



Република Србија  
МИНИСТАРСТВО ЗДРАВЉА

Национални водич  
добре клиничке праксе

# Карцином оваријума

**Клинички водич 25/13**  
**Београд, 2013.**

Израдила Републичка стручна  
комисија за израду и  
имплементацију водича  
добре клиничке праксе



ИНСТИТУТ ЗА ЈАВНО ЗДРАВЉЕ СРБИЈЕ  
„Др Милан Јовановић Батут“

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе

Министарство здравља Републике Србије

**НАЦИОНАЛНИ ВОДИЧ ДОБРЕ  
КЛИНИЧКЕ ПРАКСЕ ЗА  
ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ И ЛЕЧЕЊЕ  
КАРЦИНОМА ОВАРИЈУМА**

Пројекат израде националних водича добре клиничке праксе финансирао је пројекат Министарства здравља Републике Србије „Пружање унапређених услуга на локалном нивоу – DILS”

Национални водич добре клиничке праксе  
за дијагностиковање и лечење карцинома оваријума

Републичка стручна комисија за израду и имплементацију водича  
добре клиничке праксе

Издавач: Министарство здравља Републике Србије

**Уредник:** Проф. др Надежда Човичковић Штернић, председник  
Републичке стручне комисије за израду и имплементацију водича  
добре клиничке праксе

**Лектор:** Драгана Раковић

**Техничка припрема и штампа:** Агенција Формат, Београд

Тираж 1.000 комада

ISBN 978-86-83607-93-8

CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна библиотека Србије, Београд

618.11-006.6(083.1)

НАЦИОНАЛНИ водич добре клиничке праксе за  
дијагностиковање и лечење карцинома оваријума /  
[израдила] Републичка стручна комисија за израду  
и имплементацију водича добре клиничке праксе,  
Министарство здравља Републике Србије ; [уредник  
Надежда Човичковић Штернић]. - Београд : Министарство  
здравља Републике Србије, 2013 (Београд : Агенција  
Формат). - 44 стр. : табеле ; 30 см. - (Клинички водич ; #25,  
#2013)

Тираж 1.000. - Стр. 3: Уводна реч / Славица Ђукић  
Дејановић. - Уводна реч уредника: стр.  
4. - Библиографија: стр. 39-44.

ISBN 978-86-83607-93-8

1. Србија. Министарство здравља. Републичка стручна  
комисија за израду и имплементацију водича добре  
клиничке праксе  
а) Јајник - Рак - Упутства  
COBISS.SR-ID 203086860

## УВОДНА РЕЧ

Водичи добре клиничке праксе треба да унапреде квалитет здравствене заштите, допринесу унапређењу свих дијагностичких и терапијских процеса у медицини кроз побољшање шансе пацијената да оздраве и рехабилитију се на најбољи могући начин. Водичи представљају препоруке о одговарајућем третману и нези базираним на најбољој постојећој пракси. Иако помажу здравственим радницима у обављању посла, не могу представљати замену њихових знања, професионалних способности и индивидуалног приступа пацијентима.

Министарство здравља Републике Србије препознало је значај примене водича при дијагнози и лечењу пацијената, базираних на најадекватнијим примерима из теорије и праксе и оформило Републичку стручну комисију за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе. У оквиру пројекта „Пружање унапређених услуга на локалном новоу – DILS“ у току 2013. године израђено је тринаест, а у оквиру пројекта „Унапређење рада службе за здравствену заштиту жена у области заштите репродуктивног здравља и планирања породице“ израђен је један национални водич, који треба да послужи здравственим радницима као олакшица у њиховом свакодневном раду.

Уверена сам да су водичи значајан путоказ у лечењу и нези пацијената, да ће бити корисни за даљи развој и изједначавање стандарда, и за едукацију здравствених радника. Сигурна сам да ће водичи имати утицаја и на побољшање комуникације између здравствених радника и пацијента, да ће их стручна јавност проучити и примењивати, а да ће корисницима здравствених услуга и широј јавности подићи ниво информисаности за одређене области у здравству.

Захваљујем свим колегама који су уложили труд и били ангажовани на изради водича, а посебну захвалност желим да изразим проф. др Надежди Човичковић Штернић као председнику Републичке стручне комисије, која је координирала комплетан рад свих укључених, као и руководиоцима радних група за поједине области: проф. др Елки Стефанов, проф. др Јелени Друловић, др сц. Славку Јанковићу – научном сараднику, проф. др Душици Лечић Тошевски, доц. др Ивану Палибрку, проф. др Марији Митић Миликић, проф. др Весни Бумбаширевић, проф. др Владимиру Пажину, проф. др Немањи Дамјанову, проф. др Бранислави Глишић, доц. др Владану Вукчевићу, др Ивици Младеновићу, проф. др Божи Трбојевићу и др сц. мед. Катарини Седлецки.

Министар здравља  
Проф. др Славица Ђукић Дејановић

## УВОДНА РЕЧ УРЕДНИКА

Национални водичи за дијагностику и лечење одређених болести заснивају се на принципима добре клиничке праксе и на медицини заснованој на доказима што и представља основни постулат. На тај начин се омогућава формирање јединственог дијагностичког и терапијског приступа болесницима широм Србије, обезбеђује се равноправност сваког болесника, односно могућност да добије исти третман без обзира на то да ли се лечи у мањем здравственом центру или у здравственој установи терцијерног нивоа заштите.

Осим тога, у садашњој преплављености бројним информацијама, лекару-практичару често представља проблем да изабере право решење, те водич треба да пружи сигурност правилног избора и најадекватнијег поступка у датим околностима.

Коначно, национални водичи представљају вид континуиране медицинске едукације која се обавља кроз процес имплементације лекарима са сва три нивоа здравствене заштите.

Национални водичи добре клиничке праксе представљају дело радних група и рецензената, састављених од најеминентнијих домаћих експерата за поједине медицинске области, номинованих од стране Републичке стручне комисије за израду и имплементацију националних водича добре клиничке праксе Министарства здравља Србије. Основни задатак радних група био је да уједине своју стручност, податке добијене претраживањем најсавременије литературе и да све то усагласе са социоекономском стварношћу у Србији и нашим здравственим системом, што свакако није био лак задатак.

Овакви типови националних водича добре клиничке праксе већ постоје у многим развијеним земљама (нпр. NICE и SIGN у Великој Британији).

Наши експерти су имали на располагању Водич за израду националних водича добре клиничке праксе који им је дао основне смернице о начину прикупљања и анализирања литературе, писања водича и посебно градацији нивоа доказа и степена препорука.

Најзад, национални водичи добре клиничке праксе немају обавезујући карактер; на савести сваког лекара је да у лечењу свог болесника примени оно што тренутно важи као најефикаснији дијагностички и терапијски принцип у свету.

Председник Републичке стручне комисије  
за израду и имплементацију  
водича добре клиничке праксе  
Проф. др Надежда Човичковић Штернић

## НИВОИ ДОКАЗА И СТЕПЕНИ ПРЕПОРУКА

**Ниво доказа А:** докази из метаанализа мултицентричних, добро дизајнираних контролираних студија. Рандомизоване студије са ниским лажно позитивним и ниским лажно негативним грешкама (висока поузданост студија)

**Ниво доказа Б:** докази из најмање једне добро дизајниране експерименталне студије. Рандомизоване студије са високо лажно позитивним или негативним грешкама (ниска поузданост студије)

**Ниво доказа Ц:** консензус експерата

**ДКП (добра клиничка пракса):** ниво доказа је заснован на неконтролисаним студијама или на искуству експерата који су учествовали или учествују у изради европских/светских водича

**Степен препоруке I:** постоје докази да је одређена процедура или терапија употребљива или корисна

**Степен препоруке II:** стања где су мишљења и докази супротстављени

Степен препоруке IIa: процена ставова/доказа је у корист употребљивости

Степен препоруке IIb: примењивост је мање документована на основу доказа

**Степен препоруке III:** Стања за која постоје докази или генерално слагање да процедура није применљива и у неким случајевима може бити штетна

**Степен препоруке IV:** на основу неконтролисаних студија, појединачних случајева или експертског мишљења

√ : препорука заснована на клиничком искуству групе која је сачинила водич

## РАДНА ГРУПА ЗА ИЗРАДУ ВОДИЧА

### Руководилац:

*Проф. др Владимир Пажин*

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

### Секретар:

*Др Љиљана Стаматовић*

Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

### Чланови радне групе:

*Проф. др Душан Станојевић*

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

*Проф. др Весна Кесић*

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

*Проф. др Зорица Станојевић*

Клиника за онкологију, Клинички центар Ниш

*Проф. др Срђан Ђурђевић*

Клинички центар Војводине, Нови Сад

*Доц. др Аљоша Мандић*

Институт за онкологију и радиологију, Сремска Каменица

*Прим. др Мирјана Велимировић*

Дом здравља Савски венац, Београд

*Мр сц. мед. Драган Миљуш*

ИЗЈЗС „Др Милан Јовановић Батут”, Београд

### Сарадници:

Прим. мр сц. др Сузана Васовић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

Доц. др Весна Плешинац Карапанџић, Институт за онкологију и радиологију Србије, Београд

### Рецензенти:

*Проф. др Снежана Видаковић*

Институт за гинекологију и акушерство, Клинички центар Србије, Београд

*Проф. др Младенко Васиљевић*

Гинеколошко-акушерска клиника „Народни фронт”, Београд

*Проф. др Предраг Саздановић*

члан РСК за израду и имплементацију водича добре клиничке праксе, Клинички центар, Крагујевац

---

## САДРЖАЈ

1. ЕПИДЕМИОЛОШКА СИТУАЦИЈА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА У СРБИЈИ .....	9
2. ПАТОХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА .....	10
Епителни тумори .....	10
СЗО хистолошка класификација .....	11
Тумори специјализоване оваријалне строге и ембрионалних гонада .....	13
Тумори порекла герминативне ћелије .....	14
Остали тумори јајника .....	15
Хистолошко градирање .....	15
3. СИМПТОМИ И КЛИНИЧКА СЛИКА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА .....	16
4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ ЗА КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА .....	18
5. ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА ПО СТАДИЈУМИМА БОЛЕСТИ .....	19
Одређивање стадијума карцинома јајника .....	19
ФИГО класификација за стадирање карцинома јајника .....	20
Терапијски план за ране стадијуме болести .....	21
Терапијски план за узнатредовали карцином јајника .....	21
Циторедуктивна хирургија .....	21
Третман перзистентне или рекурентне болести .....	22
Лечење бордерлајн тумора .....	22
Праћење пацијената у ремисији .....	22
Системско лечење епителног карцинома јајника .....	23
Рани карцином .....	23
Узнатредовали карцином .....	24
Рекурентни карцином .....	25
Инхибиција ангиогенезе: бевацизумаб у лечењу епителног карцинома јајника .....	27
Радиотерапија у лечењу карцинома јајника .....	29
6. ПАЛИЈАТИВНО ЛЕЧЕЊЕ .....	32
7. ЛИТЕРАТУРА .....	39





# 1. Епидемиолошка ситуација карцинома јајника у Србији

Карцином јајника је осми по учесталости малигни тумор у свету и са приближно 220.000 новооболелих сваке године чини 3,7% свих случајева рака код жена. Стандардизоване стопе инциденције рака јајника (1) готово су двоструко више у развијеним (9,3/100.000) него у слабо развијеним (4,9/100.000) регионима света.

Рак јајника изазива више смртних случајева него било која друга малигна локализација женског репродуктивног система, али то чини само 4,2% свих облика рака код жена. Карцином јајника је седми најчешћи узрок умирања од рака код жена, од којег у свету годишње у просеку умре 140.000 припадница женског пола. Процењује се да ће се до 2030. године број жена оболелих и умрлих од рака јајника увећати за приближно 60%, а стопе морталитета ће и даље бити веће у развијеним (5,1/100.000) него у неразвијеним (3,1/100.000) земљама света [1, 2].

У погледу водећих локализација рака, Србија се не разликује у многоме од осталих земаља у развоју. Од карцинома јајника годишње у Србији у просеку оболи 820 и умре 420 жена (1, 2). Међу женама у Србији рак јајника је шеста водећа малигна локализација у оболевању (5,0%) и седма у умирању (4,6%).

Широм света две трећине жена оболи и више од половине њих умре од карцинома јајника пре своје 65. године живота. Оболевање и умирање од овог карцинома расте са узрастом, а већина оболелих и умрлих има више од 40 година [1, 3]. Током 2010. године у Србији се преко 70% смртних исхода од рака јајника десило пре 65. године живота. Последњих година уочено је померање врха у оболевању и умирању од карцинома јајника према млађим узрасним групама.

У периоду од 1999. до 2010. године [1, 4, 5], у Србији је од рака јајника забележен пораст стандардизованих стопа оболевања за 12,9% (од 9,3/100.000 до 10,5/100.000) и умирања за 19,6% (од 4,6/100.000 до 5,5/100.000).

Највиша учесталост оболевања од рака јајника евидентира се у Европи и Северној Америци, а најниже у Африци [1]. Највише стандардизоване стопе инциденције рака јајника забележене су у Летонији (14,6/100.000), Литванији (14,0/100.000) и Ирској (13,4/100.000), а најнижа у Португалу (5,3/100.000). Као и код оболевања, стопе смртности од рака јајника највише су биле у Летонији (7,9/100.000), Литванији (7,8/100.000) и Ирској (7,2/100.000), а најниже у Албанији (2,7/100.000).

Са стандардизованим стопама инциденције (10,5/100.000) и морталитета (5,5/100.000), Србија се у 2010. години налазила у групи земаља Европе са високим стопама оболевања и смртности од карцинома јајника.

У рангирању малигнух тумора у Србији заснованом на годинама живота коригованим за неспособност (*disability adjusted life years, DALY*), рак јајника се у 2008. години налазио на петом месту (4,8%) [1] са 10.608 DALY-ја. Од свих малигнух тумора код жена у свету са 3.643.671 DALY-ја, оптерећење раком јајника било је на шестом месту (4,3%).

Број жена са карциномом јајника које преживе пет или више година од краја прошлог века је у порасту и сада износи око 44% у Сједињеним Америчким Државама (САД). Ако се рак јајника открије и лечи пре него што се прошири ван примарне локализације, петогодишња релативна стопа преживљавања износи 92%. Међутим, само 15% свих карцинома јајника открива се у раној фази. Преживљавање је веће код жена млађих од 65 година него код старијих и знатно варира у зависности од морфолошког типа рака јајника, општег здравственог стања оболеле особе и стадијума раширености малигне болести у време постављања дијагнозе [6, 7].

Епидемиолошке студије показале су да су жене које су прву трудноћу и порођај имале пре 25. године живота, које су употребљавале контрацептиве и/или су дојиле имале од 30% до 60% мањи ризик за настанак рака јајника [8, 9]. Насупрот томе, жене које нису рађале или су први порођај имале након 35. године живота имале су повећан ризик за настанак рака јајника. Недавни подаци сугеришу да продужена хормонска терапија естрогеном без прогестерона може да повећа ризик за појаву канцера јајника [10].

Породична историја рака јајника у првом степену сродства, укључујући и повезаност са BRCA1 и BRCA2 генотиповима, повећава ризик од рака јајника. У ретким случајевима (5%) рани почетак

болести [9, 11] уочен је у породицама у којима је дијагностикован наследни неполипозни колоректални рак (*hereditary nonpolyposis colorectal cancer*, HNPCC).

Код жена у високом ризику услед BRCA1 или BRCA2 мутације, оофоректомија може смањити ризик од рака јајника и јајовода, међутим, постоји резидуални ризик за настанак примарног перитонеалног рака. У овим случајевима препоручује се салпинго-оофоректомија [11, 12].

Повреде црева, бешике, уретера и крвних судова приликом операције доприносе ризику од рака јајника [13]. Најновији подаци указују да рак јајовода може потицати од рака јајника и примарног перитонеалног канцера [13–18]. Засад не постоје чврсти докази да се еколошки фактори и исхрана богата масноћама животињског порекла могу повезати са развојем овог карцинома.

Код жена у повећаном ризику благовремено препознавање симптома болести – као што су лоше варење, мучнина, надутост, надимање, губитак апетита, бол у доњем делу трбуха, промене у пражњењу дебелог црева и полакијурија која траје више од 12 дана током последњег месеца – може омогућити откривање рака јајника у раној фази [19].

У току је процена мултимодалног скрининга за рак јајника у Великој Британији (*UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening*, UKCTOCS), који користи ултразвук, насупрот истовременом коришћењу ултразвука и тумор-маркера (антиген) СА-125. Прелиминарни резултати указују да је мултимодални скрининг са ултразвуком и тумор-маркером СА-125 ефикаснији од ултразвука у раном откривању рака јајника [20]. Међутим, слично истраживање у САД, које је процењивало овај скрининг коришћењем трансвагиналне ултрасонографије и тумор-маркера СА-125, није пружило уверљиве доказе да је скрининг повећао откривање рака у раној фази [21]. Још једна недавна студија која је поредила коришћење само тумор-маркера СА-125, насупрот ултразвуку са и без СА-125, није допринела повећању раног откривања рака јајника у односу на коришћење само ултразвука [22].

Рандомизовани подаци још не подржавају рутински скрининг за рак јајника у општој популацији [13, 12].

Користећи узраст и дуготрајне промене вредности тумор-маркера СА-125, недавно скрининг истраживање развило је алгоритам (*risk of ovarian cancer algorithm* – ROCA) за процену просечног ризика за развој рака јајника. Женама са повећаним ризиком препоручује се трансвагинални ултразвук [23, 24].

Међутим, Друштво онколошких гинеколога (*The Society of Gynecologic Oncologists*, SGO) и други наводе да су резултати великих рандомизованих контролисаних студија [25] показали да нема довољно доказа који подржавају овакав приступ скринингу код жена са ниским ризиком за рак јајника. Неки сматрају да ROCA може бити користан за процену високог ризика од карцинома јајника, нпр. код жена са BRCA мутацијама.

## 2. ПАТОХИСТОЛОШКА КЛАСИФИКАЦИЈА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА

Познавање ембриологије и микроскопске анатомије јајника представља фундаменталну основу за разумевање различитих хистопатолошких типова тумора порекла јајника. Ови тумори су релативно чести код жена, а у односу на своје порекло и биолошко понашање веома су хетерогени. Разноврсност хистопатолошке грађе произлази из комплексне грађе јајника и могућности настанка тумора из хистогенетских веома различитих ткива.

Већина тумора порекла јајника може се сврстати у три главне подгрупе:

- површни епителни тумори;
- тумори порекла специјализована оваријалне строме и ембрионалних гонада;
- тумори порекла герминативне ћелије, енг. *germ cell*.

Свака од наведених категорија садржи више подтипова.

