *Diagnostics.* 2017; 7(2): 22.

36. Gilbert L, Basso O, Sampalis J, Karp I, Martins C, Feng J, et al. DOvE Study Group. Assessment of symptomatic women for early diagnosis of ovarian cancer: results from the prospective DOvE pilot project. *Lancet Oncol.* 2012;13(3):285-91.
37. Lee JW. Fluid and electrolyte disturbances in critically ill patients. *Electrolyte Blood Press.* Korean Society of Electrolyte Metabolism. 2010; 8:72–81.
38. Geleijnse JM, Witteman JCM, Stijnen T, Kloos MW, Hofman A, Grobbee DE. Sodium and potassium intake and risk of cardiovascular events and all-cause mortality: The Rotterdam Study. *Eur J Epidemiol.* 2007; 22:763–70
39. Verma A, Qayyum R. Anion gap and cancer mortality: Insight from NHANES database. *J Clin Oncol* 2017;35:e13068–e13068.
40. Jeppesen AN, Jensen HK, Donskov F, Marcussen N, von der Maase H. Hyponatremia as a prognostic and predictive factor in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer.* 2010;102:867–72 .
41. Berardi R, Caramanti M, Fiordoliva I, Morgese F, Savini A, Rinaldi S, et al. Hyponatraemia is a predictor of clinical outcome for malignant pleural mesothelioma. *Support. Care Cancer.* 2015;23:621–6
42. Hansen O, Sørensen P, Hansen KH. The occurrence of hyponatremia in SCLC and the influence on prognosis. A retrospective study of 453 patients treated in a single institution in a 10-year period. *Lung Cancer.* 2010;68:111–4
43. Ghoshal A, Garmo H, Hammar N, Jungner I, Malmström H, Walldius G, et al. Can pre-diagnostic serum levels of sodium and potassium predict prostate cancer survival? *BMC Cancer* (2018) 18:1169-1175.
44. Weiss MJ, Edmondson HA, Wertman M. Elevated serum amylase associated with bronchogenic carcinoma; report of case. *Am. J. Clin. Pathol.* 1951;21:1057–1061
45. Tsunashima T, Arima T, Onashi J. Hyperamylasemia in a case of ovarian cancer. *Nihon Shokakibyō Gakkai Zasshi.* 1976;73:907–909.
46. Seyama K, Nukiwa T, Takahashi K, Takahashi H, Kira S. Amylase mRNA transcripts in normal tissues and neoplasms: implication of different expressions of amylase isogenes. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.* 1994;120:213–222.
47. Zabel BU, Naylor SL, Sakaguchi AY, Bell GL, Shows TB. High resolution chromosomal localization of human genes for amylase, proopiomelanocortin,

- somatostatin, and a DNA fragment (D3S1) by in situ hybridization. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 1983;80:6932–6936.
48. Kang JU, Koo SH, Kwon KC, Park JW. AMY2A: a possible tumor-suppressor gene of 1p21.1 loss in gastric carcinoma. *Int. J. Oncol.* 2010;36:1429–1435.
49. Watanabe T, Miura T, Degawa Y, Fujita Y, Inoue M, Kawaguchi M, et al. Comparison of lung cell cancer cell lines representing four histopathological subtypes with gene expression profiling using quantitative real-time PCR. *Cancer Cell Int.* 2010;10:2.
50. Zakrezewska I, Pietrynczak M. The activity of alpha-amylase and its salivary isoenzymes in serum and urine of patients with neoplastic diseases of female reproductive organs. *Rocz. Akad. Med. Bialymst.* 1996;41:492–498.
51. Ueda M, Araki T, Shiota T, Taketa K. Age and sex-dependent alterations of serum amylase and isoamylase levels in normal human adult. *J. Gastroenterol.* 1994;29:189–191.
52. Kawakita T, Sasaki H, Hoshiba T, Asamoto A, Williamson E. Amylase-producing ovarian carcinoma: A case report and a retrospective study. *Gynecologic Oncology Reports.* 2012; 2: 112–114.
53. Wu Wang CY, Patel M, Feng J, Milles M, Wang SL. Decreased levels of salivary prostaglandin E2 and epidermal growth factor in recurrent aphthous stomatitis. *Arch Oral Biol.* 1995;40(12):1093-8.
54. Trabert B, Pinto L, Hartge P, Kemp T, Black A, Sherman ME, et al. Pre-diagnostic serum levels of inflammation markers and risk of ovarian cancer in the prostate, lung, colorectal and ovarian cancer (PLCO) screening trial. *Gynecol Oncol.* 2014;135(2):297-304.
55. Watanabe T, Shibata M, Nishiyama H, Soeda S, Furukawa S, Gonda K, et al. Elevated serum levels of vascular endothelial growth factor is effective as a marker for malnutrition and inflammation in patients with ovarian cancer. *Biomed Rep.* 2013;1(2):197-201.
56. Dobrzycka B, Mackowiak-Matejczyk B, Terlikowska KM, Kulesza-Bronczyk B, Kinalski M, Terlikowski SJ. Serum levels of IL-6, IL-8 and CRP as prognostic factors in epithelial ovarian cancer. *Eur Cytokine Netw.* 2013;24(3):106-13.

57. Poole EM, Lee IM, Ridker PM, Buring JE, Hankinson SE, Tworoger SS. A prospective study of circulating C-reactive protein, interleukin-6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  receptor 2 levels and risk of ovarian cancer. *Am J Epidemiol.* 2013;178(8):1256-64.
58. Autelitano DJ, Raineri L, Knight K, Bannister K, Rice GE. Performance of a multianalyte test as an aid for the diagnosis of ovarian cancer in symptomatic women. *J Transl Med.* 2012;10-45.
59. Nakamura K, Hongo A, Kodama J, Hiramatsu Y. The pretreatment of maximum standardized uptake values (SUVmax) of the primary tumor is predictor for poor prognosis for patients with epithelial ovarian cancer. *Acta Med Okayama.* 2012;66(1):53-60.
60. Toriola AT, Grankvist K, Agborsangaya CB, Lukanova A, Lehtinen M, Surcel HM. Changes in pre-diagnostic serum C-reactive protein concentrations and ovarian cancer risk: a longitudinal study. *Ann Oncol.* 2011;22(8):1916-21.
61. Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, Autelitano DJ, Allen D, Grant P, et al. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2010;136(7):1079-88.
62. Hefler-Frischmuth K, Hefler LA, Heinze G, Paseka V, Grimm C, Tempfer CB. Serum C-reactive protein in the differential diagnosis of ovarian masses. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147(1):65-8.
63. Lundin E, Dossus L, Clendenen T, Krogh V, Grankvist K, Wulff M, et al. C-reactive protein and ovarian cancer: a prospective study nested in three cohorts (Sweden, USA, Italy). *Cancer Causes Control.* 2009 ;20(7):1151-9.
64. Zakrzewska I, Poznański J. Changes of serum IL-6 and CRP after chemotherapy in patients with ovarian carcinoma. *Pol Merkur Lekarski.* 2001;11(63):210-3.
65. McSorley MA, Alberg AJ, Allen DS, Allen NE, Brinton LA, Dorgan JF, et al. C-reactive protein concentrations and subsequent ovarian cancer risk. *Obstet Gynecol.* 2007;109(4):933-41.
66. Eichbaum MH, Weiss LM, Bruckner T, Schneeweiss A, Sinn HP, Gebauer G, et al. Prognostic impact of hemoglobin levels before and during carboplatin/taxane-based

- chemotherapy in patients with primary invasive epithelial ovarian cancer. *Med Sci Monit.* 2009 ;15(4):CR156-63.
67. Chovanec J, Bienertová-Vasků J, Dostálová Z, Minár L. Level of CA125 and hemoglobin as prognostic factors ovarian cancer. *Ceska Gynekol.* 2009;74(4):269-73.
68. Pongsanon K, Benjapibal M, Ruengkachorn I. Prognostic significance of hemoglobin levels in patients with primary epithelial ovarian carcinoma undergoing platinum-based chemotherapy. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2011;12(1):131-6.
69. Achariyapota V, Benjapibal M, Chaopotong P. Prevalence and incidence of anemia in Thai patients with gynecologic cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2010;11(5):1229-33.
70. Di Maio M, Pisano C, Tambaro R, Greggi S, Casella G, Laurelli G, et al. The prognostic role of pre-chemotherapy hemoglobin level in patients with ovarian cancer. *Front Biosci.* 2006;11:1585-90.
71. Macciò A, Madeddu C, Massa D, Mudu MC, Lusso MR, Gramignano G, et al. Hemoglobin levels correlate with interleukin-6 levels in patients with advanced untreated epithelial ovarian cancer: role of inflammation in cancer-related anemia. *Blood.* 2005;106(1):362-7.
72. Moriyama T. Sialyl salivary-type amylase associated with ovarian cancer. *Clin Chim Acta.* 2008;391(1-2):106-11.
73. Moriyama T, Tozawa T, Matsuno K. Tumor producing amylase. *Rinsho Byori.* 2002;50(6):566-70.
74. Juang CM, Yeng MS, Twu NF, Chao GC. Hyperamylasemia associated with endometroid carcinoma of the ovary. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2000;63(9):710-3.
75. Zakrzewska I, Pietryńczak M. The alterations in the activity of amylase and its salivary isoenzyme in the serum of patients with ovarian carcinoma, submitted to radiotherapy. *Rocz Akad Med Bialymst.* 1997;42(1):229-35.
76. Sichel F, Salaün V, Bar E, Gauduchon P, Malas JP, Goussard J, et al. Biological markers and ovarian carcinomas: galactosyltransferase, CA 125, isoenzymes of amylase and alkaline phosphatase. *Clin Chim Acta.* 1994;227(1-2):87-96.
77. Suh DH, Kim HS, Chung HH, Kim JW, Park NH, Song YS, et al. Pre-operative systemic inflammatory response markers in predicting lymph node metastasis in