### Површни епителни тумори

Око 60% свих тумора јајника и 80–90% малигних тумора потичу од површног епитела (1, 2).

Према Светској здравственој организацији (СЗО), основна хистолошка класификација тумора јајника порекла епитела, епителијални тумори, представља поделу на (Табела 1) (3):

1. серозне
2. муцинозне, ендоцервикалне – сличне и интестинални тип
3. ендометроидне
4. *clear cell* туморе
5. транзиторне ћелијске туморе
6. сквамозне туморе
7. мешане епителне туморе (специфични типови)
8. недиферентоване карциноме

Табела 1. СЗО хистолошка класификација епителијалног тумора јајника

Тип	Бенигни	Тумор ниског малигног потенцијала, енг. <i>borderline</i> тумори	Малигни
<b>СЕРОЗНИ</b>	– цистаденом и папиларни цистаденом  – површни папилом  – аденофиброма и цистаденофиброма	– цистични тумор и папиларе цистични тумор  – површни папиларни тумор  – аденофиброма и цистаденофиброма	– аденокарцином, папиларни аденокарцином и папиларни цистаденокарцином  – површни папиларни аденокарцином  – аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма
<b>МУЦИНОЗНИ ТУМОРИ ЕНДОЦЕРВИКАЛНО СЛИЧНИ И ИНТЕСТИНАЛНИ ТИП</b>	– цистаденома  – аденофиброма и цистаденофиброма	– цистични тумор  – аденофиброма и цистаденофиброма	– аденокарцином и цистаденокарцином  – аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма
<b>ЕНДОМЕТРОИДНИ</b>	– цистаденома  – цистаденома са сквамозном диференцијацијом  – аденофиброма и цистаденофиброма  – аденофиброма и цистаденофиброма са сквамозном диференцијацијом	– цистични тумор  – цистични тумор са сквамозном диференцијацијом  – аденофиброма и цистаденофиброма  – аденофиброма и цистаденофиброма са сквамозном диференцијацијом	– аденокарцином и цистаденокарцином  – аденокарцином и цистаденокарцином са сквамозном диференцијацијом  – аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма  – аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма са сквамозном диференцијацијом  <b><u>Епително-стромални и стромални:</u></b> – аденосаркома, хомологни и хетерологни  – карциносарком, хомологни и хетерологни  – стромални сарком
<b>CLEAR CELL</b>	– цистаденома  – аденофиброма и цистаденофиброма	– цистични тумор  – аденофиброма и цистаденофиброма	– аденокарцином  – аденокарцинофиброма и цистаденокарцинофиброма

<b>ТУМОР ТРАНЗИТОРНИХ ЋЕЛИЈА</b>	<i>Brenner</i> тумор <i>Brenner</i> тумор <i>borderline</i> малигнитета малигни <i>Brenner</i> тумор карцином транзиторних ћелија ( <i>non-Brenner</i> тип)
<b>СКВАМОЗНИ ТУМОР</b>	
<b>МЕШАНИ ЕПИТЕЛИЈАЛНИ ТУМОРИ (СПЕЦИФИЧНИ ТИПОВИ)</b>	бенигни ниског малигног потенцијала малигни
<b>НЕДИФЕРЕНТОВАНИ КАРЦИНОМИ</b>	

*Borderline* тумори јајника чине 15–20% оваријалних епителијалних неоплазми (4). Они се карактеришу као епителијални тумори са стратификованим растом без деструктивне стромалне инвазије. Најчешће су порекла серозног или муцинозног типа епителијалних тумора. ФИГО (*Federation of Gynecology and Obstetrics*, FIGO) 1971. године је туморе ниског малигног потенцијала дефинисао као посебну категорију (5). Мешаним епителијални туморима, према СЗО, сматрају се они у којима једна или више компоненти у односу на преобладајућу обухватају најмање 10% тумора при прегледу под микроскопом (6). Недиферентовани карциноми су они који не показују никакву диферентованост или мања подручја диференцијације према СЗО (6).

У западним, индустријским земљама око 80–85% дијагностикованих оваријалних карцинома припада серозном подтипу епителијалног карцинома јајника, муцинозном око 3%, ендометроидном 10%, а око 5% типу *clear cell* (7).

Серозни карцином се преобладајно дијагностикује у унапредовалом стадијуму, док се *clear cell* (63%), ендометроидни (48%) и муцинозни (71%) детектују у раном стадијуму (6).

Новија истраживања допринела су развоју нове поделе епителијалног карцинома јајника и он се данас дели на пет основних подтипова (8–11):

- *high-grade* серозни карцином порекла, за који се верује да води порекло из дисталног епитела јајвода
- муцинозни карцином – прекурзор још непознат
- *low-grade* серозни карцином
- ендометроидни
- *clear cell*

Ендометроидни и *clear cell* повезани су са ендометриозом 23–42%.

На основу ове поделе у око 96% карцинома јајника може се дијагностиковати један од ових пет подтипова (12):

- *high-grade* – 71%
- муцинозни карцином – 3,2%
- *low-grade* серозни карцином – 4,1%
- ендометроидни – 8,3%
- *clear cell* – 9,5%

Један од најзначајнијих напредака у разумевању оваријалног карцинома у последњих 10 година јесте препознавање два одвојена ентитета обољења: *high-grade* серозног карцинома (HGSC) и *low-grade* серозног карцинома (LGSC), који се данас одвојено проматрају и према њиховим прекурзорима, биолошком понашању. Откриће ова два подтипа заснива се на њиховој молекуларној различитости. Код већине (LGSC) имају мутацију KRAS и BRAF и претпоставља се да је серозни *borderline* тумор прекурзор овом подтипу. HGSC има мутације на TP53 и скоро половина случајева има абнормалности BRCA1 или BRCA2. HGSC се не повезује са серозним *borderline* туморима. Де-

таљне карактеристике ових подтипова превазилазе оквире самог водича, те се у њему неће додатно описивати (13).

### **Тумори порекла специјализована оваријалне строме и ембрионалних гонада**

У последњој класификацији *sex cord* стромални тумори подељени су у четири групе:

- *granulosa-stromal* туморске ћелије
- сертолистромалне туморске ћелије
- *sex cord* стромални тумори, мешани или неklasификовани ћелијски тип
- стероидни тумори

Тренутна класификација одређује нову категорију *sex cord* стромални тумори мешани или неklasификовани ћелијски тип, која обједињује три категорије: *sex cord* тумор са ануларним тубулима, гинандробластома и неklasификовани *sex cord* стромални тумор, који је коришћен у другој класификацији СЗО (14, 15).

### ***Класификација тумора порекла специјализована оваријалне строме и ембрионалних гонада***

#### **1. *Sex cord-stromal* тумор**

##### **A. *Granulosa cell* тумори**

- 1) Адултни тип
- 2) Јувенилни тип

##### **B. *Theca-fibroma* тумори**

- 1) Текома
  - а) Типични
  - б) Лутеинизирајући (делимично лутеинизирајуће теке ћелије тумора)
  - в) Калцификован
- 2) Фиброма
- 3) Целуларни фибром (целуларни фибром ниског малигног потенцијала)
- 4) Фибросаркома
- 5) Стромални тумор са минорним *sex cord* елементима
- 6) Склерозирајући стромални тумор
- 7) *Signet-ring* стромални тумор
- 8) Некласификовани (фибротекома)

#### **2. *Sertoli-stromal* тумори**

##### **A. *Sertoli-Leydig* тумори (андробластома)**

- 1) Добро диферентован
- 2) Средње диферентован – варијанта са хетерологним елементима
- 3) Лоше диферентован (саркомататоид) – варијанта са хетерологним елементима
- 4) *Retiform* – варијанта са хетерологним елементима

##### **B. *Sertoli* тумори**

##### **B. *Stromal-Leydig* тумори**

#### **3. *Sex cord-stromal* тумори мешовитог или неklasификованог ћелијског типа**

##### **A. *Sex cord* тумори са ануларним тубулима**

##### **B. Гинандробластома**

##### **B. *Sex cord-stromal* тумор, неklasификовани**

#### **4. *Steroid cell* тумори**

##### **A. *Stromal luteoma***

- 1) *Leydig* тумори
  - а) *Hilus* тумори
  - б) *Leydig* тумори, нехиларни тип
  - в) *Leydig* тумор, који није другачије спецификован
- 2) *Steroid cell* тумор, који није другачије спецификован

##### **A. Добро диферентован**

##### **B. Малигни**

Јувенилни тип *granulosa cell* тумора чини око 5% *granulosa cell*. Чешће се јавља у деце и адолесцената, око 85% пре пубертета, а код око 97% пацијенткиња пре тридесете године. Адултни тип се сматра за тумор ниског градуса или ниског малигног потенцијала, са око 90% дијагностикованих у стадијуму I ФИГО класификације и 10-годишњим преживљавањем 86–96% (16). Текома се у око трећине јавља често колико и *granulosa cell* тумори, средње време јављања је негде око 53. године и често продукују естроген, док су малигне текоме веома ретке. Фиброми су ретки и јављају се често у касним четрдесетим, веома ретко пре тридесете године (16). *Sertoli-stromal* тумори су веома ретки, средње животно доба у којем се јављају је око тридесете године, а углавном су унилатерални, стадијум I. *Sertoli-Leydig* тумори такође су ретки, већина пацијенткиња је млађа од 30 година, а често су унилатерални.

**Тумори порекла герминативне ћелије**

За туморе порекла герминативне ћелије претпоставља се да воде порекло из примордијалне герминативне ћелије. Чине око четвртине свих тумора јајника, али само 3–7% малигнух тумора јајника. Више од половине оваријалних неоплазми код деце и адолесцената су порекла герминативног епитела, од чега је трећина малигна. Најчешћи тип ове групе јесте дисгермином. Ембрионални карцином је грађен од лоше диферентоване, мултипотентне герминативне ћелије. Оне герминативне ћелије које се диферентују у ембрионалном или соматском правцу чине тератоме. Оне које се диферентују у екстраембрионалном правцу (плацентарни или трофобласни) доводе до развоја тумора жуманчане кесе, енг. *yolk sac tumors*, или хориокарцина. Мешани подтипови тумора герминативне ћелије такође се могу јавити учестало.

Табела 2. Тумори порекла герминативних ћелија

<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Дисгермином</b></li> <li>• <b>Тумор жуманчане кесице (ендодермални синус тумор):</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– поливезикуларни вителински тумор</li> <li>– хепатоид</li> <li>– glandуларни</li> </ul> </li> <li>• <b>Ембрионални карцином</b></li> <li>• <b>Полиембриома</b></li> <li>• <b>Хориокарцином</b></li> <li>• <b>Тератом:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>– незрели</li> <li>– зрели</li> <li>– монодермални</li> <li>– мешани</li> </ul> </li> </ul>
---

Дисгерминоми се често јављају између друге и треће декаде живота, чине до 2% свих тумора јајника и свега 3–5% свих малигнух тумора јајника. Најчешћи је тип из ове групе. Дисгермином је радиосензитиван и са добром прогнозом. Тумори жуманчане кесе су високомалигни уз рано лимфогено метастазирање, радиорезистентни, други по учесталости из ове групе, а дијагностикују се обично између двадесете и тридесете године. Ембрионални карцином, високомалиган, чешће се јавља код деце, рано даје метастазе и радиорезистентан је. Хориокарцином настаје из герминативних плацентарних ћелија, високомалиган је, локално агресиван, редак тумор герминативних ћелија, често измешан са другим типовима. Јавља се код деце и млађих адолесцената. Тератоми се развијају из више од једне од три примитивна ембрионална листа (ектодерм, мезодерм и ендодерм). Они могу бити зрели (бенигни) и незрели (бенигни и малигни). Зрели цистични тератоми су најчешћи тип оваријалног тумора герминативног порекла. Око 10% тумора јајника припада овом подтипу и углавном су унилатерални. Зрели цистични тератоми ретко могу да се малигно трансформишу, често у менопаузи, и најчешће резултирају развојем планоцелуларног карцинома. Остали могући малигни типови су: карциноид, карцином штитне жлезде, меланом, лејомиосарком, меланом. Незрели тератоми садрже примитивне, незреле или ембрионалне структуре у додатку са добро развијеним или зрелим ткивом. Ови тумори су често унилатерални, велики. Они су ретки и чешће се јављају у првих двадесет година живота.

## Остали тумори јајника

- Гонадобластом
- Тумор герминативних ћелија *sex cord-stromal* тумор, негонадобластома тип
- Тумор *rete ovarii*
- Мезотелијални тумор
- Тумор непознатог порекла и мешовити тумори
- Гестациона трофобласна болест
- Мекоткивни тумори неспецифични за јајник
- Малигни лимфом, леукемија и плазмоцитом
- Некласификовани тумори
- Метастатски тумори
- Лезије сличне туморима

## Хистолошко градирање

Тумори се градирају на добро диферентоване (Г1), средње диферентоване (Г2), лоше диферентоване (Г3) и недиферентоване. Епителијални тумори могу такође бити класификовани као *borderline* тумори. Већина хистолошких градуса анализира архитектонику и целуларне карактеристике тумора и одваја три или четири групе са порастом ризика за агресивно понашање тумора. Веома је тешко применити један степен градирања на све хистолошке типове карцинома јајника.

Универзални систем степена диферентованости предложило је неколико аутора и данас он указује на њихов значај као важан прогностички фактор (17–19) (Табела 3).

Табела 3. Универзални систем степена диферентованости (градирања) карцинома јајника

Одлика	Скор
Образац архитектонике	Глауларни = 1 Папиларни = 2 Солидни = 3
Нуклеарни плеоморфизам	Благ = 1 Средњи = 2 Наглашен = 3
Митотска активност (број митоза на 10 поља, велико увећање, енг. <i>hpf</i> , 1 <i>hpf</i> = 0,345 mm <sup>2</sup> у најактивнијој регији)	0–9 = 1 10–24 = 2 ≥ 25 = 3
Разред (енг. <i>grade</i> ), тотал скор се добија збрајањем скорa три горенаведене одлике	3–5 = Grade 1 6 или 7 = Grade 2 8 или 9 = Grade 3
<i>Clella cell</i> – тотални скор се не оцењује јер архитектура тумора није прогностички фактор <b>Транзиторни целуларни карцином</b> – тотални скор се не оцењује јер солидна/глануларна компонента није релевантна	
<b>Borderline</b> тумори – обично се не градирају, али се карцином <i>in situ</i> супкатегорија препознаје као таква	

Градирање тумора порекла специјализована оваријалне строге и ембрионалних гонада није дало задовољавајуће резултате, што се може оправдати још увек нејасном хистогенезом неких подтипова. За неке подтипове не постоји јасна граница дефинисања бенигног од малигног. Код *granulosa cell* тумора покушај градирања помоћу нуклеарних карактеристика и митотске активности дали су недоследне резултате, док су се величина тумора и стадијум болести показали као много прихватљивији прогностички фактори. Иако је фибросарком повезан са агресивним клиничким током, није одређен степен диферентованости. Стереодни тумори (лутеом, *Leydig* тумори) такође су тешки за диферентовање на основу микроскопског налаза на бенигне и малигне. Патолошке одлике које их повезују са малигним понашањем су: величина тумора, митотска активност, некроза, хемо-



рагије и проминентна нуклеарна атипичја. Други *sex cord* тумори (*Sertoli cell tumor*, *Sertoli-Leydig cell tumor*, *sex cord tumor with annular tubules* и *gynandroblastoma*) имају различито клиничко понашање, што показује неке корелације са специфичним критеријумима диферентовања која су дефинисана у гинеколошкој патологији (16, 20).

### 3. СИМПТОМИ И КЛИНИЧКА СЛИКА КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА

Због своје неспецифичности у појави симптома, карцином јајника се називао „тихи убица” јер се сматрало да изражену клиничку слику даје тек у узнапредовалим стадијумима. У даљим испитивањима овог проблема неколико студија, иако критикованих због малог броја укључених пацијенткиња и ретроспективне анализе, ипак је назначило присуство неких симптома иако нису били везани за гинеколошке органе (1–3). У канадској студији која је обухватила око 1.725 пацијенткиња оболелих од карцинома јајника код 95% жена описани су симптоми пре дијагнозе који су најчешће водили порекло из абдомена (77%), гастроинтестиналног система (70%), затим бол (58%), из уринарног система (34%) и карлице (26%). Симптоми који потичу из гинеколошких органа били су најмање заступљени. За разлику од многих узбеника, у истој студији су, проматрајући симптоме у односу на стадијум болести, верификовали симптоме код 89% испитаница стадијума I/II пре постављања дијагнозе и код 97% за узнапредовале стадијуме (4). Симптоме у раном стадијуму болести пре постављања дијагнозе у око 80–90% случајева пријавили су и други аутори (5, 6).

Управо препознавање симптома у раним стадијумима имало би најзначајнију улогу у благовременом јављању ових пацијенткиња и незанемаривању најчешће неспецифичних симптома, што би могло утицати и на побољшање укупног преживљавања, с обзиром на то да је стадијум болести један од важнијих прогностичких фактора код карцинома јајника.

Ипак треба нагласити да је већина студија користила методе попуњавања упитника, ретроградно после успостављања саме дијагнозе и третмана и након неколико месеци и година од самог лечења. Лекари примарне здравствене заштите нагласили су да је доста жена пријављивало неке од симптома који би се могли повезати са карциномом јајника, а да болест није дијагностикована у тој групи. Основа даљих испитивања била би покушај издвајања учесталости, озбиљности и трајања неких симптома који би се типично могли повезати са раком јајника, а региструју се у примарној здравственој заштити. Проблем који се може јавити произлази из непрепознавања симптома које би се могли повезати са карциномом јајника, с обзиром на то да је већина симптома који се описују у попуњеним упитницима неспецифична и везана за стања која нису повезана са малигнитетом. Више од 95% жена са симптомима из абдомена, са боловима, уринарном симптоматологијом, надутостићу и дистензијом трбуха јавља се лекару опште медицине и највећи значај за ову врсту обољења – постављање сумње и адекватног упућивања пацијенткиње код гинеколога – лежи на изабраном лекару. Када говоримо о симптомима карцинома јајника, најзначајније је препознати симптоме у примарној здравственој заштити и у раном стадијуму.

Једна од значајних студија Барбаре Гоф показала је повезаност неких симптома, њихову учесталост и тежину са карциномом јајника код жена које су се јављале у ординацију примарне здравствене заштите (7). У клиничкој популацији 72% жена је пријавило симптоме, у просеку два симптома, од којих су најчешћи:

- бол у леђима (45%)
- слабост (34%)
- надутост (27%)
- опстипација (24%)
- абдоминални бол (22%)
- уринарни симптоми (16%).

Поређење групе са карциномом јајника и клиничке групе резултирало је изгледним омером (енг. *odds ratio*) за пораст обима абдомена 7,4 (95% интервал поверења [CI] 3,8–14,2); за надутост 3,6

(95% CI 1,8 –7,0); 2,5 (95% CI 1,3 –4,8) за уринарну ургенцију и 2,2 (95% CI 1,2–3,9) за бол у карлици. Жене са малигном болешћу су 20–30 пута месечно пријављивале учесталост симптома и симптоми су били знатно израженији и чешћи него у групи са бенигним аднексалним масама и контролној групи. Комбинацију надутости, увећања обима абдомена и уринарних симптома пријавило је 43% пацијенткиња са карциномом, али само 8% је било презентовано лекару опште медицине (7).

Основни закључак аутора био је да се симптоми који су израженији јављају чешће, да захтевају даљу и детаљнију дијагностику у правцу потврде или искључивања сумње у аднексалне бенигне или малигне масе.

Ови резултати слични су резултатима Олсона и сарадника (8). У овој студији изгледни омер (енг. *odds ratio*) за надутост је био 25,3; за отежано узимање хране 8,8; 6,2 за абдоминално/пелвичне болове и 3,5 за симптоме уринарног система. Обе студије показале су да су абдоминални и гастроинтестинални симптоми преобладајући у анамнези пацијенткиња са карциномом јајника. Међутим, исте студије су указале на појаву сличних симптома и код аднексалних маса бенигне етиологије, на коју морамо обратити пажњу.

У студији Vine-а и сарадника, који су упоредили симптоме 616 жена са оваријалним карциномом и 151 са туморима јајника ниског малигног потенцијала (*borderline* тумори), симптоме је пријавило 92% испитаница прве групе и 86% друге групе (9). Најчешћи симптоми у обе групе јављали су се у малој карлици, порекла црева и уринарног система.

У студији В. Хамилтона указали су на седам симптома повезаних са карциномом јајника према мултиваријабилној анализи. Униваријабилна позитивна предиктивна вредност и мултиваријабилна, *odd ratio*, са конфиденталним поверењем 95%, износи 2,5% (1,2%–5,9%) и 240 (46–1.200) за абдоминалну дистензију; 0,5% (0,2%–0,9%) и 24 (9,3–64) за постменопаузално крварење; 0,6% (0,3%–1,0%) и 17 (6,1–50) за губитак апетита; 0,2% (0,1%–0,3%) и 16 (5,6–48) за учестало мокрење; 0,3% (0,2%–0,3%) и 12 (6,1–22) за абдоминалне болове; 0,2% (0,1%–0,4%) и 7,6 (2,5–23) за ректорагију; 0,3% (0,2%–0,6%) и 5,3 (1,8–16) за абдоминалну надутост. Код 85% случајева и 15% контрола један од наведених седам симптома пријављен је у примарној здравственој заштити. Након искључивања симптома који су се јавили пре 180 дана од дијагнозе, абдоминална дистензија, учестали нагон за мокрење и абдоминални бол приказани су као независни симптоми повезани са карциномом јајника (10). У наведеној студији сагледавањем симптома сви наведени симптоми имали су позитивну предиктивну вредност испод 1% осим абдоминалне дистензије (2,5%), што је образложено високом учесталости симптома и у контролним групама. Имајући у виду ове резултате, абдоминалну дистензију треба узети у обзир јер се показало да је једна трећина пацијенткиња са оваријалним карциномом пријавила овај симптом. Наведени симптом се често јавља како у узнапредовалом стадијуму тако и у раним стадијумима (11). Оно што треба нагласити јесте да постоји разлика у дефинисању абдоминалне дистензије од надутости и разумевања ових различитости код жена приликом попуњавања упитника.

Око половине пацијенткиња пријавило је абдоминални бол. Наведени симптом се јавља и у раном стадијуму, неколико месеци пре дијагнозе, али позитивна предиктивна вредност овог симптома била је 0,3%.

Иако се учестали нагон за мокрење издвојио са претходна два као симптом који се јављао 180 дана пре дијагнозе карцинома, исти се не може јасно повезати са раном или узнапредовалом болешћу. Овај симптом више је везан за друге узроке, који се углавном разматрају први, али се не сме занемарити и могућност карцинома јајника.

Постменопаузално и ректално крварење често је везано за ургентна даља испитивања и повезано је са другим узроцима. Иако је нешто више пријављивања код дијагнозе раног стадијума, то што се ретко јављају у раном стадијуму може указати на веома мали број карцинома јајника.

Поред наведених седам симптома из Хамилтонове студије, униваријабилном анализом опстипација и дијареја такође су приказане као могући симптоми, на које су указале и неке друге серије случајева (7, 9, 12, 13). У закључку Хамилтон и сарадници наводе да се може рећи да „карцином јајника није тих, већ његов звук остаје непрепознат”.

## 4. ДИЈАГНОСТИЧКИ ПОСТУПЦИ ЗА КАРЦИНОМ ЈАЈНИКА

Успех лечења код карцинома јајника умногоме зависи од рано постављене дијагнозе. У почетним стадијумима болести (ФИГО ст. 1–2) малигни тумори јајника немају увек карактеристичан ток. Клиничари у свом раду морају да узму у обзир читав низ различитих хистолошких типова малигнух тумора јајника који су карактеристични за одређене старосне групе. Тумори са ниским малигним потенцијалом (*borderline*) најчешће се јављају у перименопаузи, али и у генеративном периоду. У свим случајевима узима се детаљна анамнеза да ли постоје фактори ризика и потом следи детаљан клинички преглед, који обухвата палпаторни гинеколошки, ултразвучни преглед, као и преглед дојке и ректума. У свим случајевима узима се, обавезно, и контрола Папаниколау бриса. При сумњи на постојање карцинома јајника „минимални” дијагностички поступак требало би да обухвати: ултразвучни преглед гениталних органа са акцентом на преглед материце и оба јајника, ултразвучни преглед органа горњег абдомена, рендгенски снимак грудног коша у два правца, као и одређивање туморских маркера из крви СА-125 и/или СА-19.9 код епителијалних муцинозних тумора. Код млађих жена врши се одређивање концентрације тумор-маркера бета-ХЦГ и АФП у циљу искључивања присуства герминативно-ћелијских тумора. Посебан значај у неинвазивној дијагностици тумора јајника придаје се ултразвучном прегледу и доплер сонографији. Што се тиче примене ултразвука, на располагању је абдоминална и ендовагинална сонографија. Предност абдоминалног приступа је детаљно сагледавање и преглед свих делова трбушне дупље (јетра, слезина, парааортални лимфни чворови, присуство слободне течности или асцитеса). За преглед промена које су локализоване на јајницима боље резултате пружа ендовагинална сонографија, која има за циљ да опише величину и морфолошке карактеристике тумора (цистична, комплексна или претежно солидна грађа). Ултразвучни налаз са повећаном сумњом на малигнитет укључује следеће морфолошке карактеристике тумора: папиларне пролиферације веће од три милиметра у промеру и неравнине на унутрашњој страни туморског зида, билатералност, већи број преграда (септума) неједнаке дебљине, мултицистичне делове унутар солидног тумора, солидне туморе „комплексне” грађе и слободну течност (асцитес) у трбуху. Према наводима различитих аутора, дијагностички значај наведених сонографских карактеристика у смислу потврде сонографског изгледа, док се у узнапредовалим стадијумима болести манифестују у виду великих неправилних и нејасно ограничених, комплексних или солидних туморских маса са појавом асцитеса у трбуху.

Применом ултразвука могуће је одредити и волумен јајника који показује позитивну корелацију са ризиком за присуство малигне болести осим код унилокуларних цистичних формација глатких зидова (тзв. симплекс цисте јајника). Применом доплер сонографије поред морфологије добијају се и подаци о васкуларизацији тумора, с обзиром на то да се карциноми јајника карактеришу неоваскуларизацијом и присуством новостворених артериовенских комуникација, што има за последицу смањен отпор протока кроз крвне судове. Уколико за то постоје могућности, као и код основане сумње да се ради о карциному јајника, индиковано је спровести допунски преглед карлице и абдомена неком од имиџинг дијагностичких метода (ЦТ – компјутеризована томографија; МР – магнетна резонанца) у циљу процене проширености обољења (присуство метастаза на јетри, слезини, бубрезима и др.). Препорука је да се примењује компјутеризована томографија (ЦТ) јер се у истом акту могу прегледати различити делови и регије тела као нпр. грудни кош, абдомен и карлица. Када постоји сумња на присуство метастаза, у обзир долази и примена позитронске емисионе томографије или ПЕТ скена. Међутим, сви ови прегледи не могу заменити интраоперативну процену стадијума болести и обавезну патохистолошку потврду да се ради о примарном карциному јајника.

Табела 1. Дијагностички поступци који се спроводе код карцинома јајника

Минимум дијагностичких поступака
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Општи клинички преглед</li> <li>• Комплетан гинеколошки и ректовагинални преглед</li> <li>• Ултразвучни преглед гениталних органа (ендовагиналном и/или абдоминалном сондом)</li> <li>• Ултразвучни преглед органа горњег абдомена</li> <li>• РТГ снимак грудног коша у два правца</li> <li>• Одређивање концентрације тумор маркера СА-125 из крви</li> </ul>
Допунски поступци
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Доплер сонографски преглед јајника</li> <li>• ЦТ или МР преглед карлице и абдомена</li> <li>• Ректосигмоидоскопија, колоноскопија или иригографија</li> <li>• Допунски тумор-маркери из крви: СА-19,9, АФП, бета-ХЦГ</li> <li>• Допунски прегледи (ЦТ/МР грудног коша, ПЕТ скен, цистоскопија и др.)</li> </ul>

## 5. ЛЕЧЕЊЕ КАРЦИНОМА ЈАЈНИКА ПО СТАДИЈУМИМА БОЛЕСТИ

Карцином јајника је једно од малигнух обољења чији се стадијум може одредити једино хируршким путем уз хистопатолошку дијагностику, без обзира на исцрпну преоперативну евалуацију. Најчешће је довољна интраоперативна хистопатологија смрзнутог узорка, али понекад се морају сачекати дефинитивни резултати свих узетих биопсија да би се евентуално планирала следећа операција, посебно у случају да је потребно и евентуално могуће сачувати привремено фертилитет.

Прогностички фактори:

1. проширеност болести (ФИГО стадијум) у тренутку постављања дијагнозе;
2. волумен заосталог (резидуалног) тумора после хируршког лечења;
3. туморски градус је посебно значајан прогностички фактор код пацијенткиња са раним стадијумом болести.

Ово су три најзначајнија фактора у прогнози даљег тока и исхода болести код епителијалних карцинома јајника. Фактори високог ризика за настанак рецидива обухватају: лоше диферентоване туморе (Г3), екресценције на површини јајника или руптуру туморске капсуле, позитиван налаз перитонеалне цитологије и ширење тумора изван јајника на околне површине. Рано откривање, серозна компонента тумора и млађе старосно доба пацијента су фактори који указују на бољу прогнозу тока болести. Прогностички фактори код узнапредовалих стадијума (ФИГО III и IV) укључују: волумен заосталог (резидуалног) тумора после примарног хируршког лечења, године старости, хистолошки тип и степен ћелијске диференцијације тумора. Велики волумен резидуалног тумора, старије животно доба, светлоћелијски (*clear cell*) хистолошки тип и лоше диферентовани тумори (Г3) повезани су са лошом прогнозом и исходом болести.

### 5.1. Одређивање стадијума карцинома јајника

ФИГО систем стадирања приказан је на табели ниже. Као што је напоменуто, стадијум се може одредити искључиво после експлоративне лапаротомије и евалуације свих подручја под ризиком. Операција пацијенткиње са суспектном пелвичном или аднексалном масом на карцином јајника започиње вертикалном инцизијом абдомена, која омогућава приступ горњем абдомену, а њега је тешко видети кроз ниску попречну инцизију. По отварању трбуха аспирише се асцитес или се врши лаважа перитонеалне шупљине ради добијања узорака за цитолошки преглед. Посебно се узоркује карлица, десни и леви параколични простор и десна и лева хемидијафрагма. Инкапсулисана аднексална маса требало би да буде уклоњена интактна, ако је могуће, јер руптура и разливање малигнућ ћелија по перитонеалној шупљини повећава стадијум болести и лоше утиче на прогнозу. Прираслице треба нотирати и биопсирати јер оне могу представљати окултна подручја микроскопске боле-

сти. Ако интраоперативна хистопатологија покаже да се ради о карциному јајника, треба спровести комплетну абдоминалну експлорацију, укључујући и евалуацију свих цревних површина. Сваку сумњиву промену треба биопсирати. Такође треба урадити оментектомију и насумичне перитонеалне биопсије. Биопсија парааорталних лимфних чворова, као и карличних, постављена је такође као стандард због тога што је показано да су у једнакој мери потенцијално захваћени.

### Интраоперативни дијагностички поступци код карцинома јајника

- Све перитонеалне површине у карлици и абдомену морају бити прегледане и испалпиране
- Четири испирка или бриса перитонеалне шупљине: субдијафрагмално лево и десно, параколично и из карличне дупље (аспират асцитеса или 300 мл течности за валидну лаважу перитонеума)
- Инспекција и преглед црева и лимфних жлезда у корену мезентеријума
- Палпација јетре
- Директан преглед купола дијафрагме (евентуално лапароскопом)
- Биопсија и/или ресекција било које сумњиве промене, прираслице или туморске масе
- Случајна биопсија „наслепо” нормалне површине перитонеума у пределу десне хемидијафрагме, мокраћне бешике, Дугласовог шпага, левог и десног параколичног простора и у пределу бочних зидова карлице
- Тотална оментектомија (обавезујући хируршки поступак осим у ФИГО ст. IA)
- Делимично или комплетно уклањање лимфних чворова по групама (у малој карлици и парааорталној групи)

### ФИГО класификација карцинома јајника

Одређивање стадијума карцинома јајника врши се применом система класификације ФИГО, који је заснован на налазима добијеним током хируршке експлорације.

Табела 3. ФИГО систем у класификацији карцинома јајника

СТАДИЈУМ		
		Примарни тумор није могуће проценити
<b>0</b>		Нема доказа о примарном тумору
<b>I</b>		<b>Тумор ограничен на јајнике</b>
	<b>IA</b>	Тумор ограничен на један јајник, интактна капсула
	<b>IB</b>	Тумор ограничен на оба јајника, интактна капсула; Без тумора на површини јајника; Нема малигнућ хелија у асцити или перитонеалном испирку
	<b>IC</b>	Тумор ограничен на један или оба јајника удружен са руптуром капсуле, са тумором који је присутан на површини јајника или позитивним цитолошким налазом у асцити или перитонеалном испирку
<b>II</b>		<b>Тумор локализован на једном или оба јајника уз ширење на карлицу</b>
	<b>IIA</b>	Ширење тумора и/или метастазе у материци и/или јајоводима; Нема малигнућ хелија у асцити или перитонеалном испирку
	<b>IIB</b>	Ширење тумора на друге карличне органе; Нема малигнућ хелија у асцити или перитонеалном испирку
	<b>IIC</b>	IIA/B са малигнућ хелијама присутним у асцити или перитонеалном испирку
<b>III</b>		<b>Тумор је захватио један или оба јајника са микроскопски потврђеним перитонеалним метастазама изван мале карлице и/или метастазама у регионалним лимфним чворовима</b>
	<b>IIIA</b>	Микроскопске перитонеалне метастазе изван карлице
	<b>IIIB</b>	Макроскопске перитонеалне метастазе изван карлице (2 цм или мање у највећем пречнику)
	<b>IIIC</b>	Перитонеалне метастазе изван карлице (веће од 2 цм у највећем пречнику) и/или са метастазама у регионалним лимфним чворовима
<b>IV</b>		<b>Удаљене метастазе изван перитонеалне шупљине</b>

## 5.2. Терапијски план за ране стадијуме болести (1 и 2а)

За ране стадијуме болести почетак лечења, поред свега што је већ урађено у хируршком стадирању, подразумева тоталну абдоминалну хистеректомију и аднексектомију још неодстрањених аднекса.

### Презервација фертилитета

Привремено очување фертилне способности током ограниченог временског периода може се опрезно размотрити у случају да су испуњени следећи услови:

1. да се ради о младој жени ниског паритета;
  2. да је стадирање у потпуности коректно;
  3. да је болест стадијума 1а;
  4. да нема адхезија нити асцитеса у трбушној шупљини;
  5. да је низак хистолошки градус карцинома (1);
  6. да унутрашње гениталије нису на други начин компромитоване;
  7. да постоји могућност за ригорозну контролу;
  8. да је пацијенткиња ипак спремна да сноси одговарајући ризик за своју одлуку.
- Хемотерапија у раним стадијумима болести посебно је размотрена.

## 5.3. Терапијски план за узнатредовали карцином јајника

Основне поставке:

1. Циторедуктивна хирургија је стандард у лечењу узнатредовалог карцинома јајника.
2. Шест циклуса карбоплатина/паклитаксела представљају стандардну адјувантну терапију за већину пацијенткиња.
3. Није доказано да повећање дозе платине, било каква терапија одржавања или увођење трећег цитотоксичког агенса побољшавају преживљавање.
4. Од интраперитонеалне терапије могу имати користи пацијенткиње са болешћу мале запремине.
5. Узнатредовали *clear cell* или муцинозни тумори изгледа да су хеморезистентни.

### Циторедуктивна хирургија

Главнина случајева карцинома јајника не дијагностикује се пре него што се болест већ проширила ван јајника. Често се пацијенти са узнатредовалим карциномом јајника јављају дистендираног трбуха, са асцитесом и великим туморским масама у карлици и горњем абдомену. Уклањање волуминозних туморских маса може побољшати комфор пацијенткиње, смањити штетне метаболичке ефекте и повећати способност пацијенткиње да задржи нутрициони статус. Такође, уклањање великих туморских маса побољшава терапијски учинак цитостатика на преостали тумор. Велике туморске масе са релативно слабом прокрвљеношћу могу, с друге стране, представљати фармаколошко склониште у коме ће вијабилне туморске ћелије избећи одговарајуће концентрације цитостатика. Штавише, велике, слабо васкуларизоване туморске масе имају велику фракцију ћелија у непролиферативној фази, када су релативно неосетљиве на дејство цитостатика. У неколицини клиничких студија показано је да је средње преживљавање после оптималне циторедукције (преостали депозити мањи од једног центиметра) било 39 месеци у поређењу са 17 месеци код субоптималне циторедукције. Ипак, не постоје рандомизоване клиничке студије које подржавају агресивну *debulking* хирургију. Могуће је да пацијенткиње које имају маловолуменске болести заправо имају тумор који је биолошки мање агресиван него оне код којих је циторедукција довела до резидуалне болести исте запремине после уклањања велике туморске масе.