- endometrioid endometrial adenocarcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2012;162(2):206-10.
78. Allensworth SK, Langstraat CL, Martin JR, Lemens MA, McGree ME, Weaver AL, et al. Evaluating the prognostic significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2013;130(3):499-504.
79. Crasta JA, Premlatha TS, Krishnan SM, Vallikad E, Rameshkumar K. Significance of preoperative thrombocytosis in epithelial ovarian cancer. *Indian J Pathol Microbiol.* 2010;53(1):54-6.
80. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet.* 2009;279(1):53-6.
81. Man YN, Wang YN, Hao J, Liu X, Liu C, Zhu C, et al. Pretreatment plasma D-dimer, fibrinogen, and platelet levels significantly impact prognosis in patients with epithelial ovarian cancer independently of venous thromboembolism. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(1):24-32.
82. Tas F, Kilic L, Bilgin E, Keskin S, Sen F, Ciftci R, et al. Clinical and prognostic significance of coagulation assays in advanced epithelial ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2013;23(2):276-81.
83. Koh SC, Razvi K, Chan YH, Narasimhan K, Ilancheran A, Low JJ, et al. Ovarian Cancer Research Consortium of SE Asia. The association with age, human tissue kallikreins 6 and 10 and hemostatic markers for survival outcome from epithelial ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(1):183-90.
84. Seebacher V, Polterauer S, Grimm C, Husslein H, Leipold H, Hefler-Frischmuth K, et al. The prognostic value of plasma fibrinogen levels in patients with endometrial cancer: a multi-centre trial. *Br J Cancer.* 2010;102(6):952-6.
85. Polterauer S, Grimm C, Seebacher V, Concin N, Marth C, Tomovski C, et al. Plasma fibrinogen levels and prognosis in patients with ovarian cancer: a multicenter study. *Oncologist.* 2009;14(10):979-85.
86. Li CY, Wu M, Yuan JY. Effects of platelet and fibrinogen on progressive ovarian cancer. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao.* 2009;31(1):81-3.

87. Ma Y, Qian Y, Lv W. The correlation between plasma fibrinogen levels and the clinical features of patients with ovarian carcinoma. *J Int Med Res.* 2007;35(5):678-84.
88. von Tempelhoff GF, Heilmann L, Hommel G, Schneider D, Niemann F, Zoller H. Hyperviscosity syndrome in patients with ovarian carcinoma. *Cancer.* 1998;82(6):1104-11.
89. So KA, Hong JH, Jin HM, Kim JW, Song JY, Lee JK, et al. The prognostic significance of preoperative leukocytosis in epithelial ovarian carcinoma: a retrospective cohort study. *Gynecol Oncol.* 2014;132(3):551-5.
90. Nomelini RS, de Carvalho Oliveira LJ, Tavares-Murta BM, Murta EFC. Parameters of blood count and tumor markers: a retrospective analysis and relation to prognostic factors in ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2017;38(3):364-367.
91. Nomelini RS, da Silva TM, Tavares Murta BM, Murta EF. Parameters of blood count and tumor markers in patients with borderline ovarian tumors: a retrospective analysis and relation to staging. *ISRN Oncol.* 2012;2012:947831.
92. Chen Y, Zhang L, Liu WX, Liu XY. Prognostic significance of preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis in chinese women with epithelial ovarian cancer. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2015;16(3):933-9.
93. Kim YW, Bae SM, Kim IW, Liu HB, Bang HJ, Chaturvedi PK, et al. Multiplexed bead-based immunoassay of four serum biomarkers for diagnosis of ovarian cancer. *Oncol Rep.* 2012;28(2):585-91.
94. Younes G, Segev Y, Begal J, Auslender R, Goldberg Y, Amit A, et al. The prognostic significance of hematological parameters in women with uterine serous papillary carcinoma (USPC). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;199:16-20.
95. Seckin KD, Karşlı MF, Yucel B, Bestel M, Yıldırım D, Canaz E, et al. The utility of tumor markers and neutrophil lymphocyte ratio in patients with an intraoperative diagnosis of mucinous borderline ovarian tumor. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016;196:60-3.
96. Stuklov NI. Comparative analysis of erythrocytic indices in patients with gynecological diseases and gynecological neoplasms. *Klin Lab Diagn.* 2010;(1):24-8.
97. Geng XF, Du M, Han JX, Zhang M, Tang XF, Xing RD. Saliva CA125 and TPS levels in patients with oral squamous cell carcinoma. *Int J Biol Markers.* 2013;28(2):216-20.

98. Agha-Hosseini F, Mirzaii-Dizgah I, Rahimi A, Seilanian-Toosi M. Correlation of serum and salivary CA125 levels in patients with breast cancer. *J Contemp Dent Pract.* 2009;10(6):E001-8.
99. Tay SK, Chua EK. Correlation of serum, urinary and salivary CA 125 levels in patients with adnexal masses. *Ann Acad Med Singapore.* 1994;23(3):311-4.
100. Chen DX, Li FQ. Primary research on saliva and serum CA125 assays for detecting malignant ovarian tumors. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1990;25(2):84-5, 123-4.