Хирургија пре хемотерапије, ради дијагностике и циторедукције, сматра се стандардним поступком. Ипак, неки пацијенти имају болест код које није могуће спровести оптималну циторедукцију у првом акту. Код њих се испитује потенцијална корист од кратког индукционог третмана хемотерапијом пре циторедуктивне хирургије. Два до три циклуса хемотерапије знатно повећавају проценат пацијенткиња код којих ће последична циторедукција бити успешна, уз смањење оперативног

морбидитета. Овакав приступ изгледа да је одговарајући за пацијенткиње које су слаби кандидати за хирургију иницијално. Корист се још процењује.

*Interval debulking* (интервална циторедуктивна хирургија) термин је за хируршки циторедуктивни поступак који се ради усред хемотерапијског третмана на пацијенткињама код којих је иницијална циторедукција неуспешно покушана и код којих болест реагује на хемотерапију. Постоје опречни резултати две проспективне рандомизоване студије (EORTC и GOG) у погледу тога да ли интервални дибалкинг код извесних пацијената са узнапредовалим карциномом јајника може повећати преживљавање. Студија EORTC показује значајну корист, док студија GOG негира икакву корист, било у погледу трајања ремисије (*progression-free survival*, PFS) било укупног преживљавања (*overall survival*, OS). Спекулише се да разлике у резултатима проистичу из агресивније и захтевније хирургије у САД. Неке пацијенткиње заиста могу имати користи од интервалног дибалкинга, зависно од степена агресивности при иницијалном хируршком захвату, дистрибуцији и величини резидуалне болести и одговору на неколико иницијалних циклуса хемотерапије.

Циторедуктивна хирургија има за циљ уклањање сваког макроскопски видљивог туморског огњишта, то је ниво ресекције  $P = 0$  и генерално омогућава највеће преживљавање у односу на категорију. Ако то није могуће постићи у датом случају, максимални хируршки труд треба да доведе до тога да величина резидуалних туморских промена не буде већа од 0,5 цм ( $P = 0,5$ ) или евентуално 1 цм ( $P = 1$ ). То се сматра оптималном циторедукцијом. Остављање туморских промена већих од 1 цм не користи пацијенту и обесмишљава иницијални оперативни захват. У оквиру овог хируршког поступка хирург треба да процени до ког нивоа ресекције може да стигне у односу на све органе или њихове делове који би требало да остану у абдомену. У том смислу, а у циљу максималне циторедукције, повремено је потребно урадити различите ресекције танког и дебелог црева, перитонеотомију, спленектомију, често ресекцију репа панкреаса, површних метастаза на јетри и дијафрагми. У одређеним случајевима долази у обзир и интраперитонеална интраоперативна хемотерапија, али је њена примена засад, и поред охрабрујућих резултата, ограничена. Процена крајње користи по пацијента је често деликатна и требало би да је ради гинеколог-онколог.

#### 5.4. Третман перзистентне или рекурентне болести

Основне поставке:

1. Рекурентни оваријални карцином је неизлечив, али пацијенткиње чија се болест врати после више од шест месеци од завршетка примарне терапије могу имати знатну корист од даље хемотерапије.
2. Комбинована терапија даје бољи терапијски одговор него хемотерапија једним леком код платина-сензитивне болести, али што се тиче укупног преживљавања, корисност није доказана.
3. Вредност секундарне циторедуктивне хирургије још се испитује у клиничким студијама.

#### 5.5. Лечење бордерлајн (*borderline*) тумора

Основне поставке:

1. Хирургија је основа лечења бордерлајн тумора.
2. Нема доказа да постоперативна хемотерапија побољшава исход код пацијенткиња са бордерлајн туморима узнапредовалог стадијума.
3. Бордерлајн тумори могу рецидивирати и после 10–15 година.

Када су у питању бордерлајн тумори, одлука о даљем лечењу после иницијалног хируршког захвата, који је ретко рађен због суспектног малигнитета, треба да буде донесена на гинеколошко-онколошком конзилијуму.

#### 5.6. Праћење пацијенткиња у ремисији (*follow-up*)

Због високог ризика од релапса болести, већина пацијенткиња које су у комплетној клиничкој ремисији прати се, најчешће тромесечно, комбинацијом прегледа мале карлице, компјутеризованом

томографијом абдомена и мале карлице и мерењем вредности тумор-маркера СА-125. Ипак, ниједна од ових метода не доприноси смањењу симптома или побољшаном преживљавању. За разлику од општег скрининга, пораст нивоа СА-125 после примарног лечења високо је специфичан, поготово ако је потврђен поновним тестом. Студије су, међутим, потврдиле да увођење хемотерапије у тренутку пораста СА-125 у односу на увођење у тренутку клинички јасног рецидива не даје побољшање ни што се тиче преживљавања нити квалитета живота.

## 5.7. Системско лечење епителијалног карцинома јајника

Карцином јајника се још од раног периода развоја цитотоксичне терапије показао као један од највише хемиосензитивних малигнитета међу солидним туморима (1). Седамдесетих година прошлог века примењивани су алкилирајући агенси у лечењу епителијалног карцинома јајника, а од 1976. године, после првих публикованих резултата о ефикасности цисплатина у овој болести, започела је ера модерне хемотерапије у карциному јајника. Осамдесете и деведесете године обележиле су многобројне студије које су истраживале могућности цисплатина и карбоплатина примењених као моно-терапија или у различитим комбинацијама. Следећи значајан терапијски искорак учињен је увођењем паклитаксела, док су последње две деценије испитивани и бројни други „конвенционални” цитотоксични лекови и биолошка (циљана) терапија у лечењу епителијалног карцинома јајника (2, 3).

Увођење ових новијих лекова у терапијску каскаду лечења карцинома јајника знатно је допринело побољшању укупног исхода лечења: током последњих двадесетак година петогодишња стопа преживљавања је са око 30% повећана на око 50%, а стопа излечења (за све стадијуме болести) данас износи око 25–35%, што омогућава да се за један број пацијенткиња епителијални карцином јајника може сматрати хроничном болешћу (4).

### Рани карцином јајника (стадијуми ФИГО I–IIA)

С обзиром на то да 20–30% болесница са раним стадијумом карцинома јајника после оперативног захвата добије релапс болести, истраживано је да ли додаток адјувантне хемотерапије после хирургије може побољшати дуготрајни исход у односу на само оперисане пацијенткиње.

Комбиновани резултати две велике рандомизоване студије ICON 1 и ACTION (5) показали су да адјувантна платинум-базирана хемотерапија знатно продужава преживљавање до прогресије (*progression-free survival*, PFS) и укупно преживљавање (*overall survival*, OS) у односу на само праћење после операције: 11% апсолутна корист у петогодишњем PFS и 8% апсолутна корист у петогодишњем OS (82% vs 74%). Метаанализа студија адјувантне хемотерапије примењене након операције карцинома стадијума I–IIA после око 10 година праћења (6) потврдила је битну предност адјувантне хемотерапије (PFS: HR 0,67, P = 0,00046; OS: HR 0,71, P = 0,015), при чему је показано да пацијенткиње са оптимално стадираном болешћу немају корист, док оне са субоптимално стадираном болешћу имају велику корист од примене адјувантне хемотерапије. Студија GOG 157 (7) није доказала да је шест циклуса паклитаксел/карбоплатин адјувантне хемотерапије у односу на три циклуса исте хемотерапије удружено са дужим PFS и OS, уз већу токсичност шест циклуса комбиноване хемотерапије, а резултати анализирани после дужег праћења (мед. 91 месец) (8) показали су да су само жене са серозним карциномом јајника имале битно већу корист од шест циклуса комбиноване хемотерапије (HR 0,33, P = 0,007). Потенцијална корист од додавања паклитаксела карбоплатину у адјувантном приступу није дефинитивно потврђена ни у другим анализама студија (9), те последње препоруке ESMO (10) као адјувантни режим предлажу примену шест циклуса монокарбоплатина.

#### Препоруке за адјувантну хемотерапију раног карцинома јајника:

- Оптимално оперисане пацијенткиње са *low-risk* епителијалним карциномом јајника (стадијуми IA–IB, градус 1 и све хистологије осим *clear cell*) нису кандидати за примену адјувантне хемотерапије [I, A];
- За све остале пацијенткиње (субоптимално оперисане и оптимално оперисане са *medium* и *high-risk* туморима јајника) индикована је примена адјувантне хемотерапије [I, A];
- Хемотерапијски режим: платинум-базирана терапија, монокарбоплатин или паклитаксел-карбоплатин, шест циклуса на три недеље



## Узнапредовали карцином јајника (стадијуми ФИГО ПБ–IV)

Стандард лечења узнапредовалог карцинома јајника је максимална циторедуктивна хирургија праћена применом хемиотерапије базиране на платини (11).

Сумирани резултати метаанализа рандомизованих студија фазе III које су испитивале утицај платинских агенаса (12), најактивнијих лекова у епителијалном карциному оваријума (цисплатина и карбоплатина, платинског аналога друге генерације) на исход лечења узнапредовале болести у препаклитакселској ери су: платинум-базиране комбинације су супериорне у односу на исте режиме без платине; комбинована хемиотерапија са платином је супериорна у односу на моноплатин; карбоплатин је прихваћен као алтернатива цисплатину због исте ефикасности уз бољи профил нежељених дејстава (мање ототоксичности, неуропатија, нефротоксичности, еметогености), а истовремено је карбоплатин погоднији режим јер се може примењивати у амбулантним условима, те представља лек избора [I, A].

Резултати две велике рандомизоване студије показали су значајно дуже укупно преживљавање применом хемиотерапијске комбинације цисплатин/паклитаксел у односу на комбинацију цисплатин/циклофосфамид, режим који је претходно био терапијски стандард: студија GOG111 (OS: 38 vs 24 месеци,  $P < 0,001$ ) и студија OV-10 (OS: 36 vs 26 м.  $P < 0,001$ ). Затим је неколико великих рандомизованих студија фазе III (GOG 158, AGO 3, Netherlands-Danish студија) потврдило да је режим паклитаксел/карбоплатин исто ефикасан као режим паклитаксел/цисплатин, али је комбинација са карбоплатином мање токсична од комбинације са цисплатином. Студија SCOTROC (13), која је испитивала да ли замена паклитаксела другим таксаном, доцетакселом, може да допринесе бољој ефикасности, није показала разлику између комбинација доцетаксел/карбоплатин и паклитаксел/карбоплатин у погледу PFS и OS, уз знатно више мијелосупресије као озбиљног нежељеног дејства режима са доцетакселом.

На основу бројних рандомизованих добро дизајнираних и спроведених студија фаза III консензусно је прихваћено да је режим избора за прву хемиотерапијску линију у лечењу узнапредовалог епителијалног карцинома оваријума паклитаксел/карбоплатин (14). Овај хемиотерапијски режим је генерално прихваћен стандард, контролна грана практично свих новијих рандомизованих студија и до сада га ниједан други режим није надмашио у ефикасности.

Платина-базираним режимом примењеним као прва линија хемиотерапије укупно се остварује: до 95% комплетних ремисија (*complete response*, CR), медијана PFS око 22 месеца, медијана OS 48 месеци и 10-годишње преживљавање око 30–35% код пацијенткиња са оптимално оперисаним стадијумом III, док је терапијски одговор (*response rate*, RR) око 75%, CR око 50%, PFS 15–18 месеци, OS 38 месеци и 10-годишње преживљавање око 15% код болесница са субоптимално оперисаним стадијумом III и стадијумом IV (15). Нажалост, и поред велике стопе терапијског одговора на иницијалну хемиотерапију, укупни резултати примене платина-базиране хемиотерапије нису задовољавајући јер око 80% пацијенткиња са узнапредовалим карциномом јајника, чак 50–70% оних код којих је остварена комплетна ремисија болести, добије релапс или им болест прогредира након прве хемиотерапијске линије. Због тога су током претходне две деценије кроз многобројне клиничке студије истраживани различити терапијски приступи са циљем да се побољшају укупни резултати примарног лечења узнапредовалог карцинома јајника (16).

Резултати студије GOG 182/ICON 5 (17), највеће спроведене проспективне студије о карциному оваријума, показали су да додавање трећег цитотоксичног агенса (топотекан, гемцитабин, липозомални доксорубицин), примењених у комбинацији или секвенцијално, није остварило предност режима са три лека у односу на стандардну комбинацију паклитаксел/карбоплатин (у овој студији омогућио мед. PFS 18 месеци и мед. OS 44 месеца).

Терапија одржавања, односно примена хемиотерапије после остварене комплетне ремисије на иницијалних шест циклуса хемиотерапије са циљем да се превенира или одложи релапс није, осим у једној студији, показала предност у односу на стандардних шест циклуса по режиму паклитаксел/карбоплатин. Студија SWOG 9701/GOG 178 (18) прерано је прекинута због значајне предности у погледу PFS применом 12 циклуса у односу на три циклуса паклитаксела као терапије одржавања (PFS 28 vs 21 месец), те се овај приступ, у одсуству дефинитивних закључака о терапији одржавања, и даље испитује.

Примена паклитаксела у дозно-дензном режиму (недељно) показала се код других солидних тумора, нарочито карцинома дојке, ефикаснијом него примена стандардног паклитаксел/карбоплатин режима (оба лека на три недеље). У рандомизованој студији (19) показана је значајна предност дозно-дензног режим у погледу PFS (HR 0,714 P = 0,0015) и OS (HR 0,735 P = 0,0496), при чему је режим са недељном применом паклитаксела допринео значајно већој хематолошкој токсичности).

Интраперитонеална примена хемиотерапије је још један приступ испитиван са циљем побољшања исхода лечења пацијенткиња са узнапредовалим карциномом јајника. Метаанализа рандомизованих студија (20) показала је супериорност интраперитонеалне (IP) хемиотерапије у односу на само интравенски пут примене (IV): комбинована IV и IP хемиотерапија омогућава значајну DFS (HR 0,79) и OS (HR 0,79) корист болесница са оптималном циторедукцијом, са мед. побољшања OS од 12 месеци. У највећој GOG 172 студији (21) OS бенефит је 16 м., (66 vs 50 м., P = 0,03). Међутим, и поред импресивног бољитка у преживљавању [I, A], IP терапија није широко прихваћена услед велике токсичности (битно више мијелосупресије, гастроинтестиналне и реналне токсичности, бола, метаболичких поремећаја и компликација са IP катетером), те се интензивно истражују други цитотоксични агенси и модификоване дозе платине и паклитаксела за IP примену (22).

Примарна циторедуктивна хирургија није увек опција за пацијенткиње са узнапредовалим карциномом јајника јер у неким ситуацијама хирургија не може постићи задовољавајуће резултате у погледу резидуалне туморске масе. Неoadјувантна хемиотерапија је разматрана као алтернативни приступ стандардној примарној хирургији као иницијална терапија за *bulky* карцином јајника (23). Метаанализа није дала конклузивне податке који би дефинитивно одредили да ли неoadјувантна хемиотерапија праћена *interval debulking* хирургијом може побољшати преживљавање болесница са узнапредовалим карциномом оваријума (24). Велика студија неoadјувантне хемиотерапије праћена хирургијом после три хемиотерапијска циклуса у стадијумима III–IV показала је исто PFS и OS као примарна хирургија, уз доста мање морбидитета применом неoadјувантне хемиотерапије (25).

**Препоруке за системску терапију нелечених пацијенткиња са узнапредовалим карциномом јајника (10, 16):**

- режим избора за прву хемиотерапијску линију у узнапредовалом епителијалном карциному јајника: паклитаксел 175 мг/м<sup>2</sup>, тросатна инфузија + карбоплатин AUC 5–7 мг/мл/мин., једносатна инфузија, на три недеље, шест циклуса [I, A];
- монокарбоплатин AUC 5–7: може бити прикладан режим за селектоване пацијенткиње, обично оне у лошијем општем стању, са коморбидитетима;
- дозно-дензни режим (паклитаксел 80 мг/м<sup>2</sup> дан 1, 8, 15 + карбоплатин AUC 5 дан 1), на три недеље: може бити корисна опција за селектоване пацијенткиње;
- у случају појаве хиперсензитивне реакције на платину, размотрити протокол десензитизације пре примене наредног циклуса;
- интраперитонеална хемиотерапија: и поред велике предности у преживљавању у односу на само IV хемиотерапију, није стандард услед знатно повећане токсичности;
- неoadјувантна хемиотерапија праћена хирургијом: није стандард, али може бити разматрана за пацијенткиње стадијума III–IV неподобне за иницијалну циторедукцију; обично три-четири циклуса пре *interval debulking* хирургије, а затим још три-четири циклуса исте хемиотерапије, не више од укупно девет циклуса [III];
- терапија одржавања: није стандард;
- биолошка терапија: обећавајућа.

## Рекурентни (релапсирани) карцином јајника

Окосница лечења рекурентног карцинома јајника је примена *salvage* хемиотерапије. Рекурентни карцином јајника није курабилна болест, са медијаном преживљавања после првог релапса око две године (26). Важни аспекти одабира друге и/или наредних линија хемиотерапије су: моменат примене хемиотерапије, ефикасност доступних хемиотерапијских агенаса (RR, трајање одговора, профил токсичности), одговор на прву платина-базирану хемиотерапију, токсичност претходне терапије (градус, перзистирање), опште стање (PS), старост, коморбидитети, погодност примене, избор пацијенткиње и њена очекивања од планиране хемиотерапије (27).

Време протекло од последње хемиотерапије показало се независним предиктором одговора на наредну линију хемиотерапије: што је дужи *therapy-free* интервал, то су побољшани сви параметри ефикасности хемиотерапијског режима (RR, PFS, OS).

Повишене серумске вредности туморског маркера СА-125 обично месецима (мед. 3–5 месеци) претходе клинички манифестном релапсу карцинома јајника. Испитивано је да ли је рана примена хемиотерапије, само на основу повишених вредности СА-125, супериорна у односу на „одложену” примену хемиотерапије (у моменту детектовања клиничког релапса). Велика студија OV05/EORTC 55955 (28), која је рандомизовала пацијенткиње са комплетном ремисијом након прве платина-базиране хемиотерапије и нормалним вредностима СА-125, дефинитивно је потврдила да рана примена хемиотерапије, односно лечење „маркер релапса”, нема предности у односу на стандардни приступ примене хемиотерапије у моменту клиничког релапса (OS 26 vs 27 месеци, HR 0,98), па чак и да рана примена хемиотерапије може допринети ранијем погоршању општег стања.

За све пацијенткиње са рекурентним карциномом јајника неопходно је одредити тип релапса у односу на платина-сензитивност, односно *platinum-free* интервал. Пацијенткиње које остваре дуго-трајни терапијски одговор на индукциону терапију платином имају велику вероватноћу да ће опет одговорити на платински агенс. Традиционални приступ лечења је да се у платина-сензитивном релапсу поново примењује платина-базирана терапија (ретретман платином) (Табела 1), док се у рефракторном/резистентном карциному јајника предлаже примена цитотоксичних лекова неукрштене резистенције у односу на платинске агенсе (29). Избор између карбоплатина и цисплатина у ретретману зависи од агенса примењеног у претходном приступу, као и од толерабилности и евентуално заостале токсичности раније примењеног платинског аналога. Генерално, треба имати у виду да пацијенткиње које су као прву хемиотерапијску линију примиле стандардни паклитаксел/карбоплатин режим имају повећан ризик од развоја неуротоксичности када се ретретман примењује унутар 12 месеци од завршетка примарне терапије.

Табела 1. Ретретман платином у зависности од типа релапса карцинома јајника

Тип релапса	Време до релапса	Одговор на ретретман платином
платинум-сензитивни	> 12 м.	30–75%
делимично платинум-сензитивни	6–12 м.	25–30%
платинум-резистентни	< 6 м.	< 10%
платинум-рефракторни	без иницијалног одговора	N/A

Све је више доказа који сугеришу да трајање PFI утиче и на исход примене неплатинских агенаса/режима, што практично значи да је платинум-резистентни или рефракторни карцином јајника истовремено и хемиорезистентна болест (30). Испитивана је активност бројних цитотоксичних лекова у рекурентном карциному јајника. Показано је да, уколико није примењен у првој линији, паклитаксел је агенс избора у релапсу болести, у случају да нема контраиндикација за његову примену. Остали цитостатици са највећом показаном активношћу у релапсу карцинома јајника, зависно од платина-сензитивности, приказани су у Табели 2 (4,31).

Табела 2. Активност најчешће примењиваних цитотоксичних агенаса у рекурентном карциному јајника

Агенс	Стопа терапијског одговора RR (%)		
	Рефракторни	Резистентни	Сензитивни
Platinum	< 10	27–34	59–77
Paclitaxel	3–22	11–37	22–55
Topotecan	6–11	15–18	19–33
Gemcitabine	15–20	19–27	34
Epirubicin	11	14	36
Liposomal dox	11	9–15	18–37
Vinorelbine	15–30	21–33	29
Etoposide	27	27	34
Altretamine	___ 10–14 ___		40
Trabectedin	___ 7 ___		37

Бројне рандомизоване студије у платинум-сензитивном релапсу су документовале да су комбиновани режими са платином ефикаснији у односу на терапију моноагенсом. Најзначајнија студија ICON 4/AGO–OVAR 2,2 (32) показала је статистички и клинички значајну предност у погледу PFS (11 vs 9 м., HR 0,76, P = 0,004) и OS (24 vs 19 м., HR 0,82, P = 0,023) применом карбоплатин/паклитаксел режима у односу на монокарбоплатин. Према једном ревијском прегледу (33), гемцитабин-базиране комбинације су најчешће примењивани режими у релапсираном карциному јајника, остварујући RR око 27% и значајно дуже PFS (9 vs 6 м., HR 0,72, P = 0,003) када се у рандомизованој студији поредила гемцитабин/карбоплатин комбинација са монокарбоплатином.

При одабиру друге и/или наредних хемиотерапијских линија у платинум-резистентном релапсу предлаже се индивидуализован приступ, обично секвенцијална примена монотерапије, ретко комбинација два неплатинска агенса. Највећу активност у студијама фаза III у платинум-резистентном карциному јајника показали су пегиловани доксорубицин (PLD) и топотекан, при чему је у рандомизованој студији која је директно поредила ефикасност ова два лека (34) PLD допринео знатном продужењу укупног преживљавања, уз бољи профил хематолошке токсичности и погоднију примену. Због тога се сматра да је у подгрупи болесница са платинум-резистентним карциномом јајника прикладно применити хемиотерапијски режим базиран на доксорубицину. Једина неплатинска комбинована терапија која се показала супериорном у односу на неплатински моноагенс PLD јесте комбинација PLD и трабектедина, продукта морских алги који се везује за ДНК и остварује значајну активност у епителијалном карциному јајника (35).

Укупна ефикасност *salvage* хемиотерапије у платинум-сензитивном карциному јајника је: RR 50–60%, RR 60–75% (ако PFI > 24 месеца) и OS око три године, док је ефикасност системске терапије у платинум-резистентној болести знатно скромнија, RR 20–30%, RR 10% (платинум-рефракторни) и OS краће од једне године (36).

Боље разумевање молекуларне биологије карцинома јајника омогућило је дефинисање бројних мета на које су циљано усмерени нови „биолошки” агенси, чија би инкорпорација у стандардну цитотоксичну терапију, било у примарном било у *salvage* приступу, могла омогућити значајну клиничку корист за пацијенткиње са узнапредовалим епителијалним карциномом јајника (3, 37).

#### **Препоруке за системску терапију пацијенткиња са рекурентним карциномом јајника (10, 31):**

- не препоручује се рана примена хемиотерапије у изолованом „маркер релапсу”;
- најважније је размотрити платинум-сензитивност, токсичност, комбиновану терапију или монотерапију, преференце пацијенткиње;
- платинум-сензитивна болест:
  - ретретман платинум-базираним дублетима (паклитаксел/карбоплатин, гемцитабин/карбоплатин, доцетаксел/карбоплатин...), а ако се процени да пацијенткиња није кандидат за комбиновану хемиотерапију, размотрити моноагенс, првенствено платину;
- платинум-резистентна/рефракторна болест:
  - неплатински моноагенс (PLD, топотекан, гемцитабин, паклитаксел у недељном режиму, доцетаксел, орални етопосид, трабектедин) или „стари” цитостатици (мелфалан, орални циклофосфамид ...);
  - може се размотрити и комбинована хемиотерапија, најчешће базирана на доксорубицину (PAC режим) или друге неплатинске комбинације;
- хормонска терапија (тамоксифен, прогестини).

### **5.8. Инхибиција ангиогенезе: Бевацизумаб у лечењу епителног карцинома јајника**

Упркос напретку у хируршком и хемиотерапијском лечењу епителног карцинома јајника (ЕОС), ово је и даље фатална болест од које умире највећи број оболелих (друга по учесталости, али први по смртности од свих гинеколошких малигнух тумора). Из тог разлога, стратегија инхибиције ангиогенезе, фундаменталног механизма прогресије болести, нови је приступ у лечењу ЕОС.

Ангиогенеза, процес стварања нових крвних судова, јесте комплексан, вишестепени процес оркестриран од стране више фактора раста порекла самог тумора паракриним механизмом, који делују преко више конвергентних и дивергентних путева, а које можемо поделити на фазу ини-

цијације и фазу матурације (1). Фаза иницијације је под контролом цитокина које лучи тумор, попут васкуларног ендотелног фактора раста (VEGF), и карактерише је развој незреле мреже нових крвних судова са нарушеном, оштећеном пермеабилношћу. VEGF је централни промотер у активацији ангиогенезе. Процес иницијације започиње деградацијом периваскуларне базалне мембране и миграцијом ендотелних ћелија у екстрацелуларни простор; следи пролиферација ендотелних ћелија и формирање нових капилара. У фази матурације нова васкуларна мрежа постаје функционална и резултира у туморској пролиферацији, инвазији и метастазирању.

Још раних седамдесетих година двадесетог века, Фолкман (2) поставио је хипотезу да је за раст тумора преко два милиметра неопходан развој нових крвних судова, те да фармаколошка супресија туморске ангиогенезе резултује у регресији тумора. Експресија VEGF и других ангиогенетских фактора према литературним подацима директно корелира са степеном проширености болести, а у обрнутој је корелацији са дужином преживљавања без прогресије (PFS) и укупним преживљавањем (ОС) пацијенткиња са ЕОС, и често је независан од других познатих прогностичких фактора (3, 4, 5).

VEGF је тако идентификован као нова, потенцијална терапијска мета, те су многобројни VEGF инхибиторни агенси у фази испитивања у третману ЕОС. Сви они могу да се класификују према механизму дејства на две групе: прву чине агенси који у циркулацији неутралишу сам VEGF, попут бевацизумаба, хуманизованог моноклонског антитета, а други агенси који блокирају пренос сигнала на нивоу рецептора за VEGF и друге ангиогенетске факторе раста.

Бевацизумаб (авастин®) је хуманизовано моноклонско антитело које се везује за VEGF у циркулацији и на тај начин инхибира везивање VEGF за рецепторе (VEGFR-1 и VEGFR-2) на површини ендотелних ћелија. Неутрализацијом активности VEGF смањује се васкуларизација тумора и тако инхибира туморски раст.

У 2010. години објављени су позитивни резултати две велике међународне кооперативне студије фазе III, у којима је бевацизумаб тестиран у комбинацији са стандардном хемиотерапијом (таксол-карбоплатина) у лечењу готово 3.500 пацијенткиња са епителним карциномом јајника, јајовода или примарним перитонеалним карциномом. Обе студије (GOG 0218 и ICON 7) показале су да болеснице лечене комбинацијом хемиотерапије и бевацизумаба у односу на болеснице лечене само хемиотерапијом имају статистички значајно дуже преживљавање без прогресије болести (FPS). Студија GOG 0218 (7), студија фазе три, мултицентрична, рандомизована, плацебо контролисана укључила је 1.873 пацијенткиње са новодијагностикованим ФИГО стадијумом III (инкомплетно ресековане) и IV епителног карцинома јајника које су након хируршког лечења рандомизоване да примају један од три третмана: шест циклуса стандардне хемиотерапије (контролна група) или бевацизумаб 15 мг/кг конкурентно са стандардном хемиотерапијом од два до шест циклуса (иницијални бевацизумаб) или бевацизумаб 15 мг/кг конкурентно са стандардном хемиотерапијом од два до шест циклуса, а потом моно-бевацизумаб до 22 циклуса (континуирани бевацизумаб).

Резултати студије GOG 0218 (6): након медијане праћења од 17,4 месеца, 76,3% пацијенткиња је било живо, а медијана PFS је била 10,3, 11,2 и 14,1 месец за контролну групу, иницијални бевацизумаб и континуирани бевацизумаб. Примена бевацизумаба са стандардном хемиотерапијом је значајно смањивала ризик од релапса или смрти за 28% у групи на континуираном бевацизумабу у односу на контролну групу: HR 0,717 (95 % CI, P мање од 0,001).

Студија ICON 7 (7), студија фазе три, мултицентрична, рандомизована, отворена, укључила је 1.528 жена са епителним карциномом јајника свих стадијума (високоризични стадијум IA–IIA, као и одмакле стадијуме од IIB до IV). Пацијенткиње су након примарне хирургије рандомизоване у две групе: шест циклуса стандардне хемиотерапије (стандардна група) или шест циклуса стандардне хемиотерапије уз бевацизумаб 7,5 мг/кг уз хемиотерапију од два до шест циклуса, а потом моно-бевацизумаб у истој дози до прогресије болести или до максимално додатних 12 циклуса сваке три недеље (бевацизумаб група).

Резултати студије ICON 7: након медијане праћења од 19,4 месеца, медијана PFS је 17,3 месеца у контролној, а 19 месеци у бевацизумаб групи. Примена бевацизумаба је смањила ризик од прогресије или смрти за 19%, HR 0,81 (95% CI, P = 0,004). Апсолутна разлика је 1,7 месеци. Ефекат бевацизумаба се мењао током времена, највећи је био на 12 месеци, да би се изгубио током праћења,

на 24 месеца, па тако апсолутни бенефит у продужењу PFS износи од месец и по до два. Међутим, када је за анализу издвојена само подгрупа болесница са високим ризиком за релапс, разлика у мед. PFS била је 10,5 vs 15,9 месеци (P мање од 0,001) у корист бевацизумаб групе, а најновији подаци након 36 месеци од рандомизације (14,1 vs 17,6 месеци) и 42 месеца (14,5 vs 18,1 месец) указују да се разлика која је статистички значајна одржава и износи у апсолутној мери 3,6 месеци за PFS, односно 7,8 месеци за ОС (P = 0,002). Медијана укупног преживљавања у студији још није достигнута.

Иако су ове две велике студије фазе три имале различит дизајн, различиту популацију пацијенткиња које су укључене (само одмакли стадијуми III–IV vs сви стадијуми од I до IV), различиту дозу примењеног бевацизумаба (15 мг/кг vs 7,5 мг/кг), као и различиту дужину примене бевацизумаба (15 месеци vs 12 месеци), обе су испуниле примарни циљ, то јест довеле су до продужења PFS, у студији GOG 0218 за око четири месеца, а у студији ICON 7 продужење PFS од 3,6 месеци само у подгрупи болесница са високим ризиком за релапс које су примале бевацизумаб. При томе су нежељени ефекти били прихватљиви (мање од 3% гастроинтестиналних перфорација и фистула, мање од 2% протеинурија градуса 3 и више, уз повећан проценат (9,3–15%) хипертензије градуса 2 и више, али која је контролисана медикаментном терапијом.

Резултати изнетих студија указују да конкурентна примена бевацизумаба у дози 15 мг/кг са стандардном хемиотерапијом паклитаксел-карбоплатина од два до шест циклуса и потом наставак моно-бевацизумаба до укупно 22 циклуса (15 месеци) знатно продужава медијану прогресије без болести (PFS) за четири месеца, то јест смањује ризик од прогресије релапса за 28%!

Системска постоперативна хемиотерапија је уз хирургију саставни део савременог лечења карцинома јајника. Након хируршке циторедукције, стандардно прва линија хемиотерапије састоји се од моноплатинске хемиотерапије (карбоплатином) у раним стадијумима ниског ризика за релапс, а у пацијенткиња интермедијарног и високог ризика свих стадијума, комбинована хемиотерапија паклитакселом (таксоллом) са платинским дериватом (карбоплатином или цисплатином) од 1996. године је стандардна прва линија хемиотерапије (паклитаксел 175 мг/м) уз карбоплатину АУС 6.

Карцином јајника спада у групу хемиосензитивних карцинома, те 55–75% пацијената са узнапредовалим стадијумом болести одговори на прву линију хемиотерапије, али ово је истовремено и тип карцинома са високим стопом релапса, који се обично догоди у периоду од две године након завршетка примарног третмана. Појава симптоматског релапса карцинома јајника уводи пацијенткињу у стање неизлечиве болести, са просечним преживљавањем од око две године. Након појаве релапса излечење више није изгледно и примарни циљ постаје третман симптома – палијација и постизање одговарајућег квалитета живота. Просечно петогодишње преживљавање свих стадијума зато и износи само око 45% (8).

На основу претходно изнетог јасно је да стратегија бољег лечења карцинома јајника мора да се базира на повећању стопе терапијског одговора на прву линију системског лечења, као и спречавању поновне појаве релапса. Сви досадашњи напори да се овај циљ постигне додавањем трећег цитостатика стандардном дублету паклитаксела и карбоплатина (студија ICON 5 са тестирањем увођења трећег лека – гемцитабина или топотекана – на више од 4.000 болесница), применом интраперитонеалне хемиотерапије (продужава преживљавање са 12 на 17 месеци, али само код одмаклих стадијума са малом резидуалном болешћу), покушајем примене терапије одржавања недељним паклитакселом и до годину дана након завршетка стандардних шест циклуса – нису дали очекиване резултате (9).

Зато резултати комбиноване примене бевацизумаба (авастина) са стандардном хемиотерапијом паклитакселом и карбоплатином први пут нуде нови, ефикасан пут у лечењу карцинома јајника.

## 5.9. Радиотерапија у лечењу карцинома јајника

Иницијална терапија оваријалног карцинома је хируршка. У случајевима високог ризика за интраабдоминални рецидив, третман пацијената ће захтевати даљу адјувантну терапију. Стандардно се користи хемиотерапија. Примена радиотерапије у третману оваријалног карцинома је контроверзна. Лимитираност у примени је условљена недостатком рандомизованих трајала, постојањем предрасуда у погледу очекиваних резултата и присутном постирадијационим морбидитетом.

## МОГУЋНОСТИ АДЈУВАНТНЕ РАДИОТЕРАПИЈЕ

У малом броју студија, постоперативно адјувантно зрачење код пажљиво селектованих пацијенткиња са нижим стадијумима резултирало је излечењем и до 75% уз значајно присуство токсичности (1). Показало се да техника зрачења целе абдоминалне шупљине – купања абдомена уз *boost* на пелвис (*Whole Abdominal Radiation Therapy, WART*) представља најоптималнији вид зрачења. Карактерише се комплексношћу због великог зрачног волумена, који обухвата и виталне органе (јетру, бубреге, косну срж), што условљава појаву акутне и касне токсичности.

С обзиром на недостатак проспективних рандомизованих студија из домена компарације резултата лечења адјувантним зрачењем и адјувантном хемиотерапијом, није могуће формирати *evidence-based* препоруке о предностима коришћења адјувантне радиотерапије. Комбиновањем хемиотерапије и радиотерапије у лечењу раног карцинома јајника већина аутора није добила побољшање у ефикасности лечења. Евентуалне индикације за употребу зрачне терапије или комбинованог зрачења и хемиотерапије требало би пажљиво размотрити у оквиру конзилијарних мултидисциплинарних приступа у лечењу.

*Cardenes* и *Randall* дали су корисну анализу постојећих резултата лечења са знацима за даљи приступ у лечењу (2).

### УЛОГА ТЕХНИКЕ WART-а

Пацијенткиње које би могле имати користи од WART-а јесу оне са оптималном дебулдинг хирургијом, а класификоване су као пацијенткиње са интермедијалним ризиком, према критеријумима *Princess Margaret Hospital (PMH)* из Торонта (прихваћеним као интернационална класификација), базираним на стадијуму, градусу и туморском резидууму као прогностичким факторима (3) (Табела 1).

Сходно овој класификацији, у нискоризичној групи са комплетно ресектованом болешћу ст. I, добро диферентованим неадхезивним туморима, негативном цитологијом проценат излечења је 95% и без адјувантне терапије.

У високоризичној групи WART је неадекватан третман, с обзиром на то да резултати упућују на само 20% успеха у 10-годишњем преживљавању (4–6).

Табела 1. Прогностичке субгрупе према стадијуму, резидууму и градусу за пацијенте стадијума I–III (3)

Stage	Residium	Grade 1	Grade 2	Grade 3
I	0	Low risk		
II	0	Intermediate risk		
II	< 2 cm			
III	0		High risk	
III	< 2 cm			

Најоптималније резултате WART је показао у примарном адјувантном приступу, у стадијумима I, II, III, без микроскопске болести у горњем абдомену или са малом макроскопском резидуалном болешћу (0–2 cm) у пелвису. Доказано је преимућство лечењем WART-ом уз *boost* на пелвис у односу на зрачење само мале карлице.