Ante Vuković rođen je 6. veljače 1977. u Splitu gdje je završio osnovnu i srednju školu. Diplomirao je 2002. na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Specijalist ginekologije i opstetricije postao je 2009., a subspecijalizaciju iz ginekološke onkologije završio je 2013. Na KBC-u Split obavljao je pripravnički staž 2002. i 2003. Od 2004.- 2009. radio je na Odjelu za ginekologiju i opstetriciju opće bolnice Bjelovar, a od 2009. godine na Klinici za ginekologiju i opstetriciju, KBC „Sestre Milosrdnice“ u Zagrebu. Govori engleski jezik. Oženjen je i otac dvoje djece.

Autor je i koautor slijedećih radova:

1. Sumilin L, **Vuković A**, Skrinjar I, Kuna K, Todoric Laidlaw I, Loncar Brzak B. The Role Of Matrix Metalloproteinases (MMPS) In The Female Reproductive System. Res J Phram Biol Chem Sci. 2019,10 (2): 1-7.
2. Sumilin L, **Vuković A**, Loncar Brzak B, Terlevic D, Kuna K, Vucicevic Boras V Male and Female Infertility and Periodontal Disease: Letter to The Editor. Res J Phram Biol Chem Sci . 2018; 9 (1): 61-63.
3. **Vuković A**, Sumilin L, Kuna K, Vucicevic Boras V. Routine Blood Tests In Patients With Gynecological Malignancies. Res J Phram Biol Chem Sci . 2017; 8 (2): 1350-1353.
4. Djaković I, **Vuković A**, Bolanča I, Soljačić Vraneš H, Kuna K. Abdominal Wall Endometriosis Eleven Years After Cesarean Section: Case Report. Acta Clin Croat. 2017 Mar;56(1):162-165. doi: 10.20471/acc.2017.56.01.22.
5. Vranes HS, Kraljević Z, Vranes Z, Gall V, Vuković A, Kuna K, Filipčić I. Secular Changes in Education, Urban-rural Living, Menarche and Abortion Rates in Perinatal Population. Coll Antropol. 2015 Dec;39(4):863-7.
6. Kuna K, Grbavac I, **Vuković A**, Bilić N, Kraljević Z, Butorac D. Coexistence of ruptured ectopic tubal pregnancy, dermoid and endometriotic cyst with tubo-ovarian abscess in the same adnexa: case report. Acta Clin Croat. 2015 Mar;54(1):103-6.
7. Vranes HS, Klarić P, Sonicki Z, Gall V, Jukić M, **Vuković A**. Prediction of ovarian tumor malignancy. Coll Antropol. 2011 Sep;35(3):775-9.

8. Gall V, Kosec V, Vranes HS, Jukić M, Filipović-Djaković I, **Vuković A**. Platelet serotonin concentration at term pregnancy and after birth: physiologic values for Croatian population. Coll Antropol. 2011 Sep;35(3):715-8.
9. Bolanca I, Bolanca Z, Kuna K, **Vuković A**, Tuckar N, Herman R, Grubišić G. Chloasma--the mask of pregnancy. Coll Antropol. 2008 Oct;32 Suppl 2:139-41.

Poglavlje u knjizi Mirna Šitum i suradnici: Eljuga D, Butorac D, **Vuković A**, Kuna K. Melanom ženskog spolnog sustava. Medicinska naklada Zagreb, 2016.



## PRILOG 1.

### ANKETNI LISTIĆ

Značenje serumskoga i salivarnoga CA125 u dobroćudnim i zloćudnim tumorima jajnika.

#### **DOB**

#### **OBITELJSKA ANAMNEZA**

#### **OPĆA MEDICINSKA ANAMNEZA**

OPERATIVNI ZAHVATI

SISTEMSKE BOLESTI

LJEKOVI

#### **GINEKOLOŠKA ANAMNEZA**

RODILJA/NE

DOB PRVE MENSTRUACIJE

DOB ZADNJE MENSTRUACIJE

TRAJANJE CIKLUSA

ABORTUSI

ENDOMETRIOZA

DRUGA GINEKOLOŠKA STANJA

Indeks simptoma: abdominalna bol ili bol u zdjelici, napuhnutost, povećani abdomen, teškoće pri jedenju ili osjećaj da se češće od 12 puta mjesečno brže zasitite i te da su se simptomi pojavljivali u zadnjih godinu dana, pokazuju kako je indeks simptoma pozitivan.

#### **SERUMSKI PARAMETRI**

1. CRP

2. AMILAZA

3. KALIJ

4. TROMBOCITI

5. CA125

#### **SALIVARNI PARAMETRI**

1.CA125



PRILOG 2.