У терапији зрачењем постоји добро позната релација између вероватноће за туморску контролу, радијационе дозе и волумена резидуалне болести (7). У терапијском приступу, сходно волумену резидуалне болести, установљене су канцерицидне дозе дате у Табели 2 (8).

Табела 2. Препоручене дозе за ерадикацију карцинома сходно величини резидуалне болести

Величина тумора	Канцерицидна доза
2 цм	50–60 Gy
0,5–2,0 цм	45–50 Gy
<i>Microscopic</i>	25–30 Gy

### АДЈУВАНТНА ХЕМОТЕРАПИЈА ПРАЂЕНА WART-ом (КОНСОЛИДАЦИОНА РАДИОТЕРАПИЈА)

Улога секвенцијалних терапијских режима код узнатредовалих стадијума карцинома јајника лечених хемиотерапијом а потом WART-ом (консолидациона терапија) анализирана је у две мале проспективне рандомизирание студије (9, 10). Резултати су показали сличну ефикасност консолидационе радиотерапије или лечења даљом хемиотерапијом, уз постојање значајне зрачне токсичности. Много бољи резултати добијени су употребом консолидационог WART-а код узнатредовалог карцинома оваријума, након негативне *second look* лапаротомије (11).

Последњи рандомизовани контролисани трајал за ФИГО ст. III карцинома оваријума анализирао је резултате након хируршко-хемиотерапијског режима (IV циклуса) лечења даљом употребом консолидационог WART-а у односу на групу која је даље лечена хемиотерапијом. Добијени су сигнификантно бољи резултати у односу на *disease free* интервал (56% vs 36%), нешто боље укупно преживљавање у групи зрачених болесница (69%), али које није статистички значајно. Поређењем резултата у субгрупи у којој су постојали знаци микроскопског резидуа није постојала разлика у резултатима лечења између примењених модалитета лечења. Значајан ниво компликација након зрачног третмана на гастроинтестиналном тракту нивоа тешке токсичности био је ранга 10% (12).

Табела 3. Ниво *evidence base* за РТ стадијума III карцинома оваријума

Препорука – WART код стадијума III карцинома оваријума	<i>Level of evidence</i>	Референце
WART може бити опција у стадијуму III са комплетном хируршком и патохистолошком ремисијом код <i>second look</i> лапаротомије	II	12

### WART – ДОЗНЕ ПРЕСКРИПЦИЈЕ И КОМПЛИКАЦИЈЕ

С обзиром на зрачни волумен, присутна су знатна ограничења у дозној прескрипцији при зрачењу целог абдомена уз прихватљив ниво компликација. Зрачни волумен обухвата целу перитонеалну шупљину од дијафрагме до оптураторних отвора (16).

Доза на цео абдомен до 30 Gy у 1,0–1,2 Gy по фракцији на цео абдомен и заштиту бубрега након 15 Gy и јетре након 25 Gy.

Додатно зрачење (*boost*) на пелвис до дозе од 45 до 50 Gy.

Додатно зрачење (*boost*) на параорталну регију до 45 Gy.

Компликације: мијелосупресија у 10% пацијената, хронична дијареја у 14%, транзитно повећање јетриних ензима у 44%, пенумонитис у 4%, циститис у 2,8% и цревне оклузије у 4,2%.

Студије са употребом конформалних техника као IMRT у WART-у показале су могућност боље контроле и знатно смањење појаве акутних и касних токсичности (15).

### ПАЛИЈАТИВНА РАДИОТЕРАПИЈА (РТ)

Три студије су показале ефектност радиотерапије у палијативном третману ЦНС метастаза, рецидива са вагиналним и ректалним крварењем, пелвичног бола и других симптома узнатредовалог карцинома оваријума (16). Индикације за примену палијативне РТ зависе од општег стања пацијента и очекиваног преживљавања. Треба имати у виду да је волумен туморске болести значајан фактор, ограничава успех РТ, уз већу ефикасност уколико је волумен рецидива мањи (17,18).

У палијативном приступу рецидивантне болести у малој карлици користи се техника зрачења мале карлице (мањи зрачни волумени), а могу се користити и хипофракционирани режими:

доза на пелвис 40 Gy у 15 фракција;



доза од ТД 10 Gy у једној сеанси, уз понављање на шест недеља, до највише три пута у случају одговора на терапију.

Брахитерапија се успешно користи код вагиналних крварења уз режиме, дозе и апликационе технике прилагођене локалном налазу. Користи се као једини вид лечења или у комбинацији са транскутанним зрачењем.

Табела 4. Ниво evidence base за палијативну РТ

Препорука – палијациона радиотерапија	Level of evidence	Референце
Палијацијативни ефекат код метастатског или рецидивантног карцинома	IV	15, 16, 17

**Закључак:** У важећим протоколима терапија виших стадијума канцера оваријума данас је искључиво у домену хемиотерапије, док се радиотерапија употребљава спорадично, у случају тумора резистентних на хемиотерапију или у случају палијативних потреба као антидолоозна или хемостатска терапија (19).

Табела 5. Индикације за примену радиотерапије у лечењу карцинома оваријума

Стадијум	Индикација
Ст. I, II	хирургија потом WART (ако није кандидат за хемиотерапију и са < 2 cm реста)
III	хирургија потом WART (ако није кандидат за хемиотерапију и са < 2 cm реста)
IV	индикације као за стадијум III и палијативни третман метастатске болести
Абдоминални и пелвични рецидив	<ol style="list-style-type: none"> <li>&lt; 6 месеци од примарне терапије, размотрити други хемиотерапијски агенс и/или радиотерапију</li> <li>радиотерапија за палијацију симптома</li> </ol>

## 6. Палијативно лечење

Карцином јајника представља велики проблем за гинеколошке онкологе, с обзиром на чињеницу да се у око 70% случајева тумор дијагностикује у одмаклом стадијуму болести (ФИГО III и IV), када је готово инкурабилан. У последње две деценије учињен је значајан напредак у лечењу захваљујући примени савремених хемиотерапијских протокола, све чешће у комбинацији са биолошким терапијом, што је допринело да се уз претходно спроведену циторедуктивну хирургију продужи просечно преживљавање болесница. Нажалост, већина њих доспева у терминалну фазу болести, када је неопходно палијативно збрињавање од стране мултидисциплинарног тима, који је укључен у лечење почев од дијагнозе малигног обољења до леталног исхода (1–3).

Према дефиницији Светске здравствене организације (СЗО), палијативна нега обухвата активну бригу о пацијенту са узнапредовалим и прогресивним обољењем (4). Крајњи циљ палијативне неге јесте да се оболелом и члановима његове породице омогући најбољи могући квалитет живота. Степен и обим активне улоге појединих чланова мултидисциплинарног тима зависи од тока болести и прогресије малигног тумора, односно симптома који доминирају у појединим фазама болести. Специјалистичка медицинска нега, психолошка, духовна и социјална помоћ и заштита основни су задаци мултидисциплинарног медицинског тима (1). Сви учесници у тиму у обавези су да максимално ублаже стресне ситуације кроз које пролази болесник и чланови његове уже породице у време прогресије болести и да обезбеде активан и што квалитетнији живот болесника до самог краја, то јест да омогуће достојанствено умирање.

Током палијативне неге и лечења онколошких болесника од посебног значаја је третман низа симптома и стања која су у вези са самом болешћу, примењеном терапијом или су физичке, психо-социјалне, емоционалне и духовне природе (5).

## **Контрола различитих симптома и стања током палијативне неге пацијенткиња са карциномом јајника**

Сваки појединачни симптом који се јави код болесница са карциномом јајника захтева пажљиво испитивање и дијагностику ради обезбеђивања оптималне стратегије за његово збрињавање. У току палијативне неге и лечења посебно место заузима третман следећих симптома и стања:

- терапија бола
- контрола мучнине и повраћања
- ублажавање опстипације
- терапија асцитеса и ефузије плеуре
- третман кахексије и анорексије
- третман и контрола лимфедема
- ублажавање психолошког дистреса
- контрола терминалне агитираности

### **Терапија бола**

Бол је најчешћи и најтежи симптом малигне болести, који највише плаши болесника и његову породицу. Он се дефинише као непријатан чулни и емоционални доживљај, који је удружен са постојећим или могућим оштећењем ткива, или доживљај који се описује речима које одговарају том оштећењу (6). У ширем смислу, „бол је све оно што болесник каже да га боли и постоји свуда где болесник каже да га осећа” (7).

Канцерски бол се класификује према етиологији (бол изазван директно тумором, бол изазван антинеопластичном терапијом, бол који индиректно изазива малигна болест, придружени бол који није последица малигног обољења), патогенези (ноцицептивни, неуропатски, мешовити) и понашању бола у времену (акутни и хронични бол).

Канцерски бол је најчешће хроничан и прогресиван. Он нема позитивни смисао упозорења и заштите организма, нарушава све аспекте болесниковог квалитета живота и постаје болест сама по себи. Хронични канцерски бол треба енергично превенирати и лечити у склопу ширег концепта супортивне терапије, односно палијативног збрињавања.

Учесталост појаве бола код пацијенткиња са узнапредовалим стадијумом карцинома јајника у терминалној фази је око 70% (8). Механизам настанка бола у карлици је инвазија нерава и меких ткива од стране тумора. Бол у трбуху последица је инфилтрације висцералних органа, са захватањем или без захватања плеуре или перитонеума. Код ових болесница чест је и бол због иноперабилне опструкције црева, карциноматозе перитонеума, туморске инфилтрације лумбалног или сакралног плексуса. Бол посредно изазван тумором јавља се у 10–25% болесница (нпр. услед декубиталних рана, постхерпетична неуралгија као последица инфекције вирусом херпес зостер услед имуносупресије изазване малигном болешћу и њеним лечењем, бол услед мукозитиса усне дупље, једњака и гастроинтестиналног тракта који је изазван применом хемиотерапије).

Најбољи вид лечења канцерског бола јесте да се смањи туморска маса, што ублажава бол или он нестаје. Уколико специфично лечење није могуће, или када је бол последица баш тог лечења (хирургија, хемиотерапија, радиотерапија), медикаментозно лечење бола применом аналгетика чини основу лечења канцерског бола. Следећи принципе СЗО, хронични канцерски бол може да се успешно лечи у 70–90% случајева (4, 9).

Опште принципе примене аналгетика у лечењу хроничног канцерског бола формулисала је група експерата СЗО. Принципи СЗО су следећи: „на уста”, „према сатници”, „принцип степеница”, „према пацијенту” и „обраћање пажње на детаље”.

### **Избор аналгетика**

Да би се успешно лечио хронични канцерски бол, потребан је правилан избор аналгетика у складу са процењеном јачином бола, прикладан начин примене, коришћење одговарајуће дозе лека и у одговарајућим интервалима дозирања (Табела 1). Како се код болесника са задовољавајућим

нивоом аналгезије могу јавити и изненадна и краткотрајна појачања бола („пробој бола”), потребно је да се у овим епизодама примене додатне дозе аналгетика, које ће пацијент добити по потреби.

Табела 1. Орални аналгетици у третману канцерског бола

Група аналгетика	Врста аналгетика	Дозе	Интервал давања
<b>Неопиоидни аналгетици</b>	Paracetamol	2–4 g/24 h	4 или 6 h
	Aspirin	2,4–6 g/24 h	6 h
	Ibuprofen	1,2–3,2 g/24 h	6 или 8 h
	Naproxen	0,5–1 g/24 h	12 h
	Diklofenak	150–200 mg/24 h	8 или 12 h
	Indometacin	200 mg/24 h	6 или 8 h
	Celekoksib	200–400 mg/24 h	12 h или једном дневно
<b>Слаби опиоидни аналгетици</b>	Kodein	30–60 mg	4 h
	Tramadol	50–100 mg	4–6 h
	Dihidrokodein	30–60 mg	4–6 h
<b>Јаки опиоидни аналгетици</b>	Morfin-sulfat	5–30 mg	4 h
	Diamorfi-hlorid	2,5–20 mg	4 h
	Morfin-sulfat tbl. (10, 30, 60 i 100 mg)	10–100 mg	12 h
	Алтернативе морфину:		
	Buprenorfin TD	70 µg/h	72 h
	Fentanil TD	25, 50 и 100 µg/h	72 h
	Hidromorfon	1,3 mg и 2,6 mg	12 h
	Metadon	5–30 mg	8–12 h
	Oksikodon	5–20 mg	12 h

Употреба јаких опиоида оправдана је у свим фазама малигне болести и индикована је искључиво јачином бола, а не прогнозом или очекиваним преживљавањем болесника. Јаке опиоидне аналгетике треба дати болесницима са јаким болом, то јест оним на нумеричкој скали (НРС, 0–10) који је  $\geq 5$ , и то без обзира на то да ли је претходно коришћен слаб опиоид (трамадол, кодеин) или не. Не постоји један супериоран, јак опиоид који је одговарајући за све болеснике и за све клиничке ситуације. Током лечења хроничног канцерског бола индикована је замена једног јаког опиоида другим како би се остварио жељени терапијски циљ: што боља аналгезија уз што мање нежељених дејстава (10, 11).

### Адјувантни аналгетици

Адјувантни аналгетици су лекови чија примарна индикација није лечење бола, али који делују аналгетички у неким болним стањима. У лечењу неуропатског бола користи се велики број адјувантних аналгетика, и то: 1. антиконвулзивни лекови (габапентин, прегабалин, карбамазепин, окскарбазепин, клоназепам); 2. антидепресивни лекови (трициклични антидепресиви – амитриптилин у дози од 25 мг); 3. анксиолитици (бензодијазепин – у терапији агитираних стања, несанице и нервозе); 4. аналгетици за локалну примену (лидокаин и капсаицин); 5. кортикостероиди; 6. неуролептици и халоперидол – имају седирајући и антиеметски ефекат са применом у лечењу халуцинација узрокованих опиоидима.

Примена кортикостероида (дексаметазон у дози до 16 мг/дневно са тенденцијом смањивања дозе) корисна је у третману повишеног интракранијалног притиска, компресији нерава, дистензији капсуле јетре, инфилтрацији меких ткива. Пропратни ефекти су ретенција течности, иритација слузокоже желуца, хипергликемија, јатрогени Кушингов синдром и др. (12).

### Анестезиолошке технике

Мултидисциплинарни тим за лечење хроничног канцерског бола укључује и анестезиолога, чија је улога да спроводи и интегрише инвазивне анестезиолошке приступе са неинвазивним приступима терапији бола. Анестезиолошки аспект лечења морао би да буде усклађен са другим терапијским приступима и радом осталих чланова тима. Користећи технике регионалне анестезије и неуроли-

тичке блокове, у комбинацији са фармакотерапијским приступима, уз употребу прецизних имплан-табилних пумпи, волуметријских пумпи и перфузора, анестезиолог је у могућности да испуни захтеве савременог лечења канцерског бола. Епидурална инјекција кортикостероида, епидурална инфузија локалних анестетика и примена других анестезиолошких поступака који ће ублажити бол треба да буде обавезујућа у свим ситуацијама када код болесника не може да се на други начин постигне одговарајућа аналгезија.

### Контрола мучнине и повраћања

Мучнина и повраћање су симптоми који се срећу код 70% болесника са карциномом јајника у узнапредовалом стадијуму болести. Хронична мучнина траје дуже од две недеље и треба је разликовати од акутне и одложене мучнине и повраћања после примене антинеопластичне терапије (хемиотерапије и радиотерапије), која уобичајено траје пет до седам дана. Њихова појава је најчешће мултифакторијална (Табела 2).

Приступ пацијенткињи са овим симптомима обухвата: дефинисање узрока, процену тежине мучнине (на нумеричкој скали од 0 до 10; 0 – без мучнине, 10 – најјача могућа мучнина), утврђивање присуства и тежине повраћања (број епизода повраћања у току 24 сата), утврђивање постојања и тежине опстипације, лабораторијске анализе (уреа, креатинин, електролити, билирубин, трансаминазе), преглед лекова које болесник користи.

Табела 2. Најчешћи узроци мучнине и повраћања код болесника са карциномом јајника

Јатрогени	Метаболички	Механички
Цитостатска хемиотерапија Зрачна терапија Опиоидни аналгетици Стероидни и нестероидни антиинфламаторни лекови Антибиотици	Уремија Хиперкалцемија Хипонатремија	Интестинална опструкција црева Асцитес Гастрична стаза Интракранијалне метастазе

Карцином јајника спада у групу хемиосензитивних тумора. Стандардни хемиотерапијски протокол за малигне туморе епителног порекла је комбинација паклитаксела са карбоплатином (ТЦ протокол). Поред ових цитотоксичних агенаса, користе се и други у оквиру секундарне и терцијалне терапије, као и код тумора другог хистогенетског порекла (герминативни, стромални и др.). Емето-гени потенцијал цитотоксичних агенаса који се примењују код карцинома јајника приказан је у Табели 3.

Табела 3. Еметогени потенцијал антинеопластичних агенаса који се примењују у терапији карцинома јајника

Степен емето-гености			
Висок (> 90%)	Умерен (30 до 90%)	Низак (10 до 30%)	Минималан (< 10%)
Cisplatin Cyclophosphamide $\geq$ 1500 mg/m <sup>2</sup> Hexamethylmelamine	Oxaliplatin Carboplatin Cyclophosphamide $\leq$ 1500 mg/m <sup>2</sup> Doxorubicin Irinoteca Epirubicin	Paclitaxel Docetaxel Liposomal doxorubicin Topotecan Etoposide Methotrexate Gemcitabine	Bleomycin Vincristine Bevacisumab Vinorelbine Vinblastine

За превенцију акутне мучнине и повраћања после хемиотерапије високог емето-геног ризика препоручује се режим од три лека, који се састоји од појединачне дозе антагониста серотонинских 5-НТ3 рецептора, дексаметазона и апрепитанта (или фосапрепитанта), а који се даје пре хемиотерапије. Код одложене мучнине и повраћања препоручује се комбинација дексаметазона и апрепитанта. За пацијенткиње које примају лекове ниског емето-геног ризика предлаже се превенција једним

леком, нпр. дексаметазон, антагонисти 5-НТЗ рецептора или антагонисти допаминских рецептора (метоклопрамид). Прокинетик метопрокламид може да изазове екстрапирамидалне нусефекте (Табела 5).

Табела 4. Антиеметогени агенси у превенцији мучнине и повраћања приликом примене хемиотерапије – MASCC\*/ESMO\*\* препоруке (13)

Антагонисти 5-НТЗ рецептора	Начин примене и дозе
Ondasetron (Ondasan®)	24 mg per os или 8 mg i. v.
Granisetron (Kytril®, Rasetron®)	2 mg per os или 1 mg i. v.
Tropisetron	5 mg per os или i. v.
Dolasetron	100 mg per os или i. v.
Palonosetron (Aloxi®)	0,25 mg i. v. или 0,5 mg per os
<b>Dexamethasone</b>	12 mg i. v. ili per os
<b>Антагонисти NK<sub>1</sub> рецептора</b>	
Aprepitant (Emend®) caps. 40, 80, 125 mg	125 mg per os
Fosaprepitant	115 mg i. v.

\* MASCC – Multinational Association of Supportive Care in Cancer

\*\* ESMO – European Society of Medical Oncology

Најбољи приступ антиципаторној емези је најбоља могућа контрола акутне и одложене емезе (релаксација болесника, хипноза, терапија музиком). Бензодијазепини су једини лекови који смањују учесталост појаве антиципаторне мучнине и повраћања, али у поновљеним циклусима хемиотерапије њихова ефикасност се обично смањује.

Табела 5. Избор антиеметика према осталим узроцима мучнине и повраћања

<b>Јатрогени опиоиди</b>	<i>Haloperidol</i>	Антагонист допамина	Екстрапирамидални ефекти Седација
	<i>Lovomeprazin</i>	Анксиолитик Антагонист допамина Антимускарински лек	Седација, ризик ретенције урина, замагљен вид
<b>Иритација желуца узрокована радиотерапијом</b>	<i>Lansoprazol</i> <i>Granisetron</i> <i>Cyclizine</i>	Инхибитор протонске пумпе 5-НТЗ антагонист Антихистаминик и антихолинергик	Опстипација Замагљен вид Сува уста Ризик од ретенције урина
<b>Повишени интракранијални притисак</b>	<i>Dexametason</i>	Кортикостероид	Агитација, инсомнија Иритација желуца
<b>Застој желуца Субакутна опструкција црева</b>	<i>Metoklopramid ili Domperidon</i>	Прокинетик	Агитација, централни ефекти
	<i>Ondansetron</i>	5-НТЗ антагонист	Опстипација
<b>Опструкција</b>	<i>Cyclizine</i>	Антихистаминик и антихолинергик	Замагљен вид, сува уста Ризик од ретенције урина
	<i>Haloperidol</i>	Антагонист допамина	Седација, екстрапирамидални ефекти
	<i>Dexametason</i>	Кортикостероид	Агитација, инсомнија, иритација желуца

Могућа нежељена дејства антиеметика:

- веома честа (> 1/10): главобоља, мучнина, затвор;
- честа (1/10): смањен апетит, бол у стомаку, дијареја, слабост, грозница;
- ретка (1/1.000): поремећај срчаног ритма, бол у грудима, поремећај функције јетре;
- веома ретка (1/10.000): губитак апетита, кома, поремећај кретања, несвестица, вртоглавица, раздражљивост, несаница.

### Третман асцитеса и плеуралног излива

Малигни асцитес се карактерише присуством неопластичних ћелија у интраперитонеалној течности (позитивна цитологија) и знак је перитонеалног ширења пелвичних и интраабдоминалних тумора, али и екстраабдоминалних неоплазми (перитонитис карциноматоза). Узроци малигног асцитеса у жена у 75% случајева су гинеколошки малигноми, на првом месту карцином јајника. У патогенези учествује више фактора: промена васкуларне пермеабилности, перитонеална карциноматоза, смањена разлика у онкотском притиску, опструкција лимфне дренаже, конгестија јетре због инфилтрације са тумором и продукција течности од стране самог тумора (14).

Асцитес који не изазива тегобе не захтева лечење, али ако узрокује сметње (повраћање, надутост и бол у трбуху, отежано дисање), у обзир долази примена различитих терапијских поступака, и то: 1. радикална хирургија (перитонектомија); 2. интраперитонеална хемиотерапија са хипертермијом или без хипертермије у комбинацији са системском хемиотерапијом; 3. фототерапија; 4. инстилација модификатора биолошког одговора самостално или у комбинацији са цитотоксичним агенсима; 5. симптоматска терапија (парацентеза, диуретици, перитонеовенски шант).

Парацентеза, то јест евакуација течности из трбушне дупље, доприноси ублажавању симптома. После дренаже у перитонеалну дупљу могу да се убаце цитотоксични агенси, нарочито код минималне резидуалне болести. Малигне форме асцитеса уобичајено не реагују на конвенционалну примену оралних диуретика, иако комбинована примена фуросемида (40–80 мг/дан) и спиринолактона (150–450 мг/дан) може бити од помоћи. Стандардна терапија код симптоматског малигног асцитеса рефрактарног на медикаментозну терапију је перитонеовенски шант (Денвер или Левин) у циљу евакуације асцитеса у венску циркулацију. Компликације шанта могу бити бројне: 1. конгестија плућа; 2. дисеминована интраваскуларна коагулација (ДИК) услед смањене фибринолитичке активности у малижном асцитесу; 3. грозница услед сепсе; 4. емболизација плућа са тумором; 5. оклузија шанта; 6. инфекција у трбушној дупљи; 7. хематогена дисеминација туморских ћелија.

Карцином јајника се налази на другом месту узрочника малигног плеуралног излива. Узроци настанка су опструкција лимфне дренаже услед присуства туморских ћелија, као и VEGF (*vascular endothelial growth factor*, VEGF), који је важан медијатор ангиогенезе и васкуларне пермеабилности. У више од 50% пацијената јавља се диспнеја, потом ортопнеја, кашаљ и бол у грудима. Дијагноза се поставља на основу радиографије плућа, торакоцентезе (дијагностичке и терапијске), цитолошког прегледа (позитиван у 50–60% случајева) и одређивања VEGF у плеуралном пунктату (15).

Терапија плеуралног излива може бити каузална у смислу лечења основне болести и палијативна, то јест одстрањивања течности у циљу ублажавања симптома. Течности се уклања путем аспирације – торакоцентезе, торакостомије, видео-асоциране торакоскопске хирургије (ВАТХ) и плеуродезе. Торакоцентеза се ради у случајевима успореног стварања течности, уколико тумор даје одговор на хемиотерапију и када пацијент не може да толерише агресивније процедуре. Циљ торакостомије је континуирана дренажа помоћу пласираног плеуралног катетера. Примењује се код болесница код којих се очекује преживљавање краће од три месеца, а компликације су као и код торакоцентезе.

Плеуродезом се постиже облитерација плеуралног простора путем инфламације индуковане хемијским агенсом или механички. У те сврхе се користи блеомицин, дохорубицин, екстракт коринебактеријум парвум, сребро-нитрат, повидон јодид, интерферони, интерлеукин-2. Компликације могу бити: бол у грудима, грозница, мучнина, акутна бубрежна инсуфицијенција, анафилакса, акутни респираторни дистрес синдром (АРДС). Метаанализа је показала да талк има сигнификантно

већи успех у односу на друге хемијске агенсе са сличним компликацијама. Апликује се 6 г талка раствореног у 200 мл 0,9% NaCl 16.

### Третман лимфедема

Отежана и поремећена дренажа лимфе код гинеколошких малигнома може изазвати накупљање интерстицијалне течности у доњим екстремитетима и може узроковати озбиљне симптоме и тегобе које је тешко купирати. Лечење је посебно отежано код туморске инфилтрације лимфног система и компресије на лимфатике. Уколико је то могуће, треба смањити притисак на вене и лимфне канале редукацијом туморске масе и/или едема у околини тумора (дексаметазон 8–16 мг/дан). Диференцијално-дијагностички у случају појаве отока у пределу екстремитета треба искључити венску оклузију узроковану тромбом или тумором. Различите вежбе и масаже екстремитета могу бити од помоћи, као и ношење еластичних чарапа током хода, одмарање са подигнутим ногама, избегавање инфекције и трауме и избегавање прекомерног излагању сунцу. Примена медикамената нема значајнијег ефекта.

Палијативни третман доводи до побољшања квалитета живота како саме пацијенткиње тако и њене породице од момента постављања дијагнозе до терминалног стадијума болести. Циљ палијативног збрињавања јесте да превентивно лечи, што је раније могуће, симптоме и нежељене ефекте болести, нежељене ефекте терапије, као и психолошке, социјалне и емоционалне проблеме које сама болест са собом доноси. Зато често кажемо да циљ палијативног третмана није да лечи него да олакша и побољша квалитет живота болеснице и њене породице. Палијативна брига се пружа пацијенткињи од момента када је постављена дијагноза па до краја живота. Палијативну негу би требало да пружа специјалиста палијативне неге у оквиру мултидисциплинарног тима. У здравственом систему Србије не постоји оваква врста специјалисте, али од постојећег кадра могуће је формирати тим који се састоји од лекара, сестара, нутриционисте, фармацеута и социјалног радника. Србија располаже кадровима ове врсте, тако да се тимови могу формирати уз евентуалну доједукацију постојећих људских ресурса. Процес профилисања ових кадрова и њихова едукација не захтева велика материјална улагања, у поређењу са предностима које би донели оболелима и целокупном здравственом систему. До формирања установа за палијативно збрињавање потребно је, а и могуће, организовати палијативни тим у посебним одељењима за збрињавање ових пацијената.

Палијативна нега се односи на сваког пацијента као индивидуу. Третман зависи увек од потреба пацијента, што подразумева збрињавање како физичких (соматских) и психичких проблема тако и јачање одбрамбених механизма и јачање духа оболелих.

# Литература 1

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers CD, Parkin D. GLOBOCAN 2008, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 10. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2010. Available at: <http://globocan.iarc.fr>, Last accessed 8/17/2010.
2. WHO. Cancer Mortality Database, International Agency for Research on Cancer - IARC, Lyon , France, 2012. Available at: <http://www-dep.iarc.fr/WHOdb/WHOdb.htm>, Last update: 06-Nov-2012
3. WHO. World health statistics 2013. World Health Organization Databank. WHO Statistical Information System. Geneva: World Health Organization; 2013. Available at: <http://www.who.int/whosis>
4. Tanja Knežević, Ivan Ivanović, Ljiljana Radović, Slobodanka Gajić, Maja Krstić, Goranka Lončarević, Dragan Miljuš, Dušica Nikosavić, Dejan Živadinović, Branislava Matić,. Health Statistical Yearbook of Republic of Serbia 2010, Zdravstveno-statistički godišnjak Republike Srbije 2010. Institut za javno zdravlje Srbije “Dr Milan Jovanović Batut”, Institut - Batut, Beograd, 2011. Available at: <http://www.batut.org.rs>
5. Dragan Miljuš, Snežana Živković, Sanja Savković. Cancer Incidence and Mortality in Central Serbia – 2010, Incidencija i mortalitet od raka u centralnoj Srbiji – 2010. Registar za rak u centralnoj Srbiji, Institut za zaštitu zdravlja Srbije, Beograd, 2012. Available at: <http://www.batut.org.rs/>
6. National Cancer Institute 133 SEER Survival Monograph. National Cancer Institute, SEER. 2012. Available at: [seer.cancer.gov/publications/survival/surv\\_ovary.pdf](http://seer.cancer.gov/publications/survival/surv_ovary.pdf)
7. Howlander N, Noone AM, Krapcho M, Garshell J, Neyman N, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2010, National Cancer Institute. Bethesda, MD, based on November 2012 SEER data submission, posted to the SEER web site, 2013. Available at: [http://seer.cancer.gov/csr/1975\\_2010](http://seer.cancer.gov/csr/1975_2010)
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2.2011
9. Fleming GF, Ronnett BM and Seidman J. Epithelial ovarian cancer. In: Barakat RR, Markman M and Randall ME, eds. Principles and Practice of Gynecologic Oncology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009:763-836.
10. Morch LS, Lokkegaard E, Andreassen AH, et al. Hormone therapy and ovarian cancer. JAMA 2009;302:298-305. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/196026899>.
11. Finch A, Beiner M, Lubinski J, et al. Salpingo-oophorectomy and the risk of ovarian, fallopian tube, and peritoneal cancers in women with a BRCA1 or BRCA2 Mutation. JAMA 2006;296:185-192. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16835424>
12. Rebbeck TR, Kauff ND and Domchek SM. Meta-analysis of risk reduction estimates associated with risk-reducing salpingo-oophorectomy in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers. J Natl Cancer Inst 2009;101:80-87. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19141781>
13. Clarke-Pearson DL. Clinical practice. Screening for ovarian cancer. N Engl J Med 2009;361:170-177. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587342>
14. Roh MH, Kindelberger D and Crum CP. Serous tubal intraepithelial carcinoma and the dominant ovarian mass: clues to serous tumor origin? Am J Surg Pathol 2009;33:376-383. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19011565>
15. Carlson JW, Miron A, Jarboe EA, et al. Serous tubal intraepithelial carcinoma: its potential role in primary peritoneal serous carcinoma and serous cancer prevention. J Clin Oncol 2008;26:4160-4165. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18757330>
16. Kindelberger DW, Lee Y, Miron A, et al. Intraepithelial carcinoma of the fimbria and pelvic serous carcinoma: Evidence for a causal relationship. Am J Surg Pathol 2007;31:161-169. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17255760>
17. Medeiros F, Muto MG, Lee Y, et al. The tubal fimbria is a preferred site for early adenocarcinoma in women with familial ovarian cancer syndrome. Am J Surg Pathol 2006;30:230-236. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16434898>
18. Semmel DR, Folkins AK, Hirsch MS, et al. Intercepting early pelvic serous carcinoma by routine pathological examination of the fimbria. Mod Pathol 2009;22:985-988. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407856>
19. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. Cancer 2007;109:221-227. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17154394>
20. Menon U, Gentry-Maharaj A, Hallett R, et al. Sensitivity and specificity of multimodal and ultrasound screening for ovarian cancer, and stage distribution of detected cancers: results of the prevalence screen of the UK Collaborative Trial of Ovarian Cancer Screening (UKCTOCS). Lancet Oncol 2009;10:327-340. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19282241>
21. Partridge E, Kreimer AR, Greenlee RT, et al. Results from four rounds of ovarian cancer screening in a randomized trial. Obstet Gynecol 2009;113:775-782. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19305319>
22. Valentin L, Jurkovic D, Van Calster B, et al. Adding a single CA 125 measurement to ultrasound imaging performed by an experienced examiner does not improve preoperative discrimination between benign and malignant adnexal masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2009;34:345-354. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19585547>
23. Hartge P. Designing early detection programs for ovarian cancer. J Natl Cancer Inst 2010;102:3-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042718>



24. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/5003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003)
25. <http://www.sgo.org/WorkArea/showcontent.aspx?id=3664>

## Литература 2

1. Katsube Y, Berg JW, Silverberg SG. Epidemiologic pathology of ovarian tumors: a histopathologic review of primary ovarian neoplasms diagnosed in the Denver Standard Metropolitan Statistical Area, 1 July-31 December 1969 and 1 July-31 December 1979. *Int J Gynecol Pathol.* 1982;1:3-16.
2. Koonings PP, Campbell K, Mishell DR Jr, et al. Relative frequency of primary ovarian neoplasms: a 10-year review. *Obstet Gynecol.* 1989;74:921-926.
3. Scully RE, Young RH, Clement PB Tumors of the ovary, maldeveloped gonads, fallopian tube, and broad ligament. In: Atlas of tumor pathology, 3rd series, fasc 23. Armed Forces Institute of Pathology, Washington, DC(1998)
4. Acs G. Serous and mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. *Am J Clin Pathol* 2005; 123[suppl]:S13-S57
5. Silverberg S. Borderline ovarian tumors: consensus, controversy, and continuing challenges. *Pathol Case Rev* 2006; 11:9-17
6. Kaku T, Ogawa C, Kawano Y, Ohishi Y, Kobayashi H et al. Histological classification of ovarian cancer. *Med Electron Microsc* (2003) 36:9-17
7. Seidman JD, Horkayne-Szakaly I, Haiba M, et al. The histologic type and stage distribution of ovarian carcinomas of surface epithelial origin. *Int J Gynecol Pathol* 2004;23:41-4.
8. Folkins AK, Jarboe EA, Roh MH, Crum CP. Precursors to pelvic serous carcinoma and their clinical implications. *Gynecol. Oncol.* 113(3),391-396 (2009).
9. Piek JM, van Diest PJ, Zweemer RP *et al.* Dysplastic changes in prophylactically removed fallopian tubes of women predisposed to developing ovarian cancer. *J. Pathol.* 195(4),451-456 (2001).
10. McMeekin DS, Burger RA, Manetta A, DiSaia P, Berman ML. Endometrioid adenocarcinoma of the ovary and its relationship to endometriosis. *Gynecol. Oncol.* 59(1),81-86 (1995).
11. Modesitt SC, Tortolero-Luna G, Robinson JB, Gershenson DM, Wolf JK. Ovarian and extraovarian endometriosis-associated cancer. *Obstet. Gynecol.* 100(4),788-795 (2002).
12. Risch HA, McLaughlin JR, Cole DE *et al.* Prevalence and penetrance of germline *BRCA1* and *BRCA2* mutations in a population series of 649 women with ovarian cancer. *Am. J. Hum. Genet.* 68(3),700-710 (2001).
13. Vang R, Shih IeM, Kurman RJ. Ovarian low-grade and high-grade serous carcinoma: pathogenesis, clinicopathologic and molecular biologic features, and diagnostic problems. *Adv. Anat. Pathol.* 16(5),267-282 (2009).
14. Tavassoli FA, Devilee P, eds. Pathology and Genetics of Tumours of the Breast and Female Genital Tract. Lyon: IARC Press, 2003.
15. Roth LM, Recent Advances in the Pathology and Classification of Ovarian Sex Cord-Stromal Tumors. *Int J Gynecol Pathol*, Vol. 25, No. 3, July 2006
16. Chen VW, Ruiz B, Killeen JL, Cote TR, Wu XC, Correa CN. Pathology and Classification of Ovarian Tumors. *CANCER Supplement* 2003; 97 (10):2631-42.
17. Shimizu Y, Kamoi S, Amada S, Hasumi K, Akiyama F, Silverberg SG. Toward the development of a universal grading system for ovarian epithelial carcinoma. I. Prognostic significance of histopathologic features—problems involved in the architectural grading system. *Gynecol Oncol.* 1998;70:2-12.
18. Silverberg SG. Histopathologic grading of ovarian carcinoma: a review and proposal. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:7-15.
19. Mayr D, Diebold J. Grading of ovarian carcinomas. *Int J Gynecol Pathol.* 2000;19:348-353.
20. Kurman R. Blaustein's pathology of the female genital tract. New York: Springer-Verlag, 1994.