Osjetljivost, specifičnost, pozitivni i negativni omjer vjerojatnosti (+LR, -LR) za dijagnozu te 95 %-tni rasponi pouzdanosti (CI) prema kriterijskoj vrijednosti za CA125 u serumu

Kriterijska vrijednost (kIU/L)	Osjetljivost	95 % CI	Specifičnost	95 % CI	+LR	95 % CI	-LR	95 % CI
≥4.5	100	92.6 - 100.0	0	0.0 - 7.5	1	1.0 - 1.0		
>4.5	100	92.6 - 100.0	2.13	0.05 - 11.3	1.02	1.0 - 1.1	0	
>6.6	100	92.6 - 100.0	4.26	0.5 - 14.5	1.04	1.0 - 1.1	0	
>6.89	100	92.6 - 100.0	6.38	1.3 - 17.5	1.07	1.0 - 1.2	0	
>7	100	92.6 - 100.0	10.64	3.5 - 23.1	1.12	1.0 - 1.2	0	
>7.5	100	92.6 - 100.0	12.77	4.8 - 25.7	1.15	1.0 - 1.3	0	
>8	100	92.6 - 100.0	14.89	6.2 - 28.3	1.17	1.0 - 1.3	0	
>9.6	97.92	88.9 - 99.9	14.89	6.2 - 28.3	1.15	1.0 - 1.3	0.14	0.02 - 1.1
>9.9	97.92	88.9 - 99.9	17.02	7.6 - 30.8	1.18	1.0 - 1.4	0.12	0.02 - 0.9
>10	97.92	88.9 - 99.9	21.28	10.7 - 35.7	1.24	1.1 - 1.5	0.098	0.01 - 0.7
>10.2	97.92	88.9 - 99.9	23.4	12.3 - 38.0	1.28	1.1 - 1.5	0.089	0.01 - 0.7
>11	95.83	85.7 - 99.5	23.4	12.3 - 38.0	1.25	1.1 - 1.5	0.18	0.04 - 0.8
>12.1	95.83	85.7 - 99.5	25.53	13.9 - 40.3	1.29	1.1 - 1.5	0.16	0.04 - 0.7
>13	93.75	82.8 - 98.7	25.53	13.9 - 40.3	1.26	1.0 - 1.5	0.24	0.07 - 0.8
>13.3	91.67	80.0 - 97.7	27.66	15.6 - 42.6	1.27	1.0 - 1.5	0.3	0.1 - 0.9
>13.9	91.67	80.0 - 97.7	29.79	17.3 - 44.9	1.31	1.1 - 1.6	0.28	0.10 - 0.8
>14.1	91.67	80.0 - 97.7	31.91	19.1 - 47.1	1.35	1.1 - 1.7	0.26	0.09 - 0.7
>16.7	89.58	77.3 - 96.5	31.91	19.1 - 47.1	1.32	1.1 - 1.6	0.33	0.1 - 0.8
>17	89.58	77.3 - 96.5	34.04	20.9 - 49.3	1.36	1.1 - 1.7	0.31	0.1 - 0.8
>18	89.58	77.3 - 96.5	36.17	22.7 - 51.5	1.4	1.1 - 1.8	0.29	0.1 - 0.7
>19.2	89.58	77.3 - 96.5	38.3	24.5 - 53.6	1.45	1.1 - 1.9	0.27	0.1 - 0.7
>20.1	87.5	74.8 - 95.3	38.3	24.5 - 53.6	1.42	1.1 - 1.8	0.33	0.1 - 0.7
>21.1	87.5	74.8 - 95.3	40.43	26.4 - 55.7	1.47	1.1 - 1.9	0.31	0.1 - 0.7
>23.7	87.5	74.8 - 95.3	42.55	28.3 - 57.8	1.52	1.2 - 2.0	0.29	0.1 - 0.7
>24	87.5	74.8 - 95.3	44.68	30.2 - 59.9	1.58	1.2 - 2.1	0.28	0.1 - 0.6
>24.6	87.5	74.8 - 95.3	46.81	32.1 - 61.9	1.64	1.2 - 2.2	0.27	0.1 - 0.6
>26.3	87.5	74.8 - 95.3	48.94	34.1 - 63.9	1.71	1.3 - 2.3	0.26	0.1 - 0.6
>28	85.42	72.2 - 93.9	48.94	34.1 - 63.9	1.67	1.2 - 2.3	0.3	0.1 - 0.6
>28.1	85.42	72.2 - 93.9	51.06	36.1 - 65.9	1.75	1.3 - 2.4	0.29	0.1 - 0.6
>33.3	85.42	72.2 - 93.9	53.19	38.1 - 67.9	1.82	1.3 - 2.5	0.27	0.1 - 0.6
>36	85.42	72.2 - 93.9	55.32	40.1 - 69.8	1.91	1.4 - 2.7	0.26	0.1 - 0.5
>49.3	85.42	72.2 - 93.9	57.45	42.2 - 71.7	2.01	1.4 - 2.9	0.25	0.1 - 0.5
>50.6	85.42	72.2 - 93.9	59.57	44.3 - 73.6	2.11	1.5 - 3.0	0.24	0.1 - 0.5
>53.4	83.33	69.8 - 92.5	59.57	44.3 - 73.6	2.06	1.4 - 3.0	0.28	0.1 - 0.5
>54	83.33	69.8 - 92.5	61.7	46.4 - 75.5	2.18	1.5 - 3.2	0.27	0.1 - 0.5
>55.1	83.33	69.8 - 92.5	63.83	48.5 - 77.3	2.3	1.5 - 3.4	0.26	0.1 - 0.5