## Литература 3

1. Young RC. Gynecologic malignancies. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 14th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 1998:605-611.
2. Clement KD, Connor PD. Tumors of the female re-productive organs. In: Taylor RB, David AK, Johnson TA Jr, Phillips DM, Scherger JE, eds. *Family Medicine: Principles and Practice*. 5th ed. New York, NY: Springer-Verlag Inc; 1998:916-924.
3. Petignat P, Gaudin G, Vajda D, Joris F, Obrist R. Ovarian cancer: the symptoms and pathology: the cases of the Cantonal Cancer Registry (1989-1995). *Schweiz Med Wochenschr.* 1997;127:1993-1999.
4. Goff BA, Mandel L, Muntz HG, Melancon CH. Ovarian cancer diagnosis: results of a national ovarian cancer survey. *Cancer.* 2000;89:2068-2075
5. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001;98:212-217.
6. Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol.* 2001;83:466-471.

7. Goff B, Mandel L, Melancon C, Muntz H. Frequency of symptoms of ovarian cancer in women presenting to primary care clinics. *JAMA* 2004 ;291:2705-12.
8. Olson SH, Mignone L, Nakraseive C, Caputo TA, Barakat RR, Harlap S. Symptoms of ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2001;98:212-217.
9. Vine MF, Ness RB, Calingaert B, Schildkraut JM, Berchuck A. Types and duration of symptoms prior to diagnosis of invasive or borderline ovarian tumor. *Gynecol Oncol.* 2001;83:466-471
10. Hamilton W, Peters T J, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998
11. Latifeh I, Marsden DE, Robertson G, Gebiski V, Hacker NF. Presenting symptoms of epithelial ovarian cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2005 ;45:211-4.
12. Chan Y, Ng T, Lee W, Ngan H, Wong L. Symptoms, coping strategies, and timing of presentations in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2003;90:651-6.
13. Webb P, Purdie D, Grover S, Jordan S, Dick L-M, Green A. Symptoms and diagnosis of borderline, early and advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;92:232-9.

## Литература 4

1. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1630-1639.
2. Hamilton W, Peters T J, Bankhead C, Sharp D. Risk of ovarian cancer in women with symptoms in primary care: population based case-control study. *BMJ* 2009;339:b2998
3. Hartge P. Designing early detection programs for ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:3-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2004271824>. Lu KH, Skates S, Bevers TB, et al. A prospective U.S. ovarian cancer screening study using the risk of ovarian cancer algorithm (ROCA) [abstract]. *J Clin Oncol* 2010;28(Suppl 15):Abstract 5003. Available at: [http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15\\_suppl/5003](http://meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/28/15_suppl/5003)
4. Hartge P. Designing early detection programs for ovarian cancer. *J Natl Cancer Inst* 2010;102:3-4. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20042718>

## Литература 5

### 5.1-6.

1. Levine DA, De Los Santos J, Fleming J, Barakat RR, Markman M, Randall ME: Handbook for Principles and Practice of Gynecologic Oncology. Lippincott, Williams & Wilkins, 2010.
2. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;335:1950-1955.
3. Bell J, Brady MF, Young RC, et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006;102:432-439.
4. Buys SS, Partridge E, Greene MH, et al. Ovarian cancer screening trial. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;193:1630-1639.
5. Eisenhauer EA, Vermorken JB, van Glabbeke M. Predictors of response to subsequent chemotherapy in platinum pretreated ovarian cancer: A multivariate analysis of 704 patients. *Ann Oncol.* 1997;8:963-968.
6. Markman M, Liu PY, Wilczynski S, et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum-paclitaxel based chemotherapy: A Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:2460-2465.
7. Markman M, Rothman R, Hakes T, et al. Second-line platinum therapy in patients with ovarian cancer previously treated with cisplatin. *J Clin Oncol.* 1991;9:389-393.
8. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin compared with paclitaxel and cisplatin in patients with stage III and stage IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;334:1-6.
9. Rubin SC, Benjamin I, Behbakht K, et al. Clinical and pathological features of ovarian cancer in women with germ-line mutations of BRCA 1. *N Engl J Med.* 1996;335:1413-1416.
10. Seidman JD, Kurman RJ. Ovarian serous borderline tumors. A critical review of the literature with emphasis on prognostic indicators. *Hum Pathol.* 2000;31:539-557.
11. Trimble CL, Kosary C, Trimble EL. Long-term survival and patterns of care in women with ovarian tumors of low malignant potential. *Gynecol Oncol.* 2002;86:34-37.
12. Trimble EL. NCI Clinical Announcement of Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer Accessed March 1, 2009.
13. van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. *N Engl J Med.* 1995;332:629-634.
14. Berek J, Hacker N. Practical Gynecologic Oncology. 2010. Lippincott, Williams & Wilkins.
15. Di Saia P. Clinical Gynecologic Oncology. 2011. Lippincott, Williams & Wilkins.
16. Gershenson D. Surgical Gynecologic Oncology. 2010. Lippincott, Williams & Wilkins

5.7.

1. Bateman JC. Chemotherapeutic management of advanced ovarian carcinoma. *Med Ann Dist Columbia* 1959; 28: 537-544
2. Bell-McGuinn K, Konner J, Tew W et al. New drugs for ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 8): viii77-viii82
3. Bast Jr RC. Molecular approaches to personalizing management of ovarian cancer. *Ann Oncol* 2011; 22 (Suppl 8): viii5-viii15
4. Kim A, Ueda Y, Naka T et al. Therapeutic strategies in epithelial ovarian cancer. *J Exp & Clin Cancer Res* 2012; 31: 14-21
5. Trimbos J, Parmar M, Vergote I et al. International Collaborative Ovarian Neoplasm trial 1 and Adjuvant ChemoTherapy In Ovarian Neoplasm trial: two parallel randomized phase III trials of adjuvant chemotherapy in patients with early-stage ovarian carcinoma. *J natl Cancer Inst* 2003; 95: 105-112
6. Winter-Roach B, Kichener H, Dickinson H. Adjuvant (post-surgery) chemotherapy for early stage epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (3): CD004706
7. Bell J, Brady M, Young R et al. Randomized phase III trial of three versus six cycles of adjuvant carboplatin and paclitaxel in early stage epithelial ovarian carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2006; 102: 432-439
8. Chan JK, Tian C, Fleming GF et al. The potential benefit of 6 vs. 3 cycles of chemotherapy in subsets of women with early-stage high-risk epithelial ovarian cancer: an exploratory analysis of a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 301-306
9. García-Sáenz JA, Custodio A, Casado A et al. Platinum-based adjuvant chemotherapy on moderate- and high-risk stage I and II epithelial ovarian cancer patients. Long-term single institution experience and literature review. *Clin Transl Oncol* 2011; 13: 121-132
10. Colombo N, Peiretti M, Parma G et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2010; 21: v23-v30
11. Eisenhauer EI, Abu-Rustum NR, Sonada Y et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gyn Oncol* 2008; 108: 276-281
12. Advanced Ovarian Cancer Trialists' Group. Chemotherapy in advanced ovarian cancer: four systematic meta-analyses of individual patient data from 37 randomised trials *Br J Cancer* 1998; 78: 1479-1487
13. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 1682-1691
14. Du Bois A, Quinn M, Thigpen T et al. 2004 Consensus statements on the management of ovarian cancer: final document of the 3<sup>rd</sup> international gynecologic cancer intergroup ovarian cancer conference (GFIG, OCCO 2004). *Ann Oncol* 2005; 16 (Suppl 8): viii7-viii12
15. Ali SN, Ledermann JA. Current practice and new developments in ovarian cancer chemotherapy. *Obstetr & Gynaecolog* 2007; 9: 265-269
16. NCI: Stage III and Stage IV Ovarian Epithelial Cancer Treatment, last modified februar 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial>
17. Bookman M, Brady M, McGuire W et al. Evaluation of new platinum-based treatment regimens in advanced-stage ovarian cancer: a Phase III Trial of Gynecologic Cancer Intergroup. *J Clin Oncol* 2009; 27: 1419-1425
18. Markman M, Liu PY, Wilezynski S et al. Phase III randomized trial of 12 versus 3 months of maintenance paclitaxel in patients with advanced ovarian cancer after complete response to platinum and paclitaxel-based chemotherapy: a Southwest Oncology Group and Gynecologic Oncology Group trial. *J Clin Oncol* 2003; 21: 2460-2465
19. Katsumata N, Yasuda M, Takahashi F et al. Dose-dense paclitaxel once a week in combination with carboplatin every 3 weeks for advanced ovarian cancer: a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374: 1331-1338
20. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; (1): CD005340
21. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43
22. Gray H, Shah C, Swensen R et al. Alternative intraperitoneal chemotherapy regimens for optimally debulked ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2010; 116: 340-344
23. Vergote I, Amant F, Kristensen G et al. Primary surgery or neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery in advanced ovarian cancer. *Eur J Cancer* 2011; 47 (Suppl 3): 88-92
24. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; (1): CD006014
25. Vergote I, Tropé C, Amant F et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. *N Engl J Med* 2010; 363: 943-953
26. Markman M. Pharmaceutical management of ovarian cancer. *Drugs* 2008; 68: 771-789
27. Pisano C, Bruni G, Facchini G et al. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer. *Ther Clin Risk Manag* 2009; 5: 421-428
28. Rustin G, van der Burg M, Griffin C et al. Early versus delayed treatment of relapsed ovarian cancer (OV05/EORTC 55955): a randomized trial. *Lancet* 2010; 376: 1155-1163
29. Markman M. Optimal treatment of recurrent ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (Suppl 2): 40-43
30. Monk B, Coleman R. Changing the paradigm in the treatment of platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: from platinum doublets to nonplatinum doublets and adding angiogenesis compounds. *Int J Gynecol Cancer* 2009; 19 (Suppl 2): 63-67
31. NCI: Recurrent or Persistent Ovarian Epithelial Cancer Treatment, last modified februar 2013; <http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/treatment/ovarianepithelial>

32. Parmar MK, Ledermann JA, Colombo N et al. Paclitaxel plus platinum-based chemotherapy versus conventional platinum-based chemotherapy in women with relapsed ovarian cancer. *Lancet* 2003; 361: 2099-2106
33. Matsuo K, Lin YG, Roman LD, Sood AK: Overcoming platinum resistance in ovarian carcinoma. *Expert Opin Investig Drugs* 2010; 19: 1339-1354
34. Gordon AN, Tonda M, Sun S et al. Long-term survival advantage for women treated with pegylated liposomal doxorubicin compared with topotecan in a phase 3 randomized study of recurrent and refractory epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004; 95: 1-8
35. Monk B, Herzog T, Kaye S et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3107-3114
36. Pignata S, canella L, Leopardi D et al. Chemotherapy in epithelial ovarian cancer. *Cancer Lett* 2011; 303: 73-83
37. Mantia-Saldone G, Edwards R, Vlad A. Targeted treatment of recurrent platinum-resistant ovarian cancer: current and emerging therapies. *Cancer Manag Res* 2011; 3: 25-38

#### 5.8.

1. Kerbel RS. Therapeutic implications of intrinsic or induced angiogenic growth factor redundancy in tumor revealed. *Cancer Cell* 2005; 8: 269-271
2. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971; 285: 1757
3. Raspollini MR, Amunni G, Villanucci A et al. Prognostic significance of microvascular density and vascular endothelial growth factor expression in advanced ovarian serous carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2004; 14: 815-823
4. Gasparini G, Bonoidi E, Viale G et al. Prognostic et predictive value of tumor angiogenesis in ovarian carcinomas. *Int j cancer* 1996; 69: 205-211
5. Siddigul GK, Elmasy K, Wong Te Fong AC et al. Prognostic significance of intratumoral vascular endothelial growth factor as a marker of tumor angiogenesis in epithelial ovarian cancer. *Eur J Gynecol Oncol* 2010; 31: 156-159
6. Burger RA, Brady MF, Bookman MA et al. Incorporation of bevacizumab in the primary treatment of ovarian cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2473-83
7. Perren T, Swart AM, Pfistere J et al. A Phase 3 Trial of Bevacizumab in Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2011; 365: 2484-2496
8. Jamal A, Sigel R, Ward E et al. Cancer statistics, 2006. *Cancer J Clin.* 2006; 56: 106-130
9. Colombo N, Peiretti G, Parma M et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Annals of Oncology* .2010; 21 (5): 23-30

#### 5.9.

1. Morton G, Thomas GM. Radiation therapy for ovarian cancer: an under utilized modality? *Current Radiation Oncology* 1996; 2: 368-89
2. Cardenes H, Randall ME. Integrating radiation therapy in the curative management of ovarian cancer: current issues and future directions. *Semin Radiat Oncol* 2000; 10: 61-70
3. Dembo AJ. Epithelial ovarian cancer: the role of radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 835-45
4. Sell A, Bertelsen K, Andersen JE, Stroyer I, Panduro J. Randomized study of wholeabdomen irradiation versus pelvic irradiation plus cyclophosphamide in treatment of early ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1990; 37: 367-73
5. Lindner H, Willich H, Atzinger A. Primary adjuvant whole abdominal irradiation in ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1990; 19: 1203-6
6. Goldberg N, Peschel RE. Postoperative abdominopelvic radiation therapy for ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1988; 14: 425-9
7. Fletcher GH. Clinical dose-response curves of human malignant epithelial tumours. *Br J Radiol* 1973; 46: 1-12
8. Mychalczak BR, Fuks Z. The current role of radiotherapy in the management of ovarian cancer. *Hematol Oncol Clin North Am* 1992; 6: 895-913
9. Pickel H, Lahousen M, Petru E, et al. Consolidation radiotherapy after carboplatinbased chemotherapy in radically operated advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 1999; 72: 215-9
10. Lambert HE, Rustin GJ, Gregory WM, Nelstrop AE. A randomized trial comparing single-agent carboplatin with carboplatin followed by radiotherapy for advanced ovarian cancer: a North Thames Ovary Group study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 440-8
11. Thomas GM, Dembo AJ. Integrating radiation therapy into the management of ovarian cancer. *Cancer* 1993; 71: 1710-8
12. Sorbe B. Consolidation treatment of advanced (FIGO stage III) ovarian carcinoma in complete surgical remission after induction chemotherapy: A randomized, controlled, clinical trial comparing whole abdominal radiotherapy, chemotherapy, and no further treatment. *Int J Gynecol Cancer* 2003; 13: 278-86
13. Fyles AW, Dembo AJ, Bush RS, et al. Analysis of complications in patients treated with abdomino-pelvic radiation therapy for ovarian carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1992; 22: 847-51.
14. Fyles AW, Thomas GM, Pintilie M, Ackerman I, Levin W. A randomized study of two doses of abdominopelvic radiation therapy for patients with optimally debulked Stage I, II, and III ovarian cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 41: 543-9
15. Duthoy W, De Gerssem W, Vergote K et al. Whole abdominoplevic radiotherapy (WAPRT) using intensity-modulated arc therapy(IMRT): first clinical experience. *Intern. J of Rad.Oncolg.Biol Phys.* 2003;57 (4):1019-1032
16. Corn BW, Greven KM, Randall ME, Wolfson AH, Kim RY, Lanciano RM. The efficacy of cranial irradiation in ovarian cancer metastatic to the brain: analysis of 32 cases. *Obstet Gynecol* 1995; 86: 955-9

17. Firat S, Erickson B. Selective irradiation for the treatment of recurrent ovarian carcinoma involving the vagina or rectum. *Gynecol Oncol* 2001; 80: 213-20
18. Corn BW, Lanciano RM, Boente M, Hunter WM, Ladazack J, Ozols RF. Recurrent ovarian cancer. Effective radiotherapeutic palliation after chemotherapy failure. *Cancer* 1994; 74: 2979-83
19. Hansec EK, Roach M. handbook of Evidence-based radiation Oncology. 2<sup>nd</sup> edition, Springer New York 2010

## Литература 6

1. Geniy A. The effect of multidisciplinary team care on cancer management. *Pan Afr Med J* 2011; 9: 20-9.
2. Trimble E. Patterns of care in ovarian cancer. In: Jacobs JI, Shepherd HJ, Oram HD, et al. editors. *Ovarian cancer*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2002. p.323-9.
3. Debono D. Integration of palliative medicine into routine oncological care: what does the evidence show us? *J Oncol Pract* 2011; 7(6): 350-4.
4. World Health Organization. *Cancer pain relief*. Geneva: World Health Organization; 1986.
5. Bruera E, Yennurajalingam S. Palliative care in advanced cancer patients: how and when? *Onkologist* 2012; 17(2): 267-73.
6. IASP pain terminology. <http://www.iasp-pain.org/AM/Template.cfm?Section=GeneralResourceLinks&Template=/CM/HTMLDisplay.cfm&ContentID=3058>
7. McCaffery M, Beebe A. *Pain: Clinical manual for nursing practice*. St. Louis: Mosby; 1989.
8. Woodruff R. *Cancer pain*. Victoria, Australia: Asperula Pty Ltd, 1997.
9. World Health Organization. *Cancer pain relief with a guide to opioid availability*. Second ed. Geneva: World Health Organization, 1996.
10. Quigley C. Opioid switching to improve pain relief and drug tolerability. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004; Issue 3. Aet. No.: CD004847. DOI: 10.1002/14651858.CD004847.
11. Milićević N, Bošnjak S, Gutović J, Nalić D, ured. *Palijativno zbrinjavanje onkoloških bolesnika: nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti*. 1. izd. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2004.
12. Leppert W, Buss T. The role of corticosteroids in the treatment of pain in cancer patients. *Curr Pain Headache Rep*. 2012; 16(4): 307-13.
13. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy- induced nausea and vomiting: results of the Perugia consensus conference. *Ann Oncol* 2010; 21(Suppl 5): v232-v243.
14. Saada E, Follana P, Peyrade F, Mari V, Francosis E. Pathogenesis and management of refractory malignant ascites. *Bull Cancer* 2011; 98(6): 679-87.
15. Kamal A, Maguire J, Wheeler J, Currow D, Abemethy A. Dyspnea review for the palliative care professional: treatment goal and therapeutic options. *J Palliat Med*. 2012; 15(1): 106-14.
16. Barbetakis N, Asteriou C, Papadopoulou F, et al. Early and late mortality and life expectancy following thoracoscopic talc insufflation for control of malignant pleural effusion: a review of 400 cases. *J Cardiothorac Surg* 2010; 5:27-32.
17. Abeloff Martin et al. *Clinical oncology*. 2<sup>nd</sup> ed. Churchill Livingstone, inc 2000.
18. National Cancer Institute. (<http://cnetb.nci.nih.gov/cancerrit.shtml>)
19. Twycross R. *Pain relief in advanced cancer*. London: Churchill Livingstone, 1994
20. Grond S, Zech D, Diefenbah C, Radbruch L, Lehmann KA, Assessment of cancer pain: a prospective evaluation in 2266 cancer patients referred to a pain service. *Pain* 1996;64:107-14
21. Grossman SA, Sheidler VR, Swedeen K, Mucenski J, Piantadosi S. Correlation of patient and caregiver ratings of cancer pain. *J Pain Symptom Manage* 1991;6:53-7