>56.8	83.33	69.8 - 92.5	65.96	50.7 - 79.1	2.45	1.6 - 3.7	0.25	0.1 - 0.5
>58.5	81.25	67.4 - 91.1	65.96	50.7 - 79.1	2.39	1.6 - 3.6	0.28	0.2 - 0.5
>60	81.25	67.4 - 91.1	68.09	52.9 - 80.9	2.55	1.6 - 3.9	0.28	0.1 - 0.5
>61	81.25	67.4 - 91.1	70.21	55.1 - 82.7	2.73	1.7 - 4.3	0.27	0.1 - 0.5
>61.4	81.25	67.4 - 91.1	72.34	57.4 - 84.4	2.94	1.8 - 4.8	0.26	0.1 - 0.5
>62.4	81.25	67.4 - 91.1	74.47	59.7 - 86.1	3.18	1.9 - 5.3	0.25	0.1 - 0.5
>66.1	81.25	67.4 - 91.1	76.6	62.0 - 87.7	3.47	2.0 - 5.9	0.24	0.1 - 0.5
>66.3	81.25	67.4 - 91.1	78.72	64.3 - 89.3	3.82	2.2 - 6.7	0.24	0.1 - 0.4
>106	79.17	65.0 - 89.5	78.72	64.3 - 89.3	3.72	2.1 - 6.6	0.26	0.1 - 0.5
<b>&gt;109</b>	<b>79.17</b>	<b>65.0 - 89.5</b>	<b>80.85</b>	<b>66.7 - 90.9</b>	<b>4.13</b>	<b>2.3 - 7.6</b>	<b>0.26</b>	<b>0.1 - 0.5</b>
>120	77.08	62.7 - 88.0	80.85	66.7 - 90.9	4.03	2.2 - 7.4	0.28	0.2 - 0.5
>126	75	60.4 - 86.4	80.85	66.7 - 90.9	3.92	2.1 - 7.2	0.31	0.2 - 0.5
>165.4	72.92	58.2 - 84.7	80.85	66.7 - 90.9	3.81	2.1 - 7.0	0.33	0.2 - 0.5
>166.8	70.83	55.9 - 83.0	80.85	66.7 - 90.9	3.7	2.0 - 6.8	0.36	0.2 - 0.6
>188	70.83	55.9 - 83.0	85.11	71.7 - 93.8	4.76	2.3 - 9.6	0.34	0.2 - 0.5
>192	68.75	53.7 - 81.3	85.11	71.7 - 93.8	4.62	2.3 - 9.4	0.37	0.2 - 0.6
>196	68.75	53.7 - 81.3	87.23	74.3 - 95.2	5.39	2.5 - 11.6	0.36	0.2 - 0.6
>197	66.67	51.6 - 79.6	87.23	74.3 - 95.2	5.22	2.4 - 11.3	0.38	0.3 - 0.6
>215	64.58	49.5 - 77.8	87.23	74.3 - 95.2	5.06	2.3 - 11.0	0.41	0.3 - 0.6
>222	62.5	47.4 - 76.0	87.23	74.3 - 95.2	4.9	2.2 - 10.7	0.43	0.3 - 0.6
>277	60.42	45.3 - 74.2	87.23	74.3 - 95.2	4.73	2.2 - 10.3	0.45	0.3 - 0.7
>294	60.42	45.3 - 74.2	89.36	76.9 - 96.5	5.68	2.4 - 13.4	0.44	0.3 - 0.6
<b>&gt;296</b>	<b>60.42</b>	<b>45.3 - 74.2</b>	<b>91.49</b>	<b>79.6 - 97.6</b>	<b>7.1</b>	<b>2.7 - 18.6</b>	<b>0.43</b>	<b>0.3 - 0.6</b>
>314	58.33	43.2 - 72.4	91.49	79.6 - 97.6	6.85	2.6 - 18.0	0.46	0.3 - 0.6
>369	56.25	41.2 - 70.5	91.49	79.6 - 97.6	6.61	2.5 - 17.4	0.48	0.3 - 0.7
>419	54.17	39.2 - 68.6	91.49	79.6 - 97.6	6.36	2.4 - 16.8	0.5	0.4 - 0.7
>468	52.08	37.2 - 66.7	91.49	79.6 - 97.6	6.12	2.3 - 16.2	0.52	0.4 - 0.7
>483.3	50	35.2 - 64.8	91.49	79.6 - 97.6	5.87	2.2 - 15.6	0.55	0.4 - 0.7
>500	35.42	22.2 - 50.5	100	92.5 - 100.0			0.65	0.5 - 0.8
>512	33.33	20.4 - 48.4	100	92.5 - 100.0			0.67	0.5 - 0.8
>626	31.25	18.7 - 46.3	100	92.5 - 100.0			0.69	0.6 - 0.8
>630	29.17	17.0 - 44.1	100	92.5 - 100.0			0.71	0.6 - 0.8
>662	27.08	15.3 - 41.8	100	92.5 - 100.0			0.73	0.6 - 0.9
>699	25	13.6 - 39.6	100	92.5 - 100.0			0.75	0.6 - 0.9
>1011	22.92	12.0 - 37.3	100	92.5 - 100.0			0.77	0.7 - 0.9
>1425	20.83	10.5 - 35.0	100	92.5 - 100.0			0.79	0.7 - 0.9
>1438	18.75	8.9 - 32.6	100	92.5 - 100.0			0.81	0.7 - 0.9
>1527	16.67	7.5 - 30.2	100	92.5 - 100.0			0.83	0.7 - 0.9
>1635	14.58	6.1 - 27.8	100	92.5 - 100.0			0.85	0.8 - 1.0
>1656	12.5	4.7 - 25.2	100	92.5 - 100.0			0.88	0.8 - 1.0
>1949	10.42	3.5 - 22.7	100	92.5 - 100.0			0.9	0.8 - 1.0
>2310	8.33	2.3 - 20.0	100	92.5 - 100.0			0.92	0.8 - 1.0
>4056	6.25	1.3 - 17.2	100	92.5 - 100.0			0.94	0.9 - 1.0

>4944	4.17	0.5 - 14.3	100	92.5 - 100.0			0.96	0.9 - 1.0
>7633	2.08	0.05 - 11.1	100	92.5 - 100.0			0.98	0.9 - 1.0
>10000	0	0.0 - 7.4	100	92.5 - 100.0			1	1.0 - 1.0

### PRILOG 3.

Osjetljivost, specifičnost, pozitivni i negativni omjer vjerojatnosti (+LR, -LR) za dijagnozu te 95%-tni rasponi pouzdanosti (CI) prema kriterijskoj vrijednosti za CA125 u slini

Kriterijska vrijednost	Osjetljivost	95 % CI	Specifičnost	95 % CI	+LR	95 % CI	-LR	95 % CI
≥9.6	100	92.0 - 100.0	0	0.0 - 7.5	1	1.0 - 1.0		
>9.6	100	92.0 - 100.0	2.13	0.05 - 11.3	1.02	1.0 - 1.1	0	
>9.9	100	92.0 - 100.0	4.26	0.5 - 14.5	1.04	1.0 - 1.1	0	
>23.1	100	92.0 - 100.0	6.38	1.3 - 17.5	1.07	1.0 - 1.2	0	
>28.8	100	92.0 - 100.0	8.51	2.4 - 20.4	1.09	1.0 - 1.2	0	
>38.4	97.73	88.0 - 99.9	8.51	2.4 - 20.4	1.07	1.0 - 1.2	0.27	0.03 - 2.3
>58.4	97.73	88.0 - 99.9	10.64	3.5 - 23.1	1.09	1.0 - 1.2	0.21	0.03 - 1.8
>113	95.45	84.5 - 99.4	10.64	3.5 - 23.1	1.07	0.9 - 1.2	0.43	0.09 - 2.1
>122	95.45	84.5 - 99.4	12.77	4.8 - 25.7	1.09	1.0 - 1.2	0.36	0.08 - 1.7
>128	95.45	84.5 - 99.4	14.89	6.2 - 28.3	1.12	1.0 - 1.3	0.31	0.07 - 1.4
>192	95.45	84.5 - 99.4	17.02	7.6 - 30.8	1.15	1.0 - 1.3	0.27	0.06 - 1.2
>215	95.45	84.5 - 99.4	19.15	9.1 - 33.3	1.18	1.0 - 1.4	0.24	0.05 - 1.0
>222	95.45	84.5 - 99.4	21.28	10.7 - 35.7	1.21	1.0 - 1.4	0.21	0.05 - 0.9
>239	95.45	84.5 - 99.4	23.4	12.3 - 38.0	1.25	1.1 - 1.5	0.19	0.05 - 0.8
>252	95.45	84.5 - 99.4	25.53	13.9 - 40.3	1.28	1.1 - 1.5	0.18	0.04 - 0.8
<b>&gt;277</b>	<b>95.45</b>	<b>84.5 - 99.4</b>	<b>27.66</b>	<b>15.6 - 42.6</b>	<b>1.32</b>	<b>1.1 - 1.6</b>	<b>0.16</b>	<b>0.04 - 0.7</b>
>280	93.18	81.3 - 98.6	27.66	15.6 - 42.6	1.29	1.1 - 1.6	0.25	0.08 - 0.8
>285	93.18	81.3 - 98.6	29.79	17.3 - 44.9	1.33	1.1 - 1.6	0.23	0.07 - 0.7
>296	93.18	81.3 - 98.6	31.91	19.1 - 47.1	1.37	1.1 - 1.7	0.21	0.07 - 0.7
<b>&gt;299</b>	<b>93.18</b>	<b>81.3 - 98.6</b>	<b>34.04</b>	<b>20.9 - 49.3</b>	<b>1.41</b>	<b>1.1 - 1.8</b>	<b>0.2</b>	<b>0.06 - 0.6</b>
>306	90.91	78.3 - 97.5	34.04	20.9 - 49.3	1.38	1.1 - 1.7	0.27	0.10 - 0.7
>308	90.91	78.3 - 97.5	36.17	22.7 - 51.5	1.42	1.1 - 1.8	0.25	0.09 - 0.7

>312	88.64	75.4 - 96.2	36.17	22.7 - 51.5	1.39	1.1 - 1.8	0.31	0.1 - 0.8
>322	86.36	72.6 - 94.8	36.17	22.7 - 51.5	1.35	1.1 - 1.7	0.38	0.2 - 0.9
>330	84.09	69.9 - 93.4	36.17	22.7 - 51.5	1.32	1.0 - 1.7	0.44	0.2 - 1.0
>348	81.82	67.3 - 91.8	36.17	22.7 - 51.5	1.28	1.0 - 1.7	0.5	0.2 - 1.0
>390	81.82	67.3 - 91.8	38.3	24.5 - 53.6	1.33	1.0 - 1.7	0.47	0.2 - 1.0
>405	79.55	64.7 - 90.2	38.3	24.5 - 53.6	1.29	1.0 - 1.7	0.53	0.3 - 1.1
>414	79.55	64.7 - 90.2	40.43	26.4 - 55.7	1.34	1.0 - 1.8	0.51	0.3 - 1.0
>426	79.55	64.7 - 90.2	42.55	28.3 - 57.8	1.38	1.0 - 1.8	0.48	0.2 - 0.9
>460	77.27	62.2 - 88.5	42.55	28.3 - 57.8	1.35	1.0 - 1.8	0.53	0.3 - 1.0
>473	77.27	62.2 - 88.5	44.68	30.2 - 59.9	1.4	1.0 - 1.9	0.51	0.3 - 1.0
>479	77.27	62.2 - 88.5	46.81	32.1 - 61.9	1.45	1.1 - 2.0	0.49	0.3 - 0.9
>492	77.27	62.2 - 88.5	48.94	34.1 - 63.9	1.51	1.1 - 2.1	0.46	0.3 - 0.9
>500	0	0.0 - 8.0	100	92.5 - 100.0			1	1.0 - 1.0

PRILOG 4.

TABLICA 10. KLASIFIKACIJA STADIJA PO FIGO (karcinom jajnika, jajovoda i peritoneuma).

Stadij I: tumor ograničen na jajnike i jajovod/e	T1 N0 M0
IA-tumor ograničen na jedan jajnik (intaktna kapsula) ili jajovod; nema tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku	T1a-N0-M0
IB- tumor ograničen na oba jajnika (intaktna kapsula) ili jajovode; nema tumora na površini jajnika ili jajovoda; nema malignih stanica u ascitesu ili peritonealnom ispirku	T1b-N0-M0
IC-tumor ograničen na jedan ili oba jajnika/jajovoda bez slijedećih znakova	
IC1-kirurški izljev	T1c1-N0-M0
IC2- ruptura kaspule prije operacije ili tumor na površini jajnika ili jajovoda	T1c2-N0-M0
IC3- maligne stanice u ascitesu ili peritonealnom ispirku	T1c3-N0-M0
Stadij II: tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda s proširenjem na pelvis (ispod oboda zdjelice) ili peritonealni karcinom	T2-N0-M0
IIA: Ekstenzija i/ili implantati na maternicu i/ili jajovode i/ili jajnike	T2a-N0-M0
IIB: Ekstenzija na druga tkiva u zdjelici ili intraperitonealno	T2b-N0-M0
Stadij III: tumor zahvaća jedan ili oba jajnika ili jajovoda ili peritonealni karcinom s citološki i histološki potvrđenim širenjem u peritoneum izvan zdjelice i/ili metastaza u retroperitonealne limfne čvorove	T1/T2-N1-M0
III A1: pozitivni retroperitonealni limfni čvorovi samo (citološki ili histološki dokazani):	
III A1(i) metastaze do 10 mm u promjeru	
III A1(ii) metastaze veće od 10 mm u najvećoj dimenziji	
III A2: mikroskopska ekstrapeljelična (iznad oboda zdjelice), peritonealna zahvaćenost sa ili bez pozitivnih retroperitonealnih limfnih čvorova	T3a2-N0/N1-M0
III B: makroskopska peritonealna metastaza ispod zdjelice do 2cm u najvećoj dimenziji ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove	T3b-N0/N1-M0
III C: makroskopska peritonealna metastaza ispod zdjelice veća od 2cm u najvećoj dimenziji sa ili bez metastaza u retroperitonealne limfne čvorove (uključuje ekstenziju tumora na kapsulu jetre i slezene bez zahvaćenost parenhima bilo kojeg organa)	T3c-N0/N1-M0

Stadij IV: Udaljene metastaze koje isključuju peritonealne metastaze

IVA: efuzija pleure s pozitivnom citologijom

IVB: Parenhimalne metastaze i metastaze u organe izvan abdomena (uključujući ingvinalne limfne čvorove i limfne čvorove izvan abdomena) bilo koji T, bilo koji N, M1

Regionalni limfni čvorovi (N)

1. NX: nema pozitivnih regionalnih limfnih čvorova.
- 2.N0: nema metastaza u regionalne limfne čvorove.
- 3.N1: metastaze u regionalne limfne čvorove.

Udaljene metastaze (M)

- 1.MX: ne mogu se odrediti udaljene metastaze.
- 2.M0: nema udaljenih metastaza.
3. M1: udaljene metastaze (koje isključuju peritonealne metastaze